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
Sobre el oficio de editor
F. Ferrero

Comentarios
Sobre comparaciones múltiples y variables competitivas
M. Ciocca, et al.

José María Ceriani Cernadas
N. E. Rossato

Artículos originales
Segundo estudio epidemiológico de sepsis y shock séptico pediátricos en la República Argentina (ESSPED-2)
M. E. Galván, et al.

Telangiectasia hemorrágica hereditaria en pediatría: estudio descriptivo en un servicio especializado
M. Squitín Tasende, et al.

Prevalencia de bajo peso, baja longitud y desproporción corporal al nacer en pacientes con displasias esqueléticas. Estudio retrospectivo
S. S. Chiaramonte, et al.

Evaluación de la efectividad de la vacuna contra el virus sincicial respiratorio en menores de 6 meses en Córdoba, Argentina
G. F. Scruzzi, et al.

Sífilis congénita en Argentina: tendencia temporal y asociación con desigualdad de ingresos en el período 2006-2021
N. Tumas, et al.

Comunicación breve
Actividad física insuficiente en adolescentes
P. Weissbrod, et al.

Artículo especial
Un vuelo retrasado por la niebla y la historia de sir Michael Anthony Epstein (1921-2024) e Yvonne Margaret Barr (1932-2016)
A. Donoso Fuentes, et al.

Actualización
Nefrotoxicidad asociada a quimioterapia: un problema que llegó para quedarse
M Liern

Reportes de casos
Hipertensión pulmonar secundaria a déficit de vitamina C. Reporte de caso
M. Silberkasten, et al.

Compromiso pleural y espinal extradural en un paciente con bartonelosis sistémica
I. A. Kamiya Rodas, et al.

Trastorno del desarrollo neurológico con deterioro variable de la motricidad y del habla (NEDMIAL): primer caso reportado en Argentina
M. Linares, et al.

Tejido cerebral ectópico, una causa inesperada de dificultad para la alimentación
W. Mo, et al.

Mucormicosis musculoesquelética en una niña con leucemia linfoblástica aguda
D. Vicentin, et al.

Educación médica
Estableciendo estándares en Evaluación Clínica Objetiva Estructurada (ECOE) de graduación en medicina: comparación de los métodos de grupo límite y Hofstee
M. R. García Diéguez, et al.

¿Cuál es su diagnóstico?
Foliculitis decalvante
D. Y. Puski, et al.

Cartas al editor

Artículos seleccionados
Resumen y comentario

Archivos hace 75 años
Método de aplicación del B.C.G. en la Argentina.
A. Chattás

Sociedad Argentina de Pediatría
Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo
Desafíos en la evaluación de pacientes con errores innatos de la inmunidad ante la implementación de la vacuna antineumocócica conjugada 20-valente
D. Cabanillas, et al.

Constancia de salud de niños, niñas y adolescentes, como requisito para realizar actividad física en Argentina. Posicionamiento de la Sociedad Argentina de Pediatría, 2025
J. Pochetti, et al.

Sociedad Argentina
de Pediatría



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor

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 2025-2027

Presidente
Dra. Verónica Sabina Giubergia

Vicepresidente 1°
Dra. Elizabeth Patricia Bogdanowicz

Vicepresidente 2°
Cinthia Victoria Bastianelli

Secretaria General
Dra. Lucrecia Georgina Arpí

Prosecretaria General
María Florencia Lucion

Tesorero
Manuel Rocca Rivarola

Secretaria de Educación Continua
Mariana del Pino

Secretario de Regiones, Filiales y Delegaciones
Nicolás Molina Favero

Secretario de Relaciones Institucionales
Gastón Pablo Pérez

Secretaria de Subcomités, Comités y Grupos de Trabajo
Andrea Mariana Exeni

Secretaria de Medios y Relaciones Comunitarias
Ángela Silvia Nakab

Secretaria de Actas y Reglamentos
Natalia Verónica Gamba

Vocal 1°
María Julieta Rosso

Vocal 2°
José Humberto Cárdenas Cumana

Vocal 3°
Jimena Dri

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

Producción gráfica
IDEOGRAFICA SERVICIOS EDITORIALES
ideografica1988@gmail.com

Archivos Argentinos de Pediatría
Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ISSN 0325-0075
ISSN 1668-3501

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 Garcia 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. 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: Nº 682.782. Registro Nacional de Instituciones: Nº 0159. Inscripción Personas Jurídicas: NC 4029 - Resolución Nº 240/63. Inscripción Derecho de Autor Nº 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 los contrario.

Esta publicación no puede ser reproducida o trasmitida 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

Índice

Diciembre 2025;123(6)

Acceso abierto

Archivos Argentinos de Pediatría
Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

Editorial

Sobre el oficio de editor
Fernando Ferrero **e202510719**

Comentarios

Sobre comparaciones múltiples y variables competitivas
Mirta Ciocca, Ricardo Mastai, Arturo Cagide **e202510696**

José María Ceriani Cernadas
Norma E. Rossato **e202510720**

Artículos originales

Segundo estudio epidemiológico de sepsis y shock séptico pediátricos en la República Argentina (ESSPED-2)
María E. Galván, Carolina Viqueira Guzmán, Estefanía Lanzavecchia, Roberto Jabornisky, Silvina Ruvinsky, María V. Kulik, Silvia N. Santos, Joseph Carcillo, Luis Landry, Macarena Roel, Juan C. Vassallo, Grupo de Investigación ESSPED-2 **e202510646**

Telangiectasia hemorrágica hereditaria en pediatría: estudio descriptivo en un servicio especializado
Magalí Squitín Tasende, Nicolás Guerrero Serravalle, Lucía G. Pérez, Ana Braslavsky, Marcelo Serra **e202510661**

Prevalencia de bajo peso, baja longitud y desproporción corporal al nacer en pacientes con displasias esqueléticas. Estudio retrospectivo
Silvana S. Chiaramonte, Mariana del Pino, Virginia Fano **e202510663**

Evaluación de la efectividad de la vacuna contra el virus sincicial respiratorio en menores de 6 meses en Córdoba, Argentina
Graciela F. Scruzzi, Carlos G. Franchini, Ana C. Giorgetti, Lautaro Fonseca Ingüe, Daiana D. Sarmiento, Sandra M. Belfiore, Ana P. Willington, Fernando Canna, María E. Vittori, Sonia Nieva, Gustavo J. Klein **e202510741**

Sífilis congénita en Argentina: tendencia temporal y asociación con desigualdad de ingresos en el período 2006-2021
Natalia Tumas, Graciela F. Scruzzi, Virginia Peresini, Ana C. Godoy, Ana P. Willington, Gaetano Vaggione, M. Eugenia Peisino, Gabriel E. Acevedo **e202510710**

Comunicación breve

Actividad física insuficiente en adolescentes
Paula Weissbrod, María I. Peñalva, Ariela Slarner, Patricia Jáuregui Leyes **e202410518**

Artículo especial

Un vuelo retrasado por la niebla y la historia de sir Michael Anthony Epstein (1921-2024) e Yvonne Margaret Barr (1932-2016)
Alejandro Donoso Fuentes, Daniela Arriagada Santis **e202510694**

Actualización

Nefrotoxicidad asociada a quimioterapia: un problema que llegó para quedarse
Miguel Liern **e202510666**

Reportes de casos

Hipertensión pulmonar secundaria a déficit de vitamina C. Reporte de caso
Malena Silberkasten, Erika San Martín, Jimena V. Cuello, María V. Britto, María E. Andrés **e202510643**

Compromiso pleural y espinal extradural en un paciente con bartonelosis sistémica
Ileana A. Kamiya Rodas, Ana C. Bustos **e202410573**

Trastorno del desarrollo neurológico con deterioro variable de la motricidad y del habla (NEDMIAL): primer caso reportado en Argentina
Manuel Linares, Micaela Lambertucci, Mateo Castellani **e202510669**

Tejido cerebral ectópico, una causa inesperada de dificultad para la alimentación
Wei Mo, Shixi Liu, Hui Yang, Haiyang Wang **e202510651**

Mucormicosis musculoesquelética en una niña con leucemia linfoblástica aguda
Daisi Vicentin, Eugenia Fernández Scotto **e202510681**

Educación médica

Estableciendo estándares en Evaluación Clínica Objetiva Estructurada (ECOE) de graduación en medicina: comparación de los métodos de grupo límite y Hofstee
Marcelo R. García Diéguez, Marta P. del Valle, Alejandro G. Cragno **e202510758**

¿Cuál es su diagnóstico?

Foliculitis decalvante
Daniela Y. Puski, Paola C. Stefano, María del Valle Centeno, Andrea B. Cervini **e202410562B**

Cartas al editor

e202510804

Artículos seleccionados

Resumen y comentario **e202510912**

Archivos hace 75 años

Método de aplicación del BCG en la Argentina
Alberto Chattás **e202510911**

Sociedad Argentina de Pediatría
Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Desafíos en la evaluación de pacientes con errores innatos de la inmunidad ante la implementación de la vacuna antineumocócica conjugada 20-valente
Diana Cabanillas, María N. Tahuil, Carolina Bouso, Astrid Schellnast Faure, Gabriela Belardinelli, Laura Del Pino, Celeste Ballester, Ileana Moreira, Laura Sasia, Elma Nievas, Lucía Tarquini, Luz Martin, Lucía Caputi, Denise Menard, Agostina Llarens, Lucía Peirano, Luciano Urdinez, Ignacio Uriarte, Daniela Di Giovanni, Andrea Gómez Raccio, Victor Skrie, Miguel Galicchio, Julio C. Orellana, Lorena Regairaz, Diana Liberatore, Mariana Villa **e202410632**

Constancia de salud de niños, niñas y adolescentes, como requisito para realizar actividad física en Argentina. Posicionamiento de la Sociedad Argentina de Pediatría, 2025
Juliana Pochetti, Daniel Ponczosznik, Celeste López, Vanina Stier, Romina Valerio, María Guinot, María A. Yamasiro, Gustavo Farruggia **e202510821**

Contents

December 2025;123(6)

open access

Archivos Argentinos de Pediatría
Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

Editorial

On the craft of editing
Fernando Ferrero **e202510719**

Comments

On multiple comparisons and competitive variables
Mirta Ciocca, Ricardo Mastai, Arturo Cagide **e202510696**

José María Ceriani Cernadas
Norma E. Rossato **e202510720**

Original articles

Second epidemiological study of pediatric sepsis and septic shock in Argentina (ESSPED-2)
María E. Galván, Carolina Viqueira Guzmán, Estefanía Lanzavecchia, Roberto Jabornisky, Silvina Ruvinsky, María V. Kulik, Silvia N. Santos, Joseph Carcillo, Luis Landry, Macarena Roel, Juan C. Vassallo, Grupo de Investigación ESSPED-2 **e202510646**

Hereditary hemorrhagic telangiectasia in pediatrics: descriptive study in a specialized unit
Magalí Squitín Tasende, Nicolás Guerrero Serravalle, Lucía G. Pérez, Ana Braslavsky, Marcelo Serra **e202510661**

Prevalence of low birth weight, short length, and body disproportion at birth in patients with skeletal dysplasias: A retrospective study
Silvana S. Chiaramonte, Mariana del Pino, Virginia Fano **e202510663**

Evaluation of the effectiveness of the respiratory syncytial virus vaccine in children under 6 months of age in Córdoba, Argentina
Graciela F. Scruzzi, Carlos G. Franchini, Ana C. Giorgetti, Lautaro Fonseca Ingüe, Daiana D. Sarmiento, Sandra M. Belfiore, Ana P. Willington, Fernando Canna, María E. Vittori, Sonia Nieva, Gustavo J. Klein **e202510741**

Congenital syphilis in Argentina: temporal trends and association with income inequality, 2006–2021
Natalia Tumas, Graciela F. Scruzzi, Virginia Peresini, Ana C. Godoy, Ana P. Willington, Gaetano Vaggione, M. Eugenia Peisino, Gabriel E. Acevedo **e202510710**

Brief report

Insufficient physical activity in adolescents
Paula Weissbrod, María I. Peñalva, Ariela Slarner, Patricia Jáuregui Leyes **e202410518**

Special article

A fog-delayed flight and the story of Sir Michael Anthony Epstein (1921–2024) and Yvonne Margaret Barr (1932–2016)
Alejandro Donoso Fuentes, Daniela Arriagada Santis **e202510694**

Review

Chemotherapy-associated nephrotoxicity: a persistent clinical challenge
Miguel Liern **e202510666**

Case reports

Pulmonary hypertension secondary to vitamin C deficiency: A case report
Malena Silberkasten, Erika San Martín, Jimena V. Cuello, María V. Britto, María E. Andrés **e202510643**

Pleural and extradural spinal involvement in a patient with systemic bartonellosis
Ileana A. Kamiya Rodas, Ana C. Bustos **e202410573**

Neurodevelopmental disorder with variable motor and language impairment (NEDMIAL): first case reported in Argentina
Manuel Linares, Micaela Lambertucci, Mateo Castellani **e202510669**

Heterotopic brain tissue, an unexpected reason for feeding difficulty
Wei Mo, Shixi Liu, Hui Yang, Haiyang Wang **e202510651**

Musculoskeletal mucormycosis in a girl with acute lymphoblastic leukemia
Daisi Vicentin, Eugenia Fernández Scotto **e202510681**

Medical education

Examinations (OSCEs) for Medical School Graduation: A Comparison of the borderline and Hofstee methods
Marcelo R. García Diéguez, Marta P. del Valle, Alejandro G. Cragno **e202510758**

What is your diagnosis?

Folliculitis decalvans
Daniela Y. Puski, Paola C. Stefano, María del Valle Centeno, Andrea B. Cervini **e202410562B**

Letters

e202510804

Selected papers from current literature

Abstracts and commentaries **e202510912**

Archivos 75 years ago

BCG application method in Argentina
Alberto Chattás **e202510911**

SAP Committees and Working Groups

Challenges in the evaluation of patients with inborn errors of immunity following the implementation of the 20-valent pneumococcal conjugate vaccine
Diana Cabanillas, María N. Tahuil, Carolina Bouso, Astrid Schellnast Faure, Gabriela Belardinelli, Laura Del Pino, Celeste Ballester, Ileana Moreira, Laura Sasia, Elma Nievas, Lucía Tarquini, Luz Martin, Lucía Caputi, Denise Menard, Agostina Llarens, Lucía Peirano, Luciano Urdinez, Ignacio Uriarte, Daniela Di Giovanni, Andrea Gómez Raccio, Victor Skrie, Miguel Galicchio, Julio C. Orellana, Lorena Regairaz, Diana Liberatore, Mariana Villa **e202410632**

Health Certificates for children and adolescents as a requirement for physical activity in argentina: Position statement of the Sociedad Argentina de Pediatría 2025
Juliana Pochetti, Daniel Ponczosznik, Celeste López, Vanina Stier, Romina Valerio, María Guinot, María A. Yamasiro, Gustavo Farruggia **e202510821**

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510719

Sobre el oficio de editor

Fernando Ferrero[1]

Ser editor de una revista científica es una actividad desafiante. Desafortunadamente, no hay una "escuela de editores",[1] lo que obliga a aprender este oficio a través de la experiencia diaria. Sin embargo, ciertos atributos pueden ser de gran ayuda.

En primer lugar, un editor de revista científica médica debe poseer un profundo conocimiento del campo clínico en el que la mayoría de sus lectores ejercen su actividad cotidiana.

En segundo lugar, debe conocer profundamente los fundamentos y alcances de la investigación biomédica. Esto le permitirá evaluar la originalidad, la calidad y la relevancia de los artículos que decida publicar en la revista.[2]

Además, es esencial que el editor comprenda el amplio espectro de cuestiones éticas que atraviesan tanto la práctica profesional como la investigación y la publicación científica. Tal conocimiento le permitirá evaluar si el material que va a publicar cumple con los estándares que hoy en día rigen la actividad y reclama la sociedad.

Otra característica importante es ser un ávido lector. Este interés no debe limitarse a la materia específica de su revista, sino que también debe incluir las novedades y tendencias en todo el espectro de la publicación biomédica. Mantenerse actualizado facilitará un juicio más preciso sobre el material que se va a publicar y una mejor interpretación de las necesidades de los lectores.

Si bien los aspectos mencionados seguramente contribuyen a formar un buen editor de revista científica, uno de los ingredientes más importantes para alcanzar un nivel superior es conformar un equipo que respalde esta labor. Este grupo debe estar integrado por profesionales competentes, pero, quizás lo más importante, por "buenas personas",[3] quienes deben poseer generosidad, rectitud moral y honestidad intelectual.

Recientemente ha fallecido José María Ceriani Cernadas, quien fuera editor de nuestra revista durante 15 años. Con profundo pesar despido su presencia física, pero al mismo tiempo me congratulo de haber conocido una persona que encarnaba todas las cualidades mencionadas, incluyendo haber formado un equipo capaz de continuar con la tarea. En una revista pronta a cumplir 100 años, José dejó su huella. ■

REFERENCIAS

1. Kassirer JP. Why Be a Medical Editor *JAMA*. 2001; 285(17):2253.
2. Vaishya R, Vaish A, Scarlat MM, Jain VK. The crucial role and challenges of medical journal editors in the modern era. *J Clin Orthop Trauma*. 2025;63:102918.
3. Rossato NE. José María Ceriani Cernadas. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510720.

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10719
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10719.eng

Cómo citar: Ferrero F. Sobre el oficio de editor. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510719.

[1] *Editor*
Archivos Argentinos de Pediatría

Correspondencia para *Fernando Ferrero: fferrero.publicaciones@sap.org.ar*

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

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510719

On the craft of editing

Fernando Ferrero[1]

Being an editor of a scientific journal is a challenging endeavor. Unfortunately, there is no "school for editors",[1] which forces one to learn this craft through daily experience. However, certain attributes can be of great help.

Firstly, a medical journal editor must possess a deep understanding of the clinical field in which most of their readers practice daily. Secondly, they must have a profound knowledge of the fundamentals and scope of biomedical research. This will enable them to assess the originality, quality, and relevance of the articles they decide to publish in the journal.[2]

Additionally, it is essential for the editor to understand the wide range of ethical issues that permeate both professional practice and scientific research and publication. Such knowledge will enable them to assess whether the material they are going to publish meets the standards that currently govern the activity and that society demands. Another important characteristic is being an avid reader. This interest should not be limited to the specific subject matter of their journal but should also encompass the latest news and trends across the entire spectrum of biomedical publishing. Staying updated will facilitate a more accurate judgment regarding the material to be published and a better understanding of the readers' needs.

While the aforementioned aspects certainly contribute to forming a good scientific journal editor, one of the most important ingredients for reaching a higher level is creating a team that supports this work. This group must consist of competent professionals, but perhaps more importantly, "good people",[3] who should possess generosity, moral integrity, and intellectual honesty.

Recently, José María Ceriani Cernadas, who served as the editor-in.chief of our journal for 15 years, passed away. With deep sorrow, I bid farewell to his physical presence, but at the same time, I am pleased to have known a person who embodied all the aforementioned qualities, including having formed a team capable of continuing the task. In a journal about to celebrate its 100th anniversary, José has left his mark. ■

REFERENCES

1. Kassirer JP. Why Be a Medical Editor *JAMA*. 2001;285(17):2253.
2. Vaishya R, Vaish A, Scarlat MM, Jain VK. The crucial role and challenges of medical journal editors in the modern era. *J Clin Orthop Trauma*. 2025;63:102918.
3. Rossatto NE. José María Ceriani Cernadas. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510720.

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10719.eng

To cite: Ferrero F. On the craft of editing. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510719.

[1] Editor
Archivos Argentinos de Pediatría

Correspondence to *Fernando Ferrero: fferrero.publicaciones@sap.org.ar*

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

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510696

Sobre comparaciones múltiples y variables competitivas

Mirta Ciocca[1], *Ricardo Mastai*[1], *Arturo Cagide*[2]

Los temas estadísticos y metodológicos no suelen ser prioridades del médico asistencial. Sin embargo, deberían cobrar importancia al trasladar las conclusiones de una investigación a la práctica clínica. Esta problemática tiene múltiples escenarios y matices, y son motivo de análisis en esta comunicación.

UNA HISTORIA FICTICIA

En un ateneo médico, se analizan las evidencias disponibles en el tratamiento de la hipertensión portal. En investigaciones recientes, un nuevo fármaco ("Tto.X") demostró una excelente relación riesgo-beneficio. Sin embargo, las evidencias no son suficientes para su traslado a la práctica asistencial; se concluye la necesidad de disponer de un estudio clínico controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego (ECC).

El diseño del nuevo ensayo incluye:

- población de pacientes con hipertensión portal
- criterios de inclusión y exclusión definidos
- aleatorización, nuevo fármaco (Tto.X) y placebo en proporción 1 a 1
- punto final:
  - -principal combinado: muerte de causa hepática o hemorragia digestiva (por varices esofágicas) no mortal.
  - secundario: muerte de causa no hepática y muerte de cualquier causa (suma de hepática y de otras causas).
- Criterios para el cálculo muestral:
  - incidencia acumulada del punto final en el placebo: 15 % / 3 años
  - reducción relativa del punto final: 25 %
  - error tipo I, < 0,05; potencia: 80 %
  - número de pacientes para incluir, 8000; 4000 por grupo

RESULTADOS DEL ECC LUEGO DE ALGUNOS AÑOS (*Tabla*)

- Sin diferencia estadísticamente significativa en el punto final.
- La mortalidad de causa no hepática fue significativamente menor con el tratamiento.
- Sin diferencia en la mortalidad de cualquier causa.

¿CÓMO INTERPRETAR EL RESULTADO?

El nuevo fármaco no fue efectivo en la reducción de la mortalidad de causa hepática o hemorragia digestiva no mortal por várices esofágicas.

Ocurre un hecho inesperado: reducción significativa de la mortalidad de causa no hepática con la intervención.

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10696
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10696.eng

Cómo citar: Ciocca M, Mastai R, Cagide A. Sobre comparaciones múltiples y variables competitivas. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510696.

[1] *Hospital Alemán de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;* [2] *Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

***Correspondencia para** Mirta Ciocca: mciocca@intramed.net*

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.

Tabla. Resultados

	Tto.X (N 4000)	Placebo (N 4000)	HR (IC95%)
Punto final principal combinado	340	346	0,98 (0,85 - 1,13)
Componentes del punto final principal combinado			
Muerte causa hepática	90	91	0,99 (0,74 - 1,32)
Hemorragia digestiva	250	255	0,98 (0,83 - 1,16)
Otros puntos finales			
Muerte causa no hepática	195	240	0,81 (0,68 - 0,98)
Muerte cualquier causa	285	331	0,86 (0,74 - 1,01)

Resultado de un estudio ficticio, del fármaco ("Tto.X"), en comparación al placebo. El "ensayo" no demostró diferencia sobre el punto final principal de muerte de causa hepática o hemorragia no mortal por varices esofágicas. Con respecto a los *outcomes* secundarios, la hemorragia digestiva no mortal, la mortalidad de causa hepática, la mortalidad global, hepática más no hepática no difieren significativamente del placebo; solo la mortalidad de causa no hepática se redujo significativamente con el "tratamiento". Obsérvese que existen comparaciones múltiples (5 en total) y que la mortalidad de otras causas podría comportarse como una variable competitiva para el punto final.

UN ESTUDIO REAL

Una comunicación reciente del *New England Journal of Medicine*,[1] evaluó en un ECC el efecto de la colchicina en la prevención del infarto de miocardio y otras complicaciones vasculares. ECC previos demostraron un efecto favorable y las guías de práctica clínica elevaron su nivel de recomendación. El estudio no demostró una diferencia significativa en la tasa combinada de muerte cardiovascular y complicaciones vasculares no mortales. Llamativamente, se obtuvo una reducción significativa de la muerte no cardiovascular.

El estudio es superponible al ensayo ficticio. En realidad, este se modeló a los resultados del ensayo con colchicina para demostrar que la metodología estadística es aplicable transversalmente a diferentes especialidades. Nuevamente, surge el interrogante de cómo interpretar un efecto inesperado.

EL PROBLEMA

El propósito de este manuscrito es precisamente ese: cómo interpretar un hallazgo no contemplado en el punto final primario, el cual plantea una doble problemática.

COMPARACIONES MÚLTIPLES

Con una p <0,05, puede concluirse en un principio que el hallazgo resulta real, ya que la probabilidad de un falso positivo es de solo el 5 %. Sería factible su traslado a la práctica clínica, o buscar posibles mecanismos subyacentes y diseñar un nuevo ECC con una causa de mortalidad específica como punto final.

Esa conclusión es errónea, porque la posibilidad de un "*falso positivo*" es superior al 5 %. En efecto, el 5 % corresponde al efectuar solamente una comparación; con más comparaciones, la posibilidad de falsos positivos se incrementa considerablemente. En el ejemplo teórico, se efectuaron 5 comparaciones; en el ECC de la colchicina, muchos más, al considerar diferentes complicaciones vasculares y varias combinaciones de todas ellas.

Analizar un punto final y varios secundarios es como si el estudio se repitiera 100 veces con el mismo punto final: *con una intervención inefectiva, en ≥95 veces se obtendría una p ≥0,05, pero en 5 casos la p sería ≤0,05. Ese resultado podría considerase un verdadero positivo, siendo en realidad un falso positivo.*

El valor de p hallado luego de múltiples comparaciones se denomina *p nominal*, significando una determinación numérica no ubicada en el contexto de la probabilidad real.

Diferentes procedimientos estadísticos permiten calcular la *p corregida* al número de comparaciones. Uno de ellos es el test de Bonferroni.[2]

La conclusión final es que la reducción de la "mortalidad de otras causas" con el tratamiento en evaluación es un hallazgo incidental, sin valor estadístico al no ser corregido por múltiples comparaciones. Tal vez podría agregarse, en un sentido amplio, que *no es igual decir "encontré esto" que concluir que "obtuve lo que buscaba".*

VARIABLES COMPETITIVAS

El segundo aspecto es más sutil y no siempre considerado.

¿Puede la reducción significativa de la muerte de otras causas afectar el efecto sobre el punto final primario? La respuesta es afirmativa.

Al ser diferente la tasa del tipo de muerte no incluida en el punto final, el número de pacientes expuestos difiere entre los grupos, con menor mortalidad de otras causas y más individuos con mayor tiempo de exposición. La posibilidad de experimentar el punto final es superior en el activo que en el control, afectando el resultado. La mortalidad de otras causas "interrumpe la oportunidad de experimentar el punto final". Además, se comporta como una *variable competitiva* que afecta en más o menos el efecto real de la intervención investigada, requiriendo ser ajustada para igualar los tiempos de exposición. La metodología estadística para alcanzar ese ajuste es compleja y supera el objetivo de esta comunicación. En el ensayo del NEJM, los editores solicitaron para la publicación que se aplicara un test, el cual validó el resultado inicial.[3]

EL CLÍNICO Y LA LECTURA DEL ARTÍCULO

La evidencia resultante de una investigación, tanto en ECC como en estudios observacionales, debe limitarse al efecto demostrado sobre el punto final principal, toda vez que se haya definido previamente. Este criterio suele estar asegurado en los ECC multicéntricos, pero no en ensayos observacionales con fines pronósticos, donde se exploran, dentro de una hipótesis general, diferentes variables evolutivas. Ahora bien, es en un ECC donde se alcanza una diferencia estadísticamente significativa en variables secundarias, pudiendo ocurrir alguna de las dos situaciones limitantes anteriormente consideradas. Debemos considerar la posible existencia de *comparaciones múltiples* cuando se analizan los puntos finales secundarios. Los autores pueden señalarlo o, directamente, no hacer referencia. Toda conclusión fundamentada en puntos secundarios deberá ser limitada.

En relación con las *variables competitivas*, el lector de un ECC debe reparar en los puntos secundarios cuando se encuentren desbalanceados, con diferencia significativa entre los grupos.

La mortalidad de otras causas es competitiva con el punto final que incluya la mortalidad de una causa específica, combinada o no con eventos no mortales. Además, la mortalidad de cualquier causa puede competir con otro episodio no mortal considerado en el punto primario. En este punto, el clínico puede preguntarse para qué complicarse con la metodología estadística si para estar actualizado le alcanza con la información de las guías, consensos, mesas redondas o recomendaciones de expertos. Aquí podríamos señalar que estaría delegando en otros profesionales la interpretación de un estudio.

Más interesante aún es preguntarnos por qué no confiar en los asesores del *journal,* quienes seguramente sugerirán efectuar las correcciones pertinentes. El problema aquí es que no todos los *journals* son igualmente exigentes.

¿Una conclusión final?

Siempre es preferible disponer de la información fuente y procesarla según nuestro propio criterio. Se trata simplemente de adquirir cierto grado de entrenamiento.

Agradecimiento

A la Dra. Norma Rossato por su revisión.

REFERENCIAS

1. Jolly SS, d'Entremont MA, Lee SF, Mian R, Tyrwhitt J, Kedev S, et al. Colchicine in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2025;392(7):633-642.
2. Dmitrienko A, D'Agostino RB. Multiplicity Considerations in Clinical Trials. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2115-22.
3. McCaw ZR, Claggett BL, Tian L, Solomon SD, Berwanger O, Pfeffer MA, et al. Practical Recommendations on Quantifying and Interpreting Treatment Effects in the Presence of Terminal Competing Risks. A Review. *JAMA Cardiol*. 2022;7(4):450-6.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510696

On multiple comparisons and competitive variables

Mirta Ciocca[1], *Ricardo Mastai*[1], *Arturo Cagide*[2]

Statistical and methodological issues are not usually priorities for the attending physician. However, they should become important when translating research findings into clinical practice. This problem has multiple scenarios and nuances, which are the subject of analysis in this communication.

A FICTIONAL STORY

The available evidence for portal hypertension treatment is discussed at a medical conference. Recent research indicates that a new drug, designated as "X," has an excellent risk-benefit ratio. However, the evidence is insufficient for its application in healthcare practice; therefore, a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial (CCT) is warranted.

The new trial design includes:

- Portal hypertension patient population.
- Defined inclusion and exclusion criteria.
- Randomization, new drug (X), and placebo in a 1:1 ratio.
- Endpoint:
  - Combined main: death of hepatic cause or non-fatal digestive hemorrhage (due to esophageal varices).
  - Secondary: death from non-hepatic causes and death from any cause (sum of hepatic and other causes).
- Criteria for sample calculation:
  - Cumulative incidence of endpoint placebo: 15% / 3 years.
  - Relative end point reduction: 25%.
  - Type I error, < 0.05; power: 80%.
  - Number of patients to include, 8,000; 4,000 per group.

CCT RESULTS AFTER SOME YEARS (*Table*)

- No statistically significant difference in the endpoint.
- Non-hepatic causes of mortality were significantly lower with treatment.
- No difference in all-cause mortality.

HOW TO INTERPRET THE RESULT?

The new drug was not effective in reducing liver-related mortality or non-fatal gastrointestinal bleeding due to esophageal varices.

An unexpected event occurred: the intervention significantly reduced non-hepatic mortality.

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10696.eng

To cite: Ciocca M, Mastai R, Cagide A. On multiple comparisons and competitive variables. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6): e202510696.

[1] *Hospital Alemán de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina;* [2] *Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.*

***Correspondence to** Mirta Ciocca: mciocca@intramed.net*

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.

Table. Result of a sham study of the drug (X) compared to a placebo

	X (N 4,000)	Placebo (N 4,000)	HR (95%CI)
Combined main endpoint	340	346	0.98 (0.85-1.13)
Components of the primary combined endpoint			
Death by hepatic causes	90	91	0.99 (0.74-1.32)
Gastrointestinal bleeding	250	255	0.98 (0.83-1.16)
Other endpoints			
Death by non-hepatic causes	195	240	0.81 (0.68-0.98)
Death from any cause	285	331	0.86 (0.74-1.01)

. The "trial" demonstrated no difference in the primary endpoint of hepatic death or non-fatal bleeding from esophageal varices. Concerning secondary outcomes, non-fatal GI bleeding, hepatic-cause mortality, and overall hepatic plus non-hepatic mortality did not differ significantly from those of the placebo; only non-hepatic-cause mortality was significantly reduced with the treatment. Note that there are multiple comparisons (in total, 5) and that other-cause mortality could be a competitive variable for the endpoint.

A REAL STUDY

A recent communication in the *New England Journal of Medicine*[1] evaluated the effect of colchicine in the prevention of myocardial infarction and other vascular complications in a CCT. Previous CCTs demonstrated a favorable effect, and clinical practice guidelines raised their level of recommendation. The study did not reveal a significant difference in the combined rate of cardiovascular death and non-fatal vascular complications. Notably, a substantial reduction in non-cardiovascular deaths was observed.

The study is superposable on the fictitious trial. It was modeled on the results of the colchicine trial to demonstrate that the statistical methodology is applicable across different specialties. Again, the question arises as to how to interpret an unexpected effect.

THE PROBLEM

The purpose of this manuscript is precisely how to interpret a finding not contemplated in the primary endpoint, which poses a double problem.

MULTIPLE COMPARISONS

With a *p*-value <0.05, it can be concluded that the findings are statistically significant, as the probability of a false positive is 5%.

It would be feasible to apply this approach to clinical practice, investigate potential underlying mechanisms, and design a new CCT with a specific cause of mortality as the primary endpoint.

This conclusion is erroneous because the possibility of a "false positive" is higher than 5%. In fact, corresponds to performing only one comparison; with more comparisons, the chance of false positives increases considerably. In the theoretical example, five comparisons were made; in the colchicine CCT, many more were considered, taking into account different vascular complications and various combinations of these.

Analyzing one endpoint and several secondary endpoints is equivalent to repeating the study 100 times with the same endpoint: *with an ineffective intervention, ≥95 times would result in a p-value >0.05, but in 5 cases, the p-value would be ≤0.05. That result could be considered a true positive, but it is a false positive.*

The *p*-value after multiple comparisons is referred to as a nominal *p*-value, meaning a numerical determination that is not placed in the context of the actual probability.

Different statistical procedures allow for calculating the *p*-value corrected for the number of comparisons. One of them is the Bonferroni test.[2]

The conclusion is that the reduction in "other-cause mortality" with the treatment under evaluation is an incidental finding without statistical value, as multiple comparisons do not correct it. Perhaps it could be added, in a broad sense, that it is not the same to say "I found this" as to conclude that "I got what I was looking for."

COMPETITIVE VARIABLES

The second aspect is more subtle and often overlooked.

Can a significant reduction in death from other causes affect the effect on the primary endpoint? The answer is yes.

As the rate of the type of death not included in the endpoint differs, the number of patients

exposed differs between the groups, with lower mortality from other causes and more individuals with longer exposure time. The likelihood of experiencing the endpoint is higher in the active group than in the control group, which affects the outcome. Mortality from other causes "interrupts the opportunity to experience the endpoint." Additionally, it acts as a competitive variable that affects, to some extent, the actual effect of the investigated intervention, necessitating adjustments to ensure equal exposure times. The statistical methodology for achieving such an adjustment is complex and beyond the scope of this communication. In the *NEJM* trial, the editors requested that a test be applied to validate the initial result.[3]

THE CLINICIAN AND THE READING OF THE ARTICLE

The evidence from an investigation, whether in CCTs or observational studies, should be limited to the effect demonstrated on the primary endpoint, once it has been previously defined. This criterion is usually ensured in multicenter CCTs, but not in observational trials with prognostic purposes, where, within a general hypothesis, different evolutionary variables are explored. However, it is in CCT where a statistically significant difference in secondary variables is achieved, and either of the two limiting situations considered above may occur. We must consider the potential for multiple comparisons when analyzing secondary endpoints. The authors may point this out or not refer to it. Any conclusion based on secondary endpoints should be limited.

Regarding the *competitive variables*, readers of a CCT should pay attention to secondary points when they are unbalanced and significantly different between the groups.

Mortality from other causes is competitive with the endpoint that includes mortality from a specific cause, whether combined with non-fatal events. Additionally, all-cause mortality may compete with another non-fatal event, which is also considered in the primary endpoint. At this point, the clinician may ask themselves why they bother with statistical methodology if the information in guidelines, consensus statements, round tables, or expert recommendations is sufficient to keep them up to date. Here, we could point out that they would be delegating the interpretation of a study to other professionals.

It is even more interesting to ask ourselves why we should not trust the journal's advisors, who will surely suggest pertinent corrections. The problem is that not all journals are equally demanding.

A CONCLUSION?

It is always preferable to have the source information and process it to our discretion. It is simply a matter of acquiring a certain degree of training. ■

Acknowledgment

To Dr. Norma Rossato for her review.

REFERENCES

1. Jolly SS, d'Entremont MA, Lee SF, Mian R, Tyrwhitt J, Kedev S, et al. Colchicine in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2025;392(7):633-642.
2. Dmitrienko A, D'Agostino RB. Multiplicity Considerations in Clinical Trials. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2115-22.
3. McCaw ZR, Claggett BL, Tian L, Solomon SD, Berwanger O, Pfeffer MA, et al. Practical Recommendations on Quantifying and Interpreting Treatment Effects in the Presence of Terminal Competing Risks. A Review. *JAMA Cardiol*. 2022;7(4):450-6.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510720

José María Ceriani Cernadas

Norma E. Rossato[1]

He tenido la oportunidad de compartir mi vida profesional con el Dr. Ceriani Cernadas, durante muchos años.

En la residencia de pediatría, de la Maternidad Sardá, era el médico de guardia de los días miércoles. Cuando pude elegir mi día de guardia, opté por formar parte de su equipo. Tal vez por intuición, por compartir valores, por su calidad profesional y humana. Fue una maravillosa experiencia de aprendizaje en todo sentido.

Cuando surgió la posibilidad de fundar el Servicio de Neonatología del Hospital Italiano, en 1977, allí fuimos, el Dr. Ceriani y sus colaboradores más cercanos en los últimos años. Formó un equipo con excelentes profesionales, pero, sobre todo, con buenas personas como decía él, porque lo demás, se aprende. Nos dio seguridad en un camino que nunca antes habíamos transitado; crecimos en lo profesional y en lo humano con la meta clara de ofrecer una atención de calidad con un fuerte contenido humanista.

Luego la vida me llevó a recorrer otros caminos, con más responsabilidades familiares y menor dedicación a la profesión. Cuando retomé gradualmente la actividad como neonatóloga, recibí un llamado del Dr. Ceriani para una reunión en la Sociedad Argentina de Pediatría. Fue a fines de 2006 y la propuesta era acompañarlo en *Archivos Argentinos de Pediatría* como editora asociada.

Mi única experiencia era la lectura de artículos científicos de mi especialidad como parte de mi formación académica. Lo que había detrás de las publicaciones científicas era un mundo totalmente desconocido para mí. Nuevamente escuché al Dr. Ceriani decir que lo importante es ser buenas personas, lo demás, se aprende.

Descubrí un mundo fascinante como es conocer cada revista, su perfil, objetivos y reglamentos. Aprendí sobre los estándares internacionales que definen la calidad de la publicación científica, sobre la importancia de la ética presente en todos los pasos del proceso editorial, sobre el arduo sistema de revisión por pares, sobre virtudes y falencias humanas, sobre agradecimientos y enojos.

Así empezó un verdadero desafío hacia la excelencia. Junto con todo el equipo editorial, deseábamos que *Archivos* alcanzara los mejores estándares de calidad científica y editorial. En 2008 lo logramos. No puedo olvidar la alegría, al terminar una reunión de editores, cuando recibimos la notificación del ingreso de *Archivos* a *Medline*. Gran alegría y mayor compromiso aun para mantener lo logrado en el futuro.

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10720
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10720.eng

Cómo citar: Rossato NE. José María Ceriani Cernadas. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6): e202510720.

[1] *Editora Asociada*
Archivos Argentinos de Pediatría

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

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

Todos los años participábamos de las reuniones de los directores de las Revistas de Pediatría de las Sociedades de Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Paraguay y Uruguay. Fueron 25 encuentros con colegas y amigos, donde el Dr. Ceriani era sin duda el maestro al que todos respetaban. Así conocimos la hospitalidad de cada país que visitamos, sus logros y dificultades, compartimos ideas, crecimos juntos y forjamos lazos de amistad a través de los años.

En uno de esos viajes, recuerdo que camino al aeropuerto de Carrasco, finalizada la reunión, el Dr. Ceriani me dijo que tenía un proyecto y deseaba hacerlo realidad: la traducción de *Archivos* al idioma inglés, para llevarlo más allá de nuestro continente. Parecía difícil, pero no imposible, y así fue que, poco a poco, primero los artículos originales y luego los otros, se llegó a lo que hoy día nos permite estar presentes en los lugares más impensados unas décadas atrás.

Había otros temas pendientes, como la eliminación de la versión en papel de *Archivos*, en concordancia con la tendencia mundial de compromiso con la ecología. No fue fácil, como tantas cosas, pero poco a poco se llegó a la edición actual en formato electrónico.

En el año 2011, cuando la Sociedad Argentina de Pediatría cumplió sus 100 años de vida, el Dr. Ceriani presidió el Congreso del Centenario. Fue una gran oportunidad para poner énfasis en el humanismo en la medicina, con un programa especial “que abordara temas de la práctica pediátrica desde una mirada muy diferente a la habitual en otros congresos al abarcar principalmente aspectos humanísticos, sociales, antropológicos y filosóficos”.

Esta mirada diferente de la práctica médica se proyectó luego en los Encuentros de Humanismo en Medicina, a partir de 2013 y finalmente en la creación de la Subcomisión de Humanidades.

La pandemia significó un corte en estas actividades, como en tantas otras que cambiaron radicalmente muchos aspectos de nuestra vida profesional. Nuestro equipo siguió trabajando a distancia. Los grupos de la Sociedad Argentina de Pediatría, cada uno en su especialidad, generaron el material más actualizado sobre el tema. Se editó y publicó con toda la urgencia que los tiempos requerían.

Ahora hemos vuelto a una nueva normalidad. El trabajo a distancia y las reuniones virtuales son parte habitual de nuestro quehacer editorial. El Dr. Ceriani no es nuestro editor jefe pero sus valores están bien arraigados; responsabilidad, compromiso, inquietud por buscar siempre lo mejor.

Gracias querido maestro. ■

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510720

José María Ceriani Cernadas

Norma E. Rossato[1]

I have had the opportunity to share my professional life with Dr. Ceriani for many years.

In the pediatric residency at the Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, he was the on-call physician on Wednesdays. When I was able to choose my on-call day, I opted to join his team. Perhaps by intuition, because of shared values, or because of his professional and human qualities. It was a wonderful learning experience in every sense.

When the opportunity arose to found the Neonatology Department at the Hospital Italiano, in 1977, Dr. Ceriani and his closest collaborators of recent years went there. He built a team of excellent professionals, but above all, with good people, as he said, because the rest can be learned. He gave us confidence in a path we had never taken before; we grew professionally and personally with the clear goal of providing high quality care with a strong humanistic focus.

Then life led me to other paths, with more family responsibilities and less dedication to the profession. When I gradually resumed my activity as a neonatologist, I received a call from Dr. Ceriani for a meeting at the Sociedad Argentina de Pediatría. It was late 2006, and the proposal was to join him at *Archivos Argentinos de Pediatría* as associate editor.

My only experience was reading scientific articles in my specialty as part of my academic training. The world behind scientific publications was completely unknown to me. I heard Dr. Ceriani say again that the important thing is to be a good person; the rest can be learned.

I discovered a fascinating world: getting to know each journal, its profile, objectives, and regulations. I learned about the international standards that define the quality of scientific publication, about the importance of ethics at every step of the editorial process, about the arduous peer review system, about human virtues and flaws, about gratitude and anger.

Thus began a true challenge toward excellence. Together with the entire editorial team, we wanted *Archivos* met the highest standards of scientific and editorial quality. In 2008, we achieved it. I can't forget the joy, at the end of an editors' meeting, when we received notification of *Archivos'* inclusion in Medline. Great joy and even greater commitment towards the future, to maintaining what we've achieved.

Every year, we participated in the meetings of the editors of the journals of the Pediatrics Societies of Argentina, Brazil, Bolivia, Chile, Paraguay, and Uruguay.

There were 25 meetings with colleagues and

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10720.eng

To cite: Rossato NE. José María Ceriani Cernadas. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510720.

[1] *Associate Editor*

Archivos Argentinos de Pediatría

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

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

friends, where Dr. Ceriani was undoubtedly the teacher everyone respected. This is how we learned about the hospitality of each country we visited, their achievements and difficulties, shared ideas, improved together, and forged bonds of friendship over the years.

On one of those trips, I remember that on the way to Carrasco Airport, after the meeting, Dr. Ceriani told me he had a project and wanted to make it a reality: the translation of *Archivos* into English, to extend it beyond our continent. It seemed difficult, but not impossible, and so, little by little, first the original articles and then the others, we arrived at what today allows us to be present in the most unthinkable places a few decades ago. There were other pending issues, such as the elimination of the print version of *Archivos*, in line with the global trend of commitment to ecology. It wasn't easy, like so many things, but little by little, the current electronic edition was achieved.

In 2011, when the Sociedad Argentina de Pediatría celebrated its 100th anniversary, Dr. Ceriani chaired the Centennial Congress. It was a great opportunity to emphasize humanism in medicine, with a special program "that addressed topics of pediatric practice from a very different perspective than that typically found at other congresses, primarily encompassing humanistic, social, anthropological, and philosophical aspects."

This different perspective on medical practice was later projected into the Humanism in Medicine Meetings, beginning in 2013, and finally through the creation of the Subcommittee on Humanities.

The pandemic brought a halt to these activities, as it did to so many others that radically changed many aspects of our professional lives. Our team continued working remotely. The Sociedad Argentina de Pediatría committees, each in their respective fields, generated the most up-to-date material on the topic. It was edited and published with all the urgency required by the times.

Now we have returned to a new normal. Remote work and virtual meetings are a regular part of our editorial work. Dr. Ceriani is not our editor-in-chief, but his values are deeply rooted: responsibility, commitment, and a desire to always seek the best.

Thank you, dear maestro. ■

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510646

Segundo estudio epidemiológico de sepsis y shock séptico pediátricos en la República Argentina (ESSPED-2)

María E. Galván[1,4], Carolina Viqueira Guzmán[1,4], Estefanía Lanzavecchia[1,4], Roberto Jabornisky[2,4], Silvina Ruvinsky[1,4], María V. Kulik[1,4], Silvia N. Santos[1,4], Joseph Carcillo[3], Luis Landry[1,4], Macarena Roel[1], Juan C. Vassallo[1,4], Grupo de Investigación ESSPED-2

RESUMEN

Introducción. La sepsis es una de las principales causas de mortalidad pediátrica en Argentina. El objetivo fue describir las características epidemiológicas de la sepsis y el shock séptico (estudio ESSPED-2) en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) de Argentina y su comparación con los datos previos del Estudio Epidemiológico de la Sepsis Severa Pediátrica (ESSPED).

Población y métodos. Estudio observacional, transversal, prospectivo en pacientes con sepsis internados en UCIP de Argentina del 15 de septiembre de 2021 al 15 de diciembre de 2021.

Resultados. En 55 UCIP ingresaron 3230 pacientes. Se incluyeron 428 pacientes que tuvieron 476 eventos. La mediana de edad fue 17 meses (4,2-74,2). La prevalencia fue del 14,7 % y la mortalidad a los 28 días, del 16,5 %. El 36,7 % de los pacientes no recibieron antibióticos antes de la hora. Recibir más de 60 ml/kg de líquidos en los primeros 60 minutos solo mostró una tendencia negativa en la mortalidad. Tuvieron mayor mortalidad los pacientes con comorbilidades, shock séptico, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), disfunción de 2 o más órganos y fenotipo D.

Las características clínicas y la prevalencia no cambiaron, pero sí la administración de líquidos, el uso de fármacos vasoactivos y la mortalidad, que disminuyó significativamente.

Conclusiones. La sepsis es un evento de elevada prevalencia y mortalidad en Argentina. En el análisis multivariado, las variables pierden relevancia excepto la disfunción de 2 o más órganos, shock séptico, valor de índice pediátrico de mortalidad 3 (PIM3) mayor a 15 o ser un huésped inmunocomprometido.

Palabras clave: *sepsis; shock séptico; pediatría; unidades de cuidado intensivo pediátrico.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10646
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10646.eng

Cómo citar: Galván ME, Viqueira Guzmán C, Lanzavecchia E, Jabornisky R, Ruvinsky S, Kulik MV, et al. Segundo estudio epidemiológico de sepsis y shock séptico pediátricos en la República Argentina (ESSPED-2). *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510646.

[1] Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; [2] Hospital Pediátrico Juan Pablo II, Corrientes, Argentina; [3] Children's Hospital of Pittsburgh, Pensilvania, Estados Unidos; [4] Grupo de Investigación ESSPED-2.

Correspondencia para *María E. Galván: eugegalvan31@gmail.com*

Financiamiento*: Carolina Viqueira Guzmán y Estefanía Lanzavecchia recibieron una Beca de Investigación del Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan.*

Conflicto de intereses*: Ninguno que declarar.*

Recibido*: 17-1-2025*
Aceptado*: 13-5-2025*

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

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una entidad clínica vinculada a la respuesta inmunológica desregulada del huésped al enfrentarse a una infección invasiva ocasionada por diversos microorganismos.[1] En el mundo, es una de las primeras causas de muerte en los niños.[2-4] En el año 2022, se reportaron 4162 defunciones en menores de un año en Argentina, 50 de ellas por "septicemia".[5] Otras entidades asociadas a la sepsis, como la meningitis, neumonía, bronquiolitis, etc., son contabilizadas separadamente en el informe. Si todas fueran incluidas como sepsis, representaría una de las principales causas de mortalidad infantil.[6]

En el año 2008, se realizó el Estudio Epidemiológico de Sepsis Severa Pediátrica en la República Argentina (ESSPED), observándose una prevalencia del 13,8 % y una mortalidad del 31,6 %.[7] Posteriormente, el Comité de Emergencias y Cuidados Críticos (ECCRi) de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) emprendió una tarea de concientización de la sepsis y el shock séptico mediante cursos (ECCri 2008, 2009, 2010, 2011, 2012 y 2013), la participación en el PRONAP (Programa Nacional de Actualización Pediátrica) 2013, y publicaciones de revisión y actualizaciones del tema.[8-10]

El término *sepsis severa*, utilizado en el 2008,[7] fue reemplazado por *sepsis* en el Tercer Consenso Internacional de Definiciones para Sepsis y Shock Séptico (Sepsis-3).[1] Así, ESSPED-2 se refiere a Estudio de la Sepsis y el Shock Séptico Pediátrico.

El objetivo del estudio fue describir las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los pacientes con sepsis internados en las diversas UCIP de Argentina y compararlas con lo observado en el ESSPED.[8]

POBLACIÓN Y MÉTODOS

En el año 2021, se realizó el segundo estudio observacional, transversal, de cohorte prospectivo y carácter multicéntrico que describió eventos de sepsis en pacientes internados en UCIP de Argentina.

El periodo de estudio fue desde el 15/09/2021 al 15/12/2021. Fueron incluidos todos aquellos pacientes que presentaron cuadro clínico de sepsis o shock séptico, con edades comprendidas entre 1 mes y 18 años.

El diagnóstico fue realizado de acuerdo a uno o ambos de los siguientes criterios:

- Conferencia Internacional de Consenso en Sepsis Pediátrica (en inglés ICCPS, *International Consensus Conference on Pediatric Sepsis*).[11]
- Adaptación pediátrica de Sepsis-3 o Evaluación Secuencial de la Insuficiencia Orgánica pediátrica (en inglés pSOFA, *pediatric Sequential Organ Failure Assessment)*.[12]

Fueron excluidos los pacientes bajo adecuación del esfuerzo terapéutico, con diagnóstico alternativo excluyente de sepsis, los ingresados a UCIP que durante el periodo de estudio presentaron su primer episodio posterior a los 90 días y los pacientes con seguimiento incompleto.

Se estudiaron características demográficas, socioeconómicas, clínicas, enfermedades subyacentes, evolución clínica, fenotipos, modalidades de tratamientos, presencia de secuelas y evolución final de cada evento hasta los 90 días del ingreso, por su potencialidad como predictoras de resultados acorde a lo reportado por la bibliografía.[4,8,13-15] Los fenotipos clínicos fueron definidos acorde a la calculadora elaborada por Qin y cols. sobre la base de la combinación de 25 variables clínicas y de laboratorio en las primeras 24 horas de hospitalización, categorizando cuatro fenotipos denominados PedsSep-A, PedSep-B PedSep-C y PedSep-D.[16] Las enfermedades subyacentes fueron seleccionadas acorde a la clasificación de Feudtner y cols.[17] Las secuelas fueron definidas como la presencia de dependencia de oxígeno, deficiencia neurológica, insuficiencia renal y/o alimentación por sonda nasogástrica al final del periodo de estudio y que el paciente no presentaba antes del evento de sepsis.

El presente protocolo fue aprobado por los Comités de Ética de cada una de las instituciones participantes, siendo el principal el Comité Revisor y de Ética en Investigación (CREI) del Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan (aprobación número 1318 del 16 de abril de 2021). Los datos fueron recolectados por dos coordinadores por cada UCIP habilitada para ingresar a la plataforma REDCap (Research Electronic Data Capture) alojada en el Hospital Garrahan, centro coordinador del estudio.[18,19]

Los pacientes ingresados a las UCIP en el periodo de estudio fueron registrados y seguidos hasta 90 días posteriores al ingreso. Aquellos con criterio de ingreso al estudio fueron seguidos hasta producirse el alta de la UCIP, o su defunción, o haber completado 28 días desde

el inicio. Un nuevo evento era considerado como tal si no tenía relación con el anterior, siendo determinado un intervalo mínimo de 28 días libres de eventos.

Análisis estadístico

Las variables continuas se resumieron como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango según distribución; las variables categóricas se resumieron como porcentajes. Se utilizó la prueba de la *t* de Student o la prueba de Wilcoxon para la comparación de variables continuas, y la prueba de chi-cuadrado para las categóricas.

Se evaluó la asociación entre los posibles factores predictores y el punto final primario (mortalidad a los 28 días) mediante un análisis de regresión logística. Se realizó inicialmente un análisis bivariado entre cada una de las variables independientes o predictoras (x) con la variable dependiente (y), mortalidad a los 28 días. Se realizó posteriormente un análisis de regresión logística multivariado con un modelo múltiple, manual y parsimonioso. La capacidad discriminativa del modelo multivariado final se evaluó mediante el análisis del área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) o AUC. Una AUC ≥0,7 se considera aceptable, ≥0,8 buena y ≥0,9 excelente.

La calibración global del modelo final se realizó con la prueba de Hosmer-Lemeshow y se consideró una p <0,05 como estadísticamente significativa. Los datos fueron procesados en el paquete estadístico STATA 14.0 Statacorp, Texas, USA.

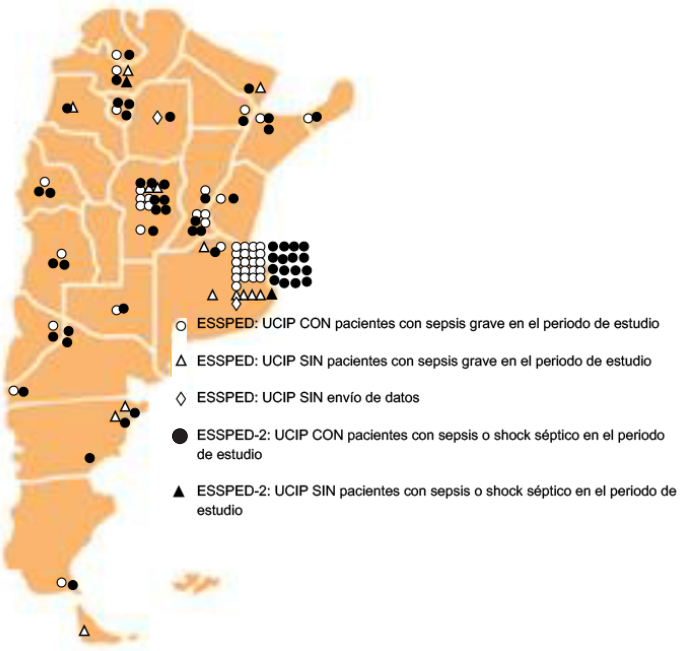
Aspectos éticos

El acceso a la información recabada contó con los recaudos establecidos por las normas éticas y legales (Ley 25326). Los datos obtenidos no se utilizaron para otros fines y se preservó la identidad de las UCIP y los pacientes mediante disociación (datos codificados o reversiblemente disociados).

RESULTADOS

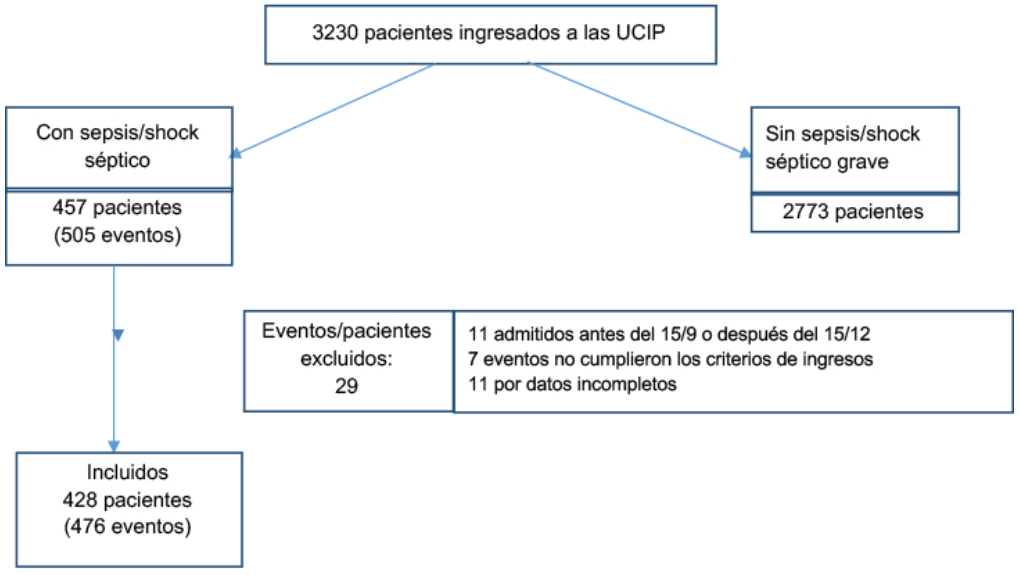
Intervinieron 55 UCIP de la República Argentina, 53 de las cuales incluyeron pacientes al estudio y 2 no tuvieron pacientes con sepsis (*Figura 1*). Se registraron un total de 3230 pacientes en las UCIP y 505 eventos de sepsis en 457 pacientes (prevalencia del 14,7 %). Fueron excluidos 29 eventos en 29 pacientes (11 por haber sido admitidos antes o después del periodo de estudio, 7 por no cumplir con los criterios de ingreso y 11 por datos incompletos). Finalmente, se analizaron 476 eventos en 428 pacientes (48 presentaron más de un cuadro

Figura 1. Distribución de las unidades de cuidados intensivos pediátricos participantes



UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Figura 2. Flujo de enrolamiento de la población estudiada



de sepsis) (*Figura 2*).

Los datos generales y de evolución de los pacientes se muestran en la *Tabla 1*; los aspectos clínicos y tratamientos efectuados, en la *Tabla 2*, y los datos infectológicos, en la *Tabla 3*.

El diagnóstico se realizó al ingreso a UCIP en 225 eventos (47,9 %); no se registró el momento del diagnóstico en 6 eventos (*Tabla 3*) ni diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos (OR 0,6 [IC95% 0,34-1,08], *p*: 0,06).

De los eventos de sepsis, 444 reunieron todos los criterios de ingreso (tanto ICCPS como y pSOFA), mientras 12 eventos no tuvieron el criterio de ICCPS, pero sí por pSOFA (*Tabla 2*). Diecisiete casos de shock séptico (según ICCPS) se clasificaron como sepsis por pSOFA. Veinticinco casos de sepsis grave (según ICCPS) se clasificaron como shock séptico por pSOFA. La cantidad total de pacientes diagnosticados con shock séptico según ambas definiciones fue el 58,3 % para ICCPS y el 58,6 % para pSOFA.

La mediana de edad fue de 17 (RIC 4,2-74,2) meses, siendo 38,9 meses en los fallecidos y 16,2 meses en los sobrevivientes. La mediana de internación fue de 12 días (RIC 6-23), siendo 13 días en los fallecidos y 6 días para los sobrevivientes.

Se registraron 79 defunciones a los 28 días de estadía en UCIP (16,5 %). Trece defunciones se registraron en pacientes con más de un evento. Estos no presentaron una diferencia estadísticamente significativa respecto a quienes tuvieron un evento; sin embargo, tuvieron una tendencia a una mayor mortalidad (31,3 %), el doble de aquellos con un solo evento (16,8 %). Ocho pacientes fallecieron luego de los 28 días de estadía en UCIP (*Tabla 1*).

La mortalidad fue menor en pacientes procedentes de áreas rurales que en los procedentes de áreas urbanas (media: 11,7 % vs. 17,4 % respectivamente), diferencia que no resultó estadísticamente significativa (p = 0,23) (*Tabla 4*).

El 12,6 % de los pacientes recibió más de 60 ml/kg de líquidos en la primera hora, con una tendencia a una mayor mortalidad, pero sin significancia estadística (*Tabla 4*). De los pacientes fallecidos por shock séptico, el 87,7 % tuvo criterio por ICCPS y el 89,4 % con criterio por pSOFA de shock. Ambos criterios presentaron valores de p <0,01 entre sobrevivientes y fallecidos (*Tabla 1*).

En el análisis univariado, se observó mayor mortalidad en aquellos pacientes que presentaban comorbilidades, huéspedes inmunocomprometidos, presencia de shock, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), disfunción de 2 o más órganos y presencia de fenotipo D de sepsis pediátrica (*Tabla 4*).

No se observaron diferencias estadísticas entre sobrevivientes y no sobrevivientes respecto a las variables socioeconómicas evaluadas (vivienda con acceso a agua potable, vivienda con acceso a electricidad, analfabetismo de los

Tabla 1. Características de la población

	Valores*
Sexo n (%) *	
Femenino	F: 216 (45,4 %)
Masculino	M: 260 (54,6 %)
Edad (en meses)	
mediana (IC)	17,0 [4,2-74,2]
Sistema de salud n (%) *#	
Público	307 (64,5 %)
Obra social	94 (19,7 %)
Privado	14 (2,9 %)
No posee	57 (11,9 %)
Sin datos	4 (0,8 %)
Antecedente de cirugía n (%) *	72 (15,1 %)
Cirugía de urgencia	31 (43,0 %)
Cirugía de electiva	41 (57,0 %)
Antecedente de trauma n (%) *	12 (2.5 %)
Enfermedades concomitantes n (%) *	
Con enfermedad concomitante	252 (52,9 %)
Enfermedad neurológica	50 (10,5 %)
Enfermedad cardiológica	39 (8,2 %)
Enfermedad respiratoria	61 (12,8 %)
Enfermedad renal	13 (2,7 %)
Enfermedad gastrointestinal	24 (5,0 %)
Enfermedad hepática/biliar	6 (1,3 %)
Enfermedad hematológica (no oncológica)	4 (0,8 %)
Enfermedad autoinmune	6 (1,3 %)
Inmunodeficiencia primaria	8 (1,7 %)
Inmunodeficiencia secundaria	5 (1,1 %)
Trasplante de órgano sólido	1 (0,2 %)
Trasplante de médula ósea	4 (0,8 %)
Enfermedad oncológica	52 (10,9 %)
Enfermedad metabólica	8 (1,7 %)
Enfermedad cromosómica/genética	56 (11,8 %)
Enfermedad crónica discapacitante no categorizada	31 (6,5 %)
Tiempo de estadía en UCIP* (en días)	
Media	12,0 [6,0-23,0]
Secuelas *n (%)* ◊	
Sí	110 (28,5 %)
No	228 (59,1 %)
Sin datos	48 (12,4 %)
Mortalidad n (%) *	
A los 28 días	
Sí	79 (16,5 %)
No	397 (83,4 %)
Derivado	0 (0 %)
Al egreso de UCIP	
Sí	87 (18,3 %)
No	386 (81 %)
Derivado	3 (0,6 %)
Luego del egreso de UCIP	
Sí	4 (0,8 %)
Sin datos	33 (6,9 %)

** Datos analizados sobre el total de eventos de sepsis (476).*

◊ Datos analizados sobre el total de pacientes sobrevivientes egresados de UCIP (total = 386).

Algunos pacientes tuvieron más de una secuela.

kg: kilogramo; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

 # Sistema de salud: se refiere al ente financiador de la atención acorde a lo referido por el paciente (público: personas sin seguridad social y sin capacidad de pago; obra social: personas con seguro social obligatorio para trabajadores; privado: personas con seguros privados o empresas de medicina prepaga; no posee: personas a quienes los centros participantes no identificaron el financiador; desconocido: falta de relevo del dato por parte de los centros participantes).

Tabla 2. Características clínicas y tratamientos efectuados

	Valores*
Sepsis según criterios de ICCPS/CICSP[15] n (%)*	
Sepsis grave	199 (42,9 %)
Shock séptico	265 (57,1 %)
Sin clasificar	12 (2,5 %)
Sepsis según criterios de Matics y Sanchez-Pinto[16] n (%) *	
Sepsis	198 (41.6 %)
Shock séptico	278 (58,4 %)
PIM III mediana (RIC)	28,2 [4,9-100,0]
Presencia de disfunciones orgánicas según criterios de Qin[17] n (%) * ◊	
Presencia de disfunción cardiovascular n (%)	301 (63,2 %)
Presencia de disfunción respiratoria n (%)	392 (82,4 %)
Presencia de disfunción neurológica n (%)	117 (24,6 %)
Presencia de disfunción renal n (%)	73 (15,3 %)
Presencia de disfunción hematológica n (%)	107 (22,5 %)
Presencia de disfunción hepática n (%)	56 (11,8 %)
SDRA n (%) *	
Sí	170 (35,7 %)
Shock n (%) *	
Sí	278 (58,4 %)
Tipo de fluidos utilizados n (%) * ◊	
Solución salina isotónica	326 (68,5 %)
Gelatinas	2 (0,4 %)
Almidón	0 (0 %)
Albúmina	32 (6,7 %)
Plasma	12 (2,5 %)
Otros	40 (8,4 %)
No se utilizaron fluidos en bolos	128 (26,9 %)
Uso de fármacos vasoactivos n (%) * ◊	
Dopamina	22 (5,1 %)
Adrenalina	183 (40,0 %)
Noradrenalina	205 (44,4 %)
Dobutamina	2 (0,5 %)
Milrinona	91 (20,7 %)
Nitroglicerina	1 (0,2 %)
Fenilefrina	2 (0,5 %)
Vasopresina	31 (7,1 %)
Otras	7 (1,9 %)
No usaron fármacos vasoactivos	108 (26,6 %)
Uso de ARM n (%) * ◊	
Convencional	383 (80,5 %)
Alta frecuencia	11 (2,3 %)
VNI	21 (4,4 %)
No recibió ARM	60 (12,6 %)
Sin datos	1 (0,2 %)
Uso de terapias de reemplazo renal n (%)* ◊	
Diálisis peritoneal	8 (1,7 %)
Hemodiálisis	5 (1,1 %)
Hemofiltración	4 (0,8 %)
Hemodiafiltración	3 (0,6 %)
No usaron terapias de reemplazo renal	440 (92,4 %)
Sin datos	16 (3,4 %)
Uso de tratamientos específicos en las 1.eras 72 horas n (%) * ◊	
Heparina	1 (0,2 %)
Albúmina	21 (5,0 %)
Inmunoglobulina	16 (3,8 %)
Insulina	7 (1,7 %)
Corticoides bajas dosis	44 (10,5 %)
Corticoides altas dosis	24 (24,7 %)

**Datos analizados sobre el total de eventos de sepsis (total = 476).*
◊ Algunos pacientes recibieron más de un fármaco, o tipo de fluido, o tipo de asistencia respiratoria, o terapia de reemplazo renal o tuvieron más de una disfunción orgánica.
ARM: asistencia respiratoria mecánica; ICCPS/CICSP: International Consensus Conference on Pediatric Sepsis/Conferencia Internacional de Consenso en Sepsis Pediátrica; PIM: Pediatric Index of Mortality; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; VNI: ventilación no invasiva.

Tabla 3. Datos infectológicos

	Totales
Lugar de origen de la infección n (%) *	
Nosocomial adquirida en UCIP	83 (17,4 %)
Nosocomial no adquirida en UCIP	70 (14,7 %)
Comunidad	302 (63,5 %)
Sin datos	21 (4,4 %)
Momento del diagnóstico de sepsis	
Antes de ingresar a UCIP	225 (47,3 %)
En las primeras 12 horas en UCIP	131 (27,5 %)
Entre las 12 y 24 horas	21 (4,4 %)
Entre las 24 y 48 horas	19 (4,0 %)
>48 horas	74 (15,5 %)
Sin datos	6 (1,3 %)
Identificación de germen n (%) *	
Con identificación	386 (81,1 %)
Método utilizado para identificar el germen n (%) * ◊	
Cultivo	296 (76,7 %)
IgM	3 (0,8 %)
PCR	85 (22,0 %)
Otros	83 (21,5 %)
Sin datos	9 (2,3 %)
Germen identificado n (%) *	
Bacilo gramnegativo	130 (27,3 %)
Coco gramnegativo	25 (5,3 %)
Coco grampositivo	99 (20,8 %)
Hongos	14 (2,9 %)
Virus	115 (24,2 %)
Otros	3 (0,6 %)
Sin recuperación de germen	90 (19,1 %)
Gérmenes resistentes n (%) ◊	
Total	**99 (25,6 %)**
Bacilo gram- Blee+	23 (6,0 %)
Bacilo gram- Blee-	30 (7,8 %)
Enterococo vancomicina resistentes	2 (0,5 %)
Estafilococo meticilino resistentes	28 (7,2 %)
Enterobacterias productoras de carbapenemasas	7 (1,8 %)
Pseudomonas aeruginosas resistentes	5 (1,3 %)
Acinetobacter baumannii	4 (1,0 %)
Tiempo de administración de la primera dosis de ATB n (%) *	
Dentro de los 60 minutos del diagnóstico de sepsis	295 (61,9 %)
Luego de los 60 minutos del diagnóstico de sepsis	161 (33,8 %)
Sin datos	20 (20,0 %)
Antibiótico adecuado n (%) ◊ #	
Sí	272 (70,5 %)

** Datos analizados sobre el total de eventos de sepsis (total = 476).*

◊ Datos analizados sobre el total de gérmenes con identificación (total = 386).

 # Antibiótico utilizado al ingreso del paciente que coincidió con el antibiograma del germen identificado posteriormente.

ATB: antibiótico; Blee: betalactamasas de espectro extendido; IgM: inmunoglobulina M; PCR: proteína C reactiva; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

padres, hacinamiento en la vivienda) (*Tabla 4*).

En el modelo multivariado, las variables predictoras independientes de mortalidad a los 28 días fueron la presencia de disfunción de 2 o más órganos (OR 11,04 [IC95% 3,71-48,1], *p* <0,001), shock séptico (OR 3,21 [IC95% 1,34-7,51], *p*: 0,007), ser de alto riesgo (definido como la presencia un puntaje de PIM 3[20,21] –en inglés *Pediatric Index of Mortality 3* o índice de mortalidad pediátrico 3– mayor a 15) (OR 2,31

Tabla 4. Asociación entre la presentación clínica o el tratamiento efectuado y la mortalidad

Variable	Totales*	Sobrevivientes◊	Fallecidos	Pacientes derivados a otras UCIP	OR [IC95%]	*p*#
Edad en meses mediana [RIC]	17,0 [4,2-74,2]	38,9 [6,8-119,2]	16,2 [3,5-62,3]			**<0,01****
Estado nutricional n (%) ∆						
Adecuado/desnutrición leve	337 (71,4 %)	288 (85,5 %)	47 (13,9 %)	2 (0,6 %)		
Desnutrición moderada	91 (19,3 %)	70 (76,9 %)	21 (23,1 %)	0 (0,0 %)		
Desnutrición grave	44 (9,3 %)	70 (76,9 %)	15 (34,1 %)	1 (2,3 %)		
Sin datos	4 (0,9 %)					
Procedencia n (%) ∆						
Rural	77 (16,2 %)	68 (88,3 %)	9 (11,7 %)			
Urbana	398 (83,6 %)	329 (82,6 %)	69 (17,4 %)			**0,23**
Sin datos	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)	1 (100 %)			
Enfermedad concomitante n (%) ∆						
Sí	252 (52,9 %)	187 (74,2 %)	63 (25,0 %)	2 (0,8 %)	2,7 [1,6;4,6]	
No	224 (47,1 %)	199 (88,8 %)	24 (10,7 %)	1 (0,5 %)		**<0,01***
HIC n (%) ∆	67 (14,1 %)	43 (10,8 %)	24 (30,4 %)		3,6 [2,0;6,4]	**<0,01***
SDRA n (%) ∆						
Sí	170 (35,7 %)	126 (70,6 %)	49 (28,8 %)	1 (0,6 %)	2,7 [1,6;4,4]	**<0,01***
Shock séptico n (%) ∆						
Sí	278 (58,4 %)	207 (52,1 %)	71 (89,9 %)		8,1 [3,8;17,4]	**<0,01***
Shock séptico acorde a criterio diagnóstico utilizado n (%) ∆						
ICCPS	243 (58,3 %)	186 (52,8 %)	57 (87,7 %)		6,4 [2,9;13,7]	**<0,01**
pSOFA	251 (58,6 %)	192 (53,0 %)	59 (89,4 %)		7,5 [3,3;16,8]	**<0,01**
Primera dosis de antibiótico dentro de la primera hora n (%) ∆	295 (61,9 %)	55 (70,5 %)	240 (61,9 %)		1,5 [0,9;2,5]	**0,15**
Pacientes que recibieron >60 ml/kg de fluidos en la primera hora n (%) ∆	54 (12,6 %)	40 (11,2 %)	14 (19,7 %)		1,9 [1,0;3,8]	**0,06**
Pacientes que recibieron >60 ml/kg de fluidos en las primeras 6 horas n (%) ∆	97 (19,5 %)	18 (27,7 %)	79 (22,5 %)		1,3 [0,7;2,4]	**0,37**
Fenotipo Pedsp-d n (%) ∆	111 (23,3 %)	76 (19,1 %)	35 (44,3 %)		3,4 [2,0;5,6]	**<0,01***
Pacientes con insuficiencia orgánica de 2 o más órganos n (%) ∆	332 (69,7 %)	255 (64,4 %)	77 (97,5 %)		21,3 [5,2;88,0]	**<0,01***
Vivienda con agua potable n (%) ∆	422 (91,9 %)	74 (96,1 %)	348 (91,1 %)		2,1 [0,8;5,4]	**0,12**
Analfabetismo de los padres n (%) ∆	81 (18,0 %)	14 (19,0 %)	67 (17,9 %)		1,0 [0,6;2,0]	**0,85**
Hacinamiento en la vivienda n (%) ∆	135 (30,2 %)	26 (34,7 %)	109 (29,3 %)		1,2 [0,7;2,0]	**0,43** ∆

Datos analizados sobre el total de eventos de sepsis (total = 476).

◊ Datos analizados de los sobrevivientes (397) y no sobrevivientes (79) de las variables señaladas.

 # p calculada del porcentaje de no sobrevivientes de las variables señaladas.

** Chi-cuadrado/prueba de Fisher.*

*** Test de Wilcoxon.*

HIC: huésped Inmunocomprometido (incluida inmunodeficiencia primaria, inmunodeficiencia secundaria, trasplante de órganos sólidos, trasplante de médula ósea, enfermedades oncológicas); PIM: Pediatric Index of Mortality; *SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; ml/kg: mililitros por kilogramo; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos; Fenotipo Pedsp-d: fenotipo de sepsis pediátrica d.*

[IC95% 1,23-4,38], *p*: 0,009), ser un huésped inmunocomprometido (OR 3,14 [IC95% 1,43-6,84], *p*: 0,004). Este dio un área bajo la curva (AUC) de 0,8.

DISCUSIÓN

Participaron UCIP de casi todas las jurisdicciones nacionales (*Figura 1*), lo que permitió visibilizar aspectos de la sepsis pediátrica en Argentina y contrastarlos con el ESSPED.

Los principales hallazgos fueron la disminución de la mortalidad, los cambios respecto al abordaje, la persistencia de algunas variables a lo largo de los años y la no asociación de variables socioeconómicas con la mortalidad.

La prevalencia fue mayor a la del ESSPED (14,7 % vs. 13,1 %). Una UCIP de más de 10 camas tiene la posibilidad de tratar al menos un paciente con sepsis cada día del año.[4] La mortalidad descendió significativamente (16,5 % vs. 31,6 %).[8] Múltiples factores pueden haber influenciado en este descenso: avances tecnológicos, mayor número de especialistas emergentólogos e intensivistas pediátricos, mejor atención y detección precoz de pacientes, concientización sobre el tema desde las sociedades científicas, programas de formación del personal.

No hemos observado diferencias en cuanto a los criterios de ingreso (ICCPS y pSOFA) y la mortalidad por shock séptico, contrariamente a lo señalado por Sankar y cols.[22] Ambos criterios tuvieron aproximadamente el mismo número y porcentaje de pacientes fallecidos.

A diferencia del ESSPED, la procedencia rural tuvo una menor mortalidad, pero sin una diferencia estadísticamente significativa. Los pacientes con comorbilidades, sobre todo los huéspedes inmunocomprometidos, siguen siendo los grupos con mayor riesgo de mortalidad.[7] La asociación entre mortalidad y presencia de shock y SDRA continúa siendo significativa,[23] tal vez representado a un fenotipo clínico con mayor mortalidad.[24,25]

Los tratamientos utilizados han variado entre las dos cohortes (por ej., un menor uso de dopamina y uno mayor de noradrenalina y adrenalina), concordando con las Guías de Práctica Clínica (GPC) sobre manejo de la entidad de cada época.[26-28] La mayor administración de fluidos en la primera hora y en las primeras seis horas nuevamente se asoció a mayor número de defunciones. Sin embargo, esta asociación no se mantuvo en el análisis multivariado ajustado por gravedad.

En relación con el estudio ESSPED, observamos un aumento del número de pacientes que no recibieron bolos de fluidos; posiblemente refleje una modalidad actual de abordaje inicial de la sepsis.[29,30]

El diseño del estudio no permite señalar que el descenso de la mortalidad observado está asociado a los cambios registrados en la modalidad de atención luego del ESSPED.

Se observó predominio de bacterias en los aislamientos microbiológicos (cocos grampositivos y bacilos gramnegativos), con un incremento de infecciones ocasionadas por microorganismos resistentes y multirresistentes en relación con el ESSPED (25,6 % vs. 18,3 %, respectivamente). La observación de mayor número de gérmenes resistentes a antibióticos podría reflejar una problemática mundial del siglo XXI.[31] Los datos sobre el tiempo de aplicación del antibiótico reflejan el debate sobre el momento óptimo de su uso.[32,33]

A pesar de las iniciativas globales y locales en relación con el manejo inicial de la sepsis, un número elevado de pacientes (36,7 %) recibieron la dosis inicial del tratamiento antibiótico empírico luego de la primera hora del diagnóstico.

Se observaron menos secuelas en los pacientes en comparación con el ESSPED (28 % vs. 37 %), probablemente debido a la implementación de estrategias que aseguran un mejor cuidado de los pacientes en la UCIP.

Respecto a los hallazgos y su comparación con otras series, el descenso de la mortalidad también lo informó Souza y cols.[13] en UCIP de Brasil (19,8 %). González y cols. reportaron la misma tendencia entre el año 2010 y 2018 en UCIP de Argentina (34,5 % a 23,5 %).[14] Datos no publicados del Programa de Calidad de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva "SATI-Q" (SATI *quality*) señalan el 13 % de mortalidad por sepsis/shock séptico pediátrico en el año 2022 (Comunicación personal de la Dra. Pilar Arias).

Qin y cols.[16] reportaron la asociación entre mortalidad y presentaciones clínicas o fenotipos. El fenotipo D se asoció en dicho estudio a una mayor mortalidad. Este es similar al fenotipo δ del adulto caracterizado en el estudio SENECA.[24]

Se indagaron variables socioeconómicas, pero no se observaron asociaciones significativas con la mortalidad.[15]

La fortaleza del estudio radica en el acceso a datos que permiten analizar la sepsis pediátrica en UCIP de Argentina y compararlos con un estudio previo en el país. Así, los datos pueden mejorar la calidad de atención de los pacientes al suministrar información que facilite la toma de decisiones en salud basadas en información nacional.

La debilidad es su carácter esencialmente descriptivo. Se necesitan estudios que confirmen o descarten las asociaciones aquí mencionadas para poder identificar y establecer medidas eficaces que mejoren la morbimortalidad de la sepsis pediátrica en nuestro país.

CONCLUSIONES

La prevalencia de sepsis y el shock séptico continúa siendo la misma que el ESSPED, aunque la mortalidad presentó una importante disminución respecto a dicho estudio.

Un tercio de los pacientes aún no recibe antibióticos en tiempo apropiado y se mantiene la mayor mortalidad en quienes recibieron más de 60 ml/kg de líquidos en los primeros 60 minutos.

En el modelo multivariado, las variables predictoras independientes de mortalidad a los 28 días fueron la presencia de disfunción de 2 o más órganos, shock séptico, ser de alto riesgo (PIM 3 mayor a 15) y ser un huésped inmunocomprometido.

Se debe continuar con programas activos para lograr un mejor abordaje, mejor detección precoz y tratamiento oportuno para mayor disminución de la mortalidad.

Miembros del Grupo de Investigación ESSPED-2

Natacha Zubimendi, Lucas Uslenghi, María de los Ángeles Echegoyen, Fernanda Podestá, Karina A. Cinquegrani, Alicia Bustos, Rosmary Deheza, Adriana Bordogna, Agostina Finocchi, Juan P. Alconada Magliano, Claudia M, Lutkevicius, Santiago Esquivel, Elsa Céspedes, Matías Penazzi, Eduardo Mari, Andrea Debonis, Adrián Isnado Arce, Tomás Iolster, Silvio Torres, Pamela Acosta, Solana Pellegrini, Jorge F. Guarracino, Mabel Villasboas, Silvana Brusca, Bettina Latini, Shirly Magee Bahl, Gladys Palacio, Jésica Widmer, Ana P. Rodríguez, Vanesa Fulco, Andrea F. Ruiz Clavijo, Eugenia Terán, Isabel Ayerza, Gabriela Parma, Graciela Rivello, Facundo Jorro, Daniel Buamscha, Gustavo Gonzalez, Pablo Manjarin, Sabrina Bollada, Juan M. Avila, Oscar Sotelo, Carmen Colman, Sandra Sánchez, Mariela Subira, Alejandra Repetur, Mariana Garutti, Ana Rodríguez Calvo, María J Montes, Diego Rodríguez Schulz, Verónica Serlin, Gladys Abreo, Rocío Duarte, Mariano Stang, Ornella Fernández, Rodrigo Burgos Pratx, Silvina Abalos, Matías Cabrera, Darío Marconi, Carolina Cárdenas, Patricia Correas, Martín La Fuente, German Kaltenbach, Viviana Arias, Danisa Chagalj, Sara Regliner, Mariano Vallejos, Guido Cosentino, Doris Flores, Carina Avila, Eduardo Calvo, Javier Ponce, Bárbara San Román, Emanuel Fernández, Analía Constantini, Ariel Segado, Hernán Odone, María G. Gutiérrez, María A. Boretto, Gustavo Sciolla, Mónica Tello, Mariela Alassia, Josefina Pérez, Alejandro Mansur, Gabriela López Cruz, Milvana Corgnali, Jessica Pedraza Coronel, María F. Jerez, Natalia A. Aybar, María S. Olivieri, Tomás Fiori Bimbi, Senovia Hernández. ■

Afiliación de los miembros del Grupo ESSPED-2

Hospital Interzonal General de Agudos Dr. José Penna, Bahía Blanca (NZ); Hospital Italiano Regional del Sur, Bahía Blanca (LU, AE); Hospital de Alta Complejidad El Cruce Néstor Carlos Kirchner, Florencio Varela (FP, KAC); Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Haedo (AB, RD); Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata (AB, AF); Nueva Clínica del Niño de La Plata SA, La Plata (JPAM, CML); Sanatorio Privado Figueroa Paredes Laferrere de Sicomed SA, Laferrere (SE, EC); Hospital del Niño de San Justo, San Justo (MP, EM); Hospital Interzonal General de Agudos Eva Perón, San Martín (AD, AIA); Hospital Universitario Austral, Pilar (TI, ST); Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (PA, SP, JFG, MV, SB, BT); Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (SMB, GP); Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (JW, APR); Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (VF, AFRC); Sanatorio Mater Dei, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ET, IA); Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (GP, GR); Sanatorio de la Trinidad Mitre, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (FJ, DB); Hospital Médico Policial Churruca Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (GG, PM); Hospital de Niños Eva Perón, San Fernando del Valle de Catamarca (SB, JMA); Hospital Pediátrico Dr. Avelino Castelán, Resistencia (OS, CC); Hospital Regional de Comodoro Rivadavia Dr. Víctor Manuel Sanguinetti, Comodoro Rivadavia (SS, MS); Hospital Zonal de Trelew Dr. Adolfo Margara, Trelew (AR); Hospital Zonal de Puerto Madryn Dr. Andrés Isola, Puerto Madryn (MG, ARC); Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba (MJM, DRS); Hospital Municipal Infantil de Córdoba, Córdoba (VS); Clínica del Niño, Corrientes (GA); Hospital Pediátrico Juan Pablo II, Corrientes (GA); Hospital Materno Infantil San Roque, Paraná (RD, MS); Hospital de la Madre y el Niño, Formosa (OF); Hospital de Niños Dr. Héctor Quintana, San Salvador de Jujuy (RBP, SA); Hospital Pediátrico Dr. Humberto J. Notti, Mendoza (MC, DM); Hospital Alexander Fleming, Mendoza (CC, PC); Hospital Público Provincial de Pediatría Dr. Fernando Barreyro, Posadas (OO, ML); Hospital Provincial Dr Eduardo Castro Rendón, Neuquén (GK, VA); Hospital Francisco López Lima, General Roca (DC); Sanatorio Juan XXIII SRL, General Roca (SR); Hospital Zonal Dr. Ramón Carrillo, Bariloche (MV, GC); Hospital Público Materno Infantil de Salta Dr. Eduardo Calvo. Hospital Privado Santa Clara de Asís, Salta (DF, CA); Hospital Público Descentralizado Dr. Guillermo Rawson, San Juan (JC, BSR); Sanatorio Argentino SRL, San Juan (EF); Hospital Regional de Río Gallegos, Río Gallegos (AC); Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario (AS, HO); Sanatorio de Niños de Rosario, Rosario (MGG, MAB); Hospital de Niños Zona Norte Dr. Roberto Carra, Rosario (GS, MT); Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia, Santa Fe (MA, JP); Hospital Central Reconquista Olga Stucky De Rizzi, Reconquista, Santa Fe (AM); Centro Provincial de Salud Infantil Eva Perón (CEPSI), Santiago del Estero (GLC, MC); Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán (JPC, MFJ); Sanatorio San Lucas, San Miguel de Tucumán (NAA, MSO); Hospital de Clínicas Presidente Dr. Nicolás Avellaneda, San Miguel de Tucumán (TFB, SH);

REFERENCIAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
2. SAP-UNICEF. Salud Materno infanto juvenil en cifras 2019. [Consulta: 15 de enero de 2025]. Disponible en: https://www.unicef.org/argentina/media/6486/file/Salud%20materno%20infanto%20juvenil%20en%20cifras.pd
3. Kissoon N, Uyeki TM. Sepsis and the Global Burden of Disease in Children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(2):107-8.
4. Weiss S, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1147-57.
5. Argentina. Ministerio de Salud. Estadísticas Vitales. Información Básica. Argentina - Año 2024. [Consulta: 15 de enero de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/serie_5_nro_66_anuario_vitales_2022_3.pdf
6. Kohn-Loncarica GA, Fustiñana AL, Jabornisky RM, Pavlicich SV, Prego-Pettit J, Yock-Corrales A, et al. How Are Clinicians Treating Children With Sepsis in Emergency Departments in Latin America?: An International Multicenter Survey. *Pediatr Emerg Care*. 2021;37(11):e757-63.
7. Jabornisky R, Sáenz SS, Capocasa P, Jaen R, Moreno RP, Landry L, et al. Estudio epidemiológico de sepsis grave pediátrica en la República Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(3):S135-56.
8. Jabornisky R, Mansur A. Shock. Sociedad Argentina de Pediatría. *PRONAP*. 2013;1:81-109.
9. Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Jabornisky R. Recomendaciones para el manejo del shock séptico en niños durante la primera hora (primera parte). *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(1):e14-23.
10. Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Jabornisky R. Recomendaciones para el manejo del shock séptico en niños durante la primera hora (segunda parte). *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(1):e24-33.
11. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8.
12. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 2017;171(10):e172352.
13. de Souza DC, Martin JG, Lanziotti VS, de Oliveira CF, Tonial C, de Carvalho WB, et al. The epidemiology of sepsis in paediatric intensive care units in Brazil (the Sepsis PREvalence Assessment Database in Pediatric population, SPREAD PED): an observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(12):873-81.
14. González G, Arias-López MDP, Bordogna A, Palacio G, Siaba Serrate A, Fernández AL, et al. Condiciones socioeconómicas más bajas se asocian con tasas de sepsis infantil más altas pero con resultados similares. *Andes Pediatr*. 2023;94(2):187-99.
15. Menon K, Sorce LR, Argent A, Bennett TD, Carrol ED, Kissoon N, et al. Pediatric Sepsis Definition Taskforce. Reporting of Social Determinants of Health in Pediatric Sepsis Studies. *Pediatr Crit Care Med*. 2023;24(4):301-10.
16. Qin Y, Kernan KF, Fan Z, Park HJ, Kim S, Canna SW, et al. Machine learning derivation of four computable 24-h pediatric sepsis phenotypes to facilitate enrollment in early personalized anti-inflammatory clinical trials. *Crit Care*. 2022;26(1):128.
17. Feudtner C, Christakis D, Connell F. Pediatric deaths attributable to complex chronic conditions: a population-based study of Washington State, 1980-1997. *Pediatrics*. 2000;106(1Pt 2):205-9.
18. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81.
19. PA Harris, R Taylor, BL Minor, V Elliott, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208.
20. Herrera M, Arias López MP, Suarez F, Flores Tonfi ML, Galván ME, Buamscha D, et al. Validación del Score PIM3 en una población de inmunosuprimidos pediátricos de Argentina. Resúmenes de trabajos científicos del 31º Congreso Argentino e Internacional de Terapia Intensiva. 16 al 19 de noviembre de 2021. *Rev Arg de Ter Int*. 2021; Suppl 1:048. [Consulta: 15 de enero de 2025]. Disponible en: https://revista.sati.org.ar/index.php/MI/article/view/811/915
21. Arias López MDP, Boada N, Fernández A, Fernández AL, Ratto ME, Siaba Serrate A, et al. Performance of the Pediatric Index of Mortality 3 Score in PICUs in Argentina: A Prospective, National Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(12):e653-61.
22. Sankar J, Dhochak N, Kumar K, Singh M, Jeeva Sankar M, Lodha R. Comparison of International Pediatric Sepsis Consensus Conference Versus Sepsis-3 Definitions for Children Presenting with Septic Shock to a Tertiary Care Center in India: A Retrospective Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(3):e122-9.
23. Landry L, Saporiti A, Vasallo J, Jmelnitsky L, Rodríguez E, Magliola R. et al. Síndrome de disfunción múltiple de órganos secundario a infecciones severas. *Med Infant*. 1994;1(3):133-7.
24. Atreya MR, Bennett TD, Geva A, Faustino EVS, Rogerson CM, Lutfi R, et al. Biomarker Assessment of a High-Risk, Data-Driven Pediatric Sepsis Phenotype Characterized by Persistent Hypoxemia, Encephalopathy, and Shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2024;25(6):512-7.
25. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CCH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*. 2019;321(20):2003-17.
26. Carcillo JA, Fields AI, American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*. 2002;30(6):1365-78.
27. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. 2008;34(1):17-60.
28. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52-106.
29. Ranjit S, Natraj R, Kandath SK, Kissoon N, Ramakrishnan B, Marik PE. Early norepinephrine decreases fluid and ventilatory requirements in pediatric vasodilatory septic shock. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20(10):561-9.
30. Ranjit S, Kissoon N, Argent A, Inwald D, Cordeiro Ventura AM, Jaborinsky R, et al. Haemodynamic support for paediatric septic shock: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(8):588-98. Erratum in: *Lancet Child*

Adolesc Health. 2024;8(2):e1.
31. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024;404(10459):1199-226.
32. Chiotos K, Balamuth F, Fitzgerald JC. A critical assessment of time-to-antibiotics recommendations in pediatric sepsis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2024;13(11):608-15.
33. Luethi N, Schlapbach LJ, Baumann P. The Quest for Evidence on Time to Antibiotics in Children with Sepsis-Finding the Sweet Spot. *JAMA Netw Open*. 2024;7(6):e2413926.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510646

Second epidemiological study of pediatric sepsis and septic shock in Argentina (ESSPED-2)

María E. Galván[1,4], Carolina Viqueira Guzmán[1,4], Estefanía Lanzavecchia[1,4], Roberto Jabornisky[2,4], Silvina Ruvinsky[1,4], María V. Kulik[1,4], Silvia N. Santos[1,4], Joseph Carcillo[3], Luis Landry[1,4], Macarena Roel[1], Juan C. Vassallo[1,4], Grupo de Investigación ESSPED-2

ABSTRACT

Introduction. Sepsis is one of the leading causes of pediatric mortality in Argentina. The aim was to describe the epidemiological characteristics of sepsis and septic shock (ESSPED-2 study) in pediatric intensive care units (PICUs) in Argentina and compare them with previous data from the Epidemiological Study of Severe Pediatric Sepsis (ESSPED).

Population and methods. An observational, cross-sectional, prospective study in patients with sepsis hospitalized in PICUs in Argentina from September 15, 2021, to December 15, 2021.

Results. A total of 3230 patients were admitted to 55 PICUs. We included 428 patients who had 476 events. The median age was 17 months (4.2-74.2). The prevalence was 14.7%, and the 28-day mortality rate was 16.5%; 36.7% of patients did not receive antibiotics within the first hour. Receiving more than 60 mL/kg of fluids in the first 60 minutes showed a negative trend in mortality. Patients with comorbidities, septic shock, acute respiratory distress syndrome (ARDS), dysfunction of 2 or more organs, and phenotype D had higher mortality.

The clinical characteristics and prevalence remained unchanged, whereas the administration of fluids and the use of vasoactive drugs changed, and mortality rates decreased significantly.

Conclusions. Sepsis is an event of high prevalence and mortality in Argentina. In the multivariate analysis, the variables lose relevance, except for the presence of dysfunction in 2 or more organs, septic shock, a Pediatric Mortality Index (PMI3) value greater than 15, or being an immunocompromised host.

Keywords: *sepsis; septic shock; pediatrics; pediatric intensive care units.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10646.eng

To cite: Galván ME, Viqueira Guzmán C, Lanzavecchia E, Jabornisky R, Ruvinsky S, Kulik MV, et al. Second epidemiological study of pediatric sepsis and septic shock in Argentina (ESSPED-2). *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510646.

[1] Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; [2] Hospital Pediátrico Juan Pablo II, Corrientes, Argentina; [3] Children's Hospital of Pittsburgh, Pennsylvania, United States; [4] ESSPED-2 Research Group.

Correspondence to *María E. Galván: eugegalvan31@gmail.com*

Funding*: Carolina Viqueira Guzmán and Estefanía Lanzavecchia received a Research Grant from the Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan.*

Conflict of interest*: None.*

Received*: 1-17-2025*
Accepted*: 5-13-2025*

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

INTRODUCTION

Sepsis is a clinical entity characterized by a dysregulated immune response of the host in response to an invasive infection caused by various microorganisms.[1]

Globally, it is one of the leading causes of death in children.[2-4] In 2022, 4162 deaths in children under one year of age were reported in Argentina, 50 of them due to "septicemia".[5]

Other entities associated with sepsis, such as meningitis, pneumonia, bronchiolitis, etc., are accounted for separately in the report. If they were all included as sepsis, it would represent one of the leading causes of infant mortality.[6]

In 2008, the Epidemiological Study of Severe Pediatric Sepsis in Argentina (ESSPED, by its Spanish acronym) was conducted, showing a prevalence of 13.8% and a mortality of 31.6%.[7] Subsequently, the Emergency and Critical Care Committee (ECCri) of the Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) undertook the task of raising awareness of sepsis and septic shock through courses (ECCri 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, and 2013), participation in PRONAP (National Pediatric Update Program) 2013, and review publications and updates on the subject.[8-10]

The term "severe sepsis," used in 2008,[7] was replaced by "sepsis" in the Third International Consensus on Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).[1] Thus, ESSPED-2 refers to the Study of Pediatric Sepsis and Septic Shock.

The study aimed to describe the epidemiological, clinical, and evolutionary characteristics of patients with sepsis hospitalized in various PICUs in Argentina and to compare them with those observed in the ESSPED.[8]

POPULATION AND METHODS

In 2021, a second observational, cross-sectional, prospective cohort, and multicenter study was conducted to describe sepsis events in patients hospitalized in PICUs in Argentina.

The study period was from September 15, 2021, to December 15, 2021. All patients with clinical symptoms of sepsis or septic shock, aged between 1 month and 18 years, were included.

The diagnosis was made according to one or both of the following criteria:

- International Consensus Conference on Pediatric Sepsis (ICCPS).[11]
- Pediatric adaptation of Sepsis-3 or pediatric Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA).[12]

Patients with limitation of therapeutic efforts were excluded or those with an alternative diagnosis excluding sepsis, or with a diagnosis of sepsis admitted to the PICU who presented their first episode after 90 days, and patients with incomplete follow-up during the study period.

We studied demographic, socioeconomic, and clinical characteristics, underlying diseases, clinical evolution, phenotypes, treatment modalities, presence of sequelae, and final evolution of each event up to the end of the study.[4,8,13-15] Clinical phenotypes were defined according to the calculator developed by Qin et al., based on the combination of 25 clinical and laboratory variables in the first 24 hours of hospitalization, categorizing four phenotypes: PedsSep-A, PedSep-B, PedSep-C, and PedSep-D.[16] Underlying diseases were selected according to the classification of Feudtner et al.[17] Sequelae were defined as the presence of oxygen dependency, neurological deficiency, renal failure, and/or nasogastric tube feeding at the end of the study period, which the patient did not have before the sepsis event.

The present protocol was approved by the Ethics Committees of each participating institution, with the main one being the Review and Research Ethics Committee (CREI) of the Hospital de Pediatría S.A.M.I.C., Prof. Dr. Juan P. Garrahan (approval number 1318, dated April 16, 2021). Two coordinators for each PICU collected the data. They were enabled to access the REDCap (Research Electronic Data Capture) platform hosted at Hospital Garrahan, the coordinating center of the study.[18,19]

Patients admitted to the PICU during the study period were registered and followed up until 90 days after admission. Patients who met the study criteria were followed until discharge from the PICU, death, or 28 days after admission. A new event was considered unrelated to the previous one, and a minimum interval of 28 event-free days was established.

Statistical analysis

Continuous variables were summarized as the mean and standard deviation (SD) or the median and range, depending on the distribution; categorical variables were summarized as percentages. The Student t-test or Wilcoxon test was used to compare continuous variables, and the chi-square test was used for categorical variables.

The association between the possible predictors and the primary endpoint (28-day mortality)

was evaluated by logistic regression analysis. A bivariate analysis was initially performed between each of the independent or predictor variables (x) and the dependent variable (y), 28-day mortality. Subsequently, a multivariate logistic regression analysis was performed with a multiple, manual, and parsimonious model. The discriminative ability of the final multivariate model was assessed by analyzing the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve, also known as the AUC. AUC 0.7 was considered acceptable, ≥0.8 was good, and ≥0.9 was excellent.

The overall calibration of the final model was performed with the Hosmer-Lemeshow test, and a *p*-value <0.05 was considered statistically significant. The data were processed using the statistical package STATA 14.0™ (StataCorp, Texas, USA).

Ethical aspects

Access to the information collected complied with the requirements established by ethical and legal regulations (Law 25326). The data obtained was not used for any other purposes, and the identities of the PICUs and patients were preserved by dissociation (coded or reversibly encrypted data).

RESULTS

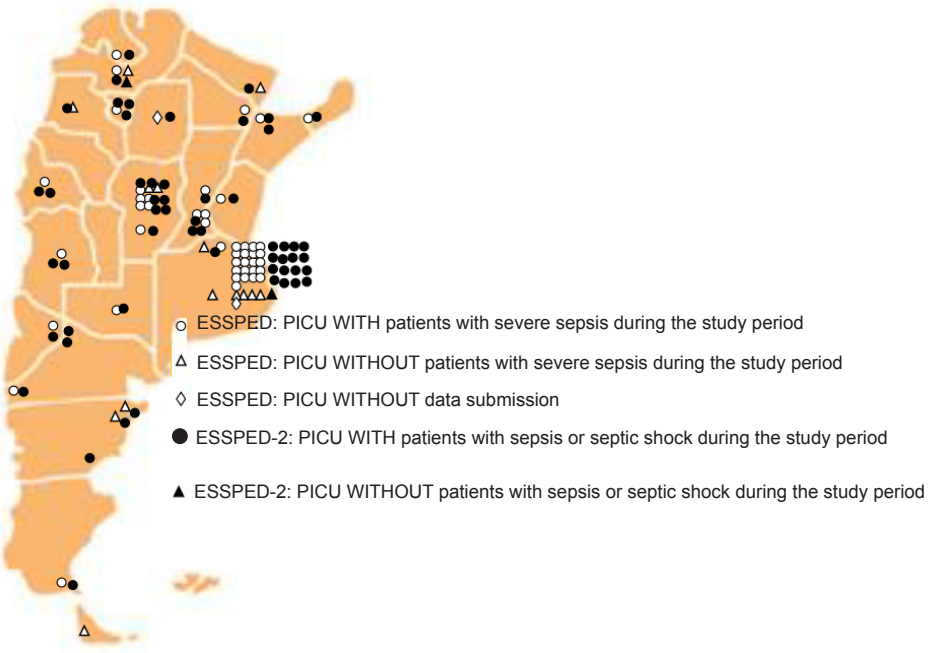
Fifty-five PICUs in Argentina were involved; 53 of these included patients in the study, and two did not have patients with sepsis (*Figure 1*). A total of 3230 patients in PICUs and 505 sepsis events in 457 patients (prevalence of 14.7%) were registered. Twenty-nine events in 29 patients were excluded (11 because they were admitted before or after the study period, 7 because they did not meet the admission criteria, and 11 because of incomplete data). Finally, we analyzed 476 events in 428 patients (48 presented more than one episode of sepsis) (*Figure 2*).

The general data and evolution of the patients are presented in *Table 1*. The clinical aspects and treatments performed are outlined in *Table 2*, and the infectious disease data are summarized in *Table 3*.

The diagnosis was made on admission to PICU in 225 events (47.9%); the time of diagnosis was not recorded in 6 events (*Table 3*), and there were no significant differences in mortality between groups (OR 0.6 [95%CI: 0.34-1.08], *p*: 0.06).

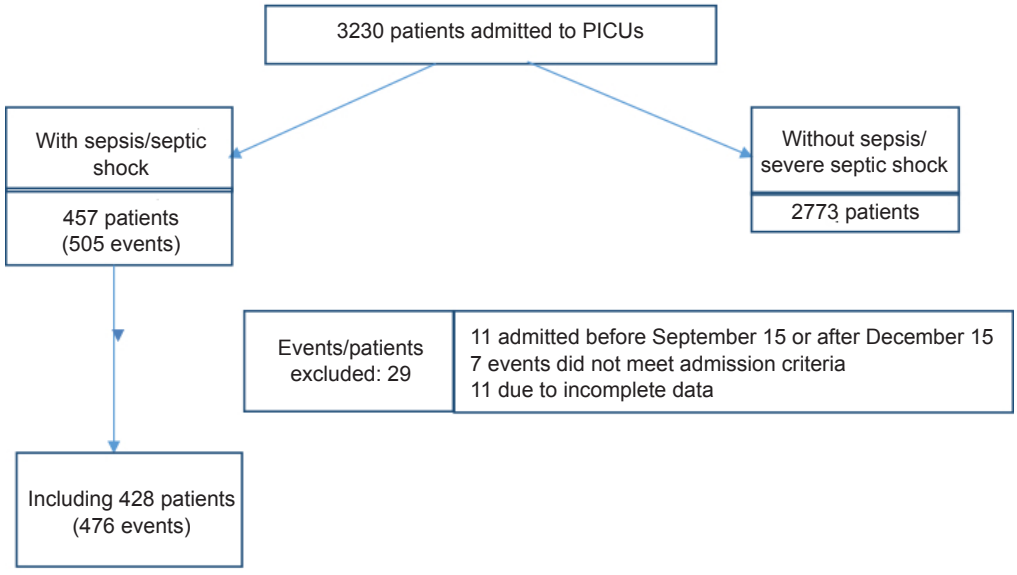
Of the sepsis events, 444 met all admission criteria (both ICCPS and pSOFA), while 12 events did not meet the criteria for ICCPS but did meet

Figure 1. Distribution of participating pediatric intensive care units



PICU: pediatric intensive care unit.

Figure 2. Enrollment flow of the population studied



the criteria for pSOFA (*Table 2*). Seventeen cases of septic shock (according to ICCPS) were classified as sepsis by pSOFA. Twenty-five cases of severe sepsis (according to ICCPS) were classified as septic shock by pSOFA. The total number of patients diagnosed with septic shock, according to both definitions, was 58.3% for ICCPS and 58.6% for pSOFA.

The median age was 17 months (IQR 4.2-74.2), with 38.9 months for non-survivors and 16.2 months for survivors. The median length of hospitalization was 12 days (IQR 6-23), 13 days for non-survivors, and 6 days for the survivors.

Seventy-nine deaths were recorded in the first 28 days in the PICU (16.5%). Thirteen deaths were recorded in patients with more than one event. These did not present a statistically significant difference between those with more than one event and those who had one event; however, they tended to have a higher mortality rate (31.3%), which was double that of those with a single event (16.8%). Eight patients died after 28 days in the PICU (*Table 1*).

Mortality rates were lower in patients from rural areas than in those from urban areas (mean: 11.7% vs. 17.4%, respectively), although this difference was not statistically significant (*p:* 0.23) (*Table 4*).

Patients who received more than 60 mL/kg of fluids in the first hour (12.6%) showed a tendency toward higher mortality but without statistical significance (*Table 4*). Of the patients who died of septic shock, 87.7% had ICCPS criteria, and 89.4% had pSOFA criteria for shock. Both criteria presented *p*-values < 0.01 between survivors and non-survivors (*Table 1*).

In the univariate analysis, higher mortality was observed in those patients with comorbidities, immunocompromised hosts, presence of shock, acute respiratory distress syndrome (ARDS), dysfunction of 2 or more organs, and presence of pediatric sepsis phenotype D (*Table 4*).

No statistical differences were observed between survivors and non-survivors concerning the socioeconomic variables evaluated (housing with access to drinking water, housing with access to electricity, illiteracy of the survivors parents, overcrowded housing) (*Table 4*).

In the multivariate model, the independent predictor variables of mortality at the 28 days were the presence of dysfunction of 2 or more organs (OR 11.04 [95%CI 3.71-48.1], *p* <0.001), septic shock (OR 3.21 [95%CI 1.34- 7.51], *p*: 0.007), being at high risk (defined as the presence of a PMI 3[20,21] greater than 15 (OR 2.31, [95%CI 1.23-4.38], *p*: 0.009), being an immunocompromised host (OR 3.14 [95%CI 1.43-6,84], *p*: 0,004). This represented an AUC = 0.8.

DISCUSSION

PICUs from almost all national jurisdictions participated (*Figure 1*), which enabled the visualization of aspects of pediatric sepsis in Argentina and comparison with the ESSPED.

Table 1. Characteristics of the population

Variable	N (%)
Gender *	
Female	F: 216 (45.4)
Male	M: 260 (54.6)
Age (in months)	
median (CI)	17.0 [4.2-74.2]
Health system *#	
Public	307 (64.5)
Social insurance	94 (19.7)
Private	14 (2.9)
Does not have	57 (11.9)
Unknown	4 (0.8)
History of surgery *	72 (15.1)
Emergency surgery	31 (43.0)
Elective surgery	41 (57.0)
Trauma history *	12 (2.5)
Comorbidities *	
With comorbidities	252 (52.9)
Neurologic disease	50 (10.5)
Cardiological disease	39 (8.2)
Respiratory disease	61 (12.8)
Renal disease	13 (2.7)
Gastrointestinal disease	24 (5.0)
Liver/biliary disease	6 (1.3)
Hematologic disease (non-oncologic)	4 (0.8)
Autoimmune disease	6 (1.3)
Primary immunodeficiency	8 (1.7)
Secondary immunodeficiency	5 (1.1)
Solid organ transplant	1 (0.2)
Bone marrow transplant	4 (0.8)
Oncological disease	52 (10.9)
Metabolic disease	8 (1.7)
Chromosomal/genetic disease	56 (11.8)
Non-categorized chronic disabling disease	31 (6.5)
Length of stay in PICU* (in days)	
Media	12.0 [6.0-23.0]
Sequelae ◊	
Yes	110 (28.5)
No	228 (59.1)
Unknown	48 (12.4)
Mortality *	
At 28 days	
Yes	79 (16.5)
No	397 (83.4)
Referred	0 (0)
Upon discharge from PICU	
Yes	87 (18.3)
No	386 (81)
Referred	3 (0.6)
After discharge from PICU	
Yes	4 (0.8)
Unknown	33 (6.9)

** Data analyzed on the total number of sepsis events (476).*

◊ Data analyzed on the total number of surviving patients discharged from PICU (total = 386). Some patients had more than one sequela.

kg: kilogram; PICU: pediatric intensive care unit.

#Health system: refers to the entity financing the care according to what was reported by the patient (public: persons without social security and without the capacity to pay; social insurance: persons with mandatory social security for workers; private: persons with private insurance or prepaid medicine companies; does not have: persons for whom the participating centers did not identify the financing entity; unknown: no information was provided by the participating centers).

Table 2. Clinical characteristics and treatments performed

	N (%)
Sepsis according to ICCPS/CICSP criteria[15] *	
Severe sepsis	199 (42.9)
Septic shock	265 (57.1)
(Unclassified)	12 (2.5)
Sepsis according to Matics and Sanchez-Pinto[16] *	
Sepsis	198 (41.6)
Septic shock	278 (58.4)
PMI III median (IQR)	28.2 [4.9-100.0]
Presence of organic dysfunctions according to Qin[17] criteria * ◊	
Presence of cardiovascular dysfunction	301 (63.2)
Presence of respiratory dysfunction	392 (82.4)
Presence of neurological dysfunction	117 (24.6)
Presence of renal dysfunction	73 (15.3)
Presence of hematological dysfunction	107 (22.5)
Presence of hepatic dysfunction	56 (11.8)
ARDS *	
Yes	170 (35.7)
Shock *	
Yes	278 (58.4)
Type of fluids used * ◊	
Isotonic saline solution	326 (68.5)
Gelatins	2 (0.4)
Starch	0 (0)
Albumin	32 (6.7)
Plasma [	12 (2.5)
Other	40 (8.4)
No bolus fluids were used	128 (26.9)
Use of vasoactive drugs * ◊	
Dopamine	22 (5.1)
Adrenaline	183 (40.0)
Noradrenaline	205 (44.4)
Dobutamine	2 (0.5)
Milrinone	91 (20.7)
Nitroglycerin	1 (0.2)
Phenylephrine	2 (0.5)
Vasopressin	31 (7.1)
Others	7 (1.9)
Did not use vasoactive drugs	108 (26.6)
ARM use * ◊	
Conventional	383 (80.5)
High frequency	11 (2.3)
NIV	21 (4.4)
Did not receive ARM	60 (12.6)
No data	1 (0.2)
Use of renal replacement therapies * ◊	
Peritoneal dialysis	8 (1.7)
Hemodialysis	5 (1.1)
Hemofiltration	4 (0.8)
Hemodiafiltration	3 (0.6)
Did not use renal replacement therapies	440 (92.4)
No data	16 (3.4)
Use of specific treatments in the first 72 hours * ◊	
Heparin	1 (0.2)
Albumin	21 (5.0
Immunoglobulin	16 (3.8)
Insulin	7 (1.7)
Low-dose corticosteroids	44 (10.5)
High-dose corticosteroids	24 (24.7)

**Data analyzed over the total number of sepsis events (total = 476).*
◊ Some patients received more than one drug, or type of fluid, or type of respiratory support, or renal replacement therapy or had more than one organ dysfunction.
MRA: mechanical ventilation; ICCPS: International Consensus Conference on Pediatric Sepsis; PMI: Pediatric Mortality Index; ARDS: acute respiratory distress syndrome; NIV: noninvasive ventilation.

Table 3. Infectiological data

Variable	N (%)
Place of origin of infection *	
Nosocomial acquired in PICU	83 (17.4)
Nosocomial not acquired in PICU	70 (14.7)
Community	302 (63.5)
No data	21 (4.4)
Timing of sepsis diagnosis	
Before entering the PICU	225 (47.3)
In the first 12 hours in the PICU	131 (27.5)
PICU between 12 and 24 h	21 (4.4)
Between 24 and 48 hours	19 (4.0)
>48 hours	74 (15.5)
No data	6 (1.3)
Germ identification *	
With identification	386 (81.1)
Method used to identify the germ * ◊	
Culture	296 (76.7)
IgM	3 (0.8)
CRP	85 (22.0)
Other	83 (21.5)
No data	9 (2.3)
Germ identified *	
Gram-negative bacillus	130 (27.3)
Gram-negative cocci	25 (5.3)
Gram-positive cocci	99 (20.8)
Fungi	14 (2.9)
Virus	115 (24.2)
Others	3 (0.6)
No growth	90 (19.1)
Resistant germs ◊	
Total	99 (25.6)
Bacillus Gram-negative ESBL+	23 (6.0)
Bacillus Gram-negative ESBL-	30 (7.8)
Vancomycin-resistant *Enterococcus*	2 (0.5)
Methicillin-resistant *Staphylococcus*	28 (7.2)
Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae	7 (1.8)
Resistant *Pseudomonas aeruginosa*	5 (1.3)
Acinetobacter baumannii	4 (1.0)
Time of administration of the first dose of ATB *	
Within 60 minutes of diagnosis of sepsis	295 (61.9)
After 60 minutes of sepsis diagnosis	161 (33.8)
No data	20 (20.0)
Adequate antibiotic ◊#	
Yes	272 (70.5)

** Data analyzed on the total number of sepsis events (total = 476).*
◊ Data analyzed on the total number of germs with identification (total = 386).
 # Antibiotic used at patient admission that matched the antibiogram of the germ subsequently identified.
ATB: antibiotic; ESBL: extended-spectrum beta-lactamases; IgM: immunoglobulin M; CRP: C-reactive protein; PICU: pediatric intensive care unit.

The main findings included a decrease in mortality, changes in the approach, the persistence of certain variables over the years, and the non-association of socioeconomic variables with mortality.

The prevalence was higher than that of ESSPED (14.7% vs. 13.1%). A PICU with more than 10 beds has the potential to treat at least one patient with sepsis every day of the year.[4]

Mortality decreased significantly (16.5% vs.

Table 4. Association between clinical presentation or treatment and mortality

Variable	Totals*	Survivors◊	Non-survivors	Patients referred to other PICUs	OR [95%CI]	*p-value*#
Age in months median [IQR]	17.0 [4.2-74.2]	38.9 [6.8-119.2]	16.2 [3.5-62.3]			**<0.01****
Nutritional status n (%) ᐞ						
Adequate/mild malnutrition	337 (71.4 %)	288 (85.5 %)	47 (13.9 %)	2 (0.6 %)		
Moderate malnutrition	91 (19.3 %)	70 (76.9 %)	21 (23.1 %)	0 (0.0 %)		
Severe malnutrition	44 (9.3 %)	70 (76.9 %)	15 (34.1 %)	1 (2.3 %)		
No data		4 (0.9 %)				
Origin n (%) ᐞ						
Rural	77 (16.2 %)	68 (88.3 %)	9 (11.7 %)			
Urban	398 (83.6 %)	329 (82.6 %)	69 (17.4 %)			**0.23**
No data	1 (0.2 %)	0 (0.0 %)	1 (100 %)			
Concomitant disease n (%) ᐞ						
Yes	252 (52.9 %)	187 (74.2 %)	63 (25.0 %)	2 (0.8 %)	2.7 [1.6;4.6]	
No	224 (47.1 %)	199 (88.8 %)	24 (10.7 %)	1 (0.5 %)		**<0.01***
ICH n (%) ᐞ	67 (14.1 %)	43 (10.8 %)	24 (30.4 %)		3.6 [2.0;6.4]	**<0.01***
ARDS n (%) ᐞ						
Yes	170 (35.7 %)	126 (70.6 %)	49 (28.8 %)	1 (0.6 %)	2.7 [1.6;4.4]	**<0.01***
Septic shock n (%) ᐞ						
Yes	278 (58.4 %)	207 (52.1 %)	71 (89.9 %)		8.1 [3.8;17.4]	**<0.01***
Septic shock according to diagnostic criterion used n (%) ᐞ						
ICCPS	243 (58.3 %)	186 (52.8 %)	57 (87.7 %)		6.4 [2.9;13.7]	**<0.01**
pSOFA	251 (58.6 %)	192 (53.0 %)	59 (89.4 %)		7.5 [3.3;16.8]	**<0.01**
First dose of antibiotic within the first hour n (%) ᐞ	295 (61.9 %)	55 (70.5 %)	240 (61.9 %)		1.5 [0.9;2.5]	**0.15**
Patients who received >60 ml/kg of fluids in the first hour n (%) ᐞ	54 (12.6 %)	40 (11.2 %)	14 (19.7 %)		1.9 [1.0;3.8]	**0.06**
Patients wo >60 ml/kg of fluids in the first 6 hours n (%) ᐞ	97 (19.5 %)	18 (27.7 %)	79 (22.5 %)		1.3 [0.7;2.4]	**0.37**
Phenotype PedSep-D n (%) ᐞ	111 (23.3 %)	76 (19.1 %)	35 (44.3 %)		3.4 [2.0;5.6]	**<0.01***
Patients with organic insufficiency of 2 or more organs n (%) ᐞ	332 (69.7 %)	255 (64.4 %)	77 (97.5 %)		21.3 [5.2;88.0]	**<0.01***
Housing with drinking water n (%) ᐞ	422 (91.9 %)	74 (96.1 %)	348 (91.1 %)		2.1 [0.8;5.4]	**0.12**
Parental illiteracy n (%) ᐞ	81 (18.0 %)	14 (19.0 %)	67 (17.9 %)		1.0 [0.6;2.0]	**0.85**
Overcrowding in housing n (%) ᐞ	135 (30.2 %)	26 (34.7 %)	109 (29.3 %)		1.2 [0.7;2.0]	**0.43** ᐞ

Data analyzed on total sepsis events (total = 476).

◊ Data analyzed for survivors (397) and non-survivors (79) for the variables indicated.

 # p-value calculated from the percentage of non-survivors of the variables indicated.

** Chi-square/Fisher's test; ** Wilcoxon test.*

ICH: immunocompromised host (including primary immunodeficiency, secondary immunodeficiency, solid organ transplantation, bone marrow transplantation, oncologic diseases); PMI: Pediatric Mortality Index; ARDS: acute respiratory distress syndrome; ml/kg: milliliters per kilogram; PICU: pediatric intensive care unit; PedSep-D phenotype: pediatric sepsis phenotype d.

31.6%).[8] Multiple factors may have contributed to this decrease, including technological advances, a greater number of emergency specialists and pediatric intensivists, improved care and early detection of patients, increased awareness of the issue by scientific societies, and personnel

training programs.

We observed no differences in terms of admission criteria (ICCPS and pSOFA) and mortality due to septic shock, contrary to what was reported by Sankar et al.[22] Both criteria had approximately the same number and percentage of patients who died.

In contrast to ESSPED, rural origin was associated with lower mortality, although the difference was not statistically significant. Patients with comorbidities, especially immunocompromised hosts, continue to be the groups with the highest mortality risk.[7] The association between mortality and the presence of shock and ARDS continues to be significant,[23] perhaps represented by a clinical phenotype with higher mortality.[24,25]

The treatments used varied between the two cohorts (e.g., less use of dopamine and more use of noradrenaline and adrenaline), in accordance with the Clinical Practice Guidelines (CPGs) on management of the condition at the time.[26-28] Increased fluid administration in the first hour and in the first six hours was again associated with a higher number of deaths. However, this association was not maintained in the multivariate analysis, which was adjusted for severity of illness.

About the ESSPED study, we observed an increase in the number of patients who did not receive fluid boluses, possibly reflecting a current modality of the initial approach to sepsis management.[29,30]

The study design does not permit us to conclude that the observed decrease in mortality is associated with changes in the modality of care following ESSPED.

Bacterial predominance was observed in microbiological isolates (gram-positive *cocci* and gram-negative *bacilli*), with an increase in infections caused by resistant and multidrug-resistant microorganisms, as compared to ESSPED (25.6% vs. 18.3%, respectively). The observation of a higher number of antibiotic-resistant germs could reflect a global problem of the 21st century.[31] Data on the timing of antibiotic application reflect the debate on the optimal time of antibiotic use.[32,33]

Despite global and local initiatives regarding the initial management of sepsis, a high number of patients (36.7%) received the initial dose of empirical antibiotic treatment after the first hour of diagnosis.

Fewer sequelae were observed in patients compared to those in the ESSPED (28% vs. 37%), likely due to the implementation of strategies that ensure better patient care in the PICU.

Regarding the findings and their comparison with other series, a decrease in mortality was also reported by Souza et al.[13] in PICUs in Brazil (19.8%). Gonzalez et al. reported the same trend between 2010 and 2018 in the PICUs of Argentina (34.5% to 23.5%).[14] Unpublished data from the Quality Program of the Sociedad Argentina de Terapia Intensiva "SATI-Q" (SATI quality) indicate 13% mortality due to pediatric sepsis/septic shock in 2022 (Personal communication from Dr. Pilar Arias).

Qin et al.[16] reported the association between mortality and clinical presentations or phenotypes. The D phenotype was associated with increased mortality in that study. This is similar to the adult δ phenotype characterized in the SENECA study.[24]

Socioeconomic variables were investigated, but no significant associations with mortality were found.[15]

The study's strength lies in its access to data, which allows us to analyze pediatric sepsis in PICUs in Argentina and compare the findings with those of a previous study in the country. Thus, the data can enhance the quality of patient care by providing information that facilitates healthcare decision-making based on national guidelines.

The weakness is its essentially descriptive nature. Studies are needed to confirm or rule out the associations mentioned here to identify and establish effective measures to improve the morbidity and mortality of pediatric sepsis in our country.

CONCLUSIONS

The prevalence of sepsis and septic shock continues to be the same as in the ESSPED, although mortality showed a significant decrease compared to that study.

One-third of patients still do not receive antibiotics promptly, and the highest mortality remains in those who received more than 60 ml/kg of fluids in the first 60 minutes.

In the multivariate model, the independent predictor variables for mortality at 28 days were the presence of dysfunction in two or more organs, septic shock, being a high-risk patient (PMI 3 >15), and being an immunocompromised host.

Active programs should be continued to achieve a better approach, earlier detection, and timely treatment, thereby further reducing mortality.

Members of the ESSPED-2 Research Group

Natacha Zubimendi, Lucas Uslenghi, María de los Ángeles Echegoyen, Fernanda Podestá, Karina A. Cinquegrani, Alicia Bustos, Rosmary Deheza, Adriana Bordogna, Agostina Finocchi, Juan P. Alconada Magliano, Claudia M, Lutkevicius, Santiago Esquivel, Elsa Céspedes, Matías Penazzi, Eduardo Mari, Andrea Debonis, Adrián Isnado Arce, Tomás Iolster, Silvio Torres, Pamela Acosta, Solana Pellegrini, Jorge F. Guarracino, Mabel Villasboas, Silvana Brusca, Bettina Latini, Shirly Magee Bahl, Gladys Palacio, Jésica Widmer, Ana P. Rodríguez, Vanesa Fulco, Andrea F. Ruiz Clavijo, Eugenia Terán, Isabel Ayerza, Gabriela Parma, Graciela Rivello, Facundo Jorro, Daniel Buamscha, Gustavo González, Pablo Manjarin, Sabrina Bollada, Juan M. Ávila, Oscar Sotelo, Carmen Colman, Sandra Sánchez, Mariela Subira, Alejandra Repetur, Mariana Garutti, Ana Rodríguez Calvo, María J Montes, Diego Rodríguez Schulz, Verónica Serlin, Gladys Abreo, Rocío Duarte, Mariano Stang, Ornella Fernández, Rodrigo Burgos Pratx, Silvina Ábalos, Matías Cabrera, Darío Marconi, Carolina Cárdenas, Patricia Correas, Martín La Fuente, German Kaltenbach, Viviana Arias, Danisa Chagalj, Sara Regliner, Mariano Vallejos, Guido Cosentino, Doris Flores, Carina Ávila, Eduardo Calvo, Javier Ponce, Bárbara San Román, Emanuel Fernández, Analía Constantini, Ariel Segado, Hernán Odone, María G. Gutiérrez, María A. Boretto, Gustavo Sciolla, Mónica Tello, Mariela Alassia, Josefina Pérez, Alejandro Mansur, Gabriela López Cruz, Milvana Corgnali, Jessica Pedraza Coronel, María F. Jerez, Natalia A. Aybar, María S. Olivieri, Tomás Fiori Bimbi, Senovia Hernández.

Affiliation of Group ESSPED-2 members

Hospital Interzonal General de Agudos Dr. José Penna, Bahía Blanca (NZ).

Hospital Italiano Regional del Sur, Bahía Blanca (LU, AE).

Hospital de Alta Complejidad El Cruce Néstor Carlos Kirchner, Florencio Varela (FP, KAC).

Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Haedo (AB, RD).

Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata (AB, AF).

Nueva Clínica del Niño de La Plata SA, La Plata (JPAM, CML).

Sanatorio Privado Figueroa Paredes Laferrere de Sicomed SA, Laferrere (SE, EC).

Hospital del Niño de San Justo, San Justo (MP, EM).

Hospital Interzonal General de Agudos Eva Perón, San Martín (AD, AIA).

Hospital Universitario Austral, Pilar (TI, ST).

Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (PA, SP, JFG, MV, SB, BT).

Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (SMB, GP).

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (JW, APR).

Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (VF, AFRC).

Sanatorio Mater Dei, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ET, IA).

Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (GP, GR).

Sanatorio de la Trinidad Mitre, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (FJ, DB).

Hospital Médico Policial Churruca Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (GG, PM).

Hospital de Niños Eva Perón, San Fernando del Valle de Catamarca (SB, JMA).

Hospital Pediátrico Dr. Avelino Castelán, Resistencia (OS, CC).

Hospital Regional de Comodoro Rivadavia Dr. Víctor Manuel Sanguinetti, Comodoro Rivadavia (SS, MS).

Hospital Zonal de Trelew Dr. Adolfo Margara, Trelew (AR).

Hospital Zonal de Puerto Madryn Dr. Andrés Ísola, Puerto Madryn (MG, ARC).

Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba (MJM, DRS).

Hospital Municipal Infantil de Córdoba, Córdoba (VS).

Clínica del Niño, Corrientes (GA).

Hospital Pediátrico Juan Pablo II, Corrientes (GA).

Hospital Materno Infantil San Roque, Paraná (RD, MS).

Hospital de la Madre y el Niño, Formosa (OF).

Hospital de Niños Dr. Héctor Quintana, San Salvador de Jujuy (RBP, SA).

Hospital Pediátrico Dr. Humberto J. Notti, Mendoza (MC, DM).

Hospital Alexander Fleming, Mendoza (CC, PC).

Hospital Público Provincial de Pediatría Dr. Fernando Barreyro, Posadas (OO, ML).

Hospital Provincial Dr. Eduardo Castro Rendón, Neuquén (GK, VA).

Hospital Francisco López Lima, General Roca

(DC).

Sanatorio Juan XXIII SRL, General Roca (SR).

Hospital Zonal Dr. Ramón Carrillo, Bariloche (MV, GC).

Hospital Público Materno Infantil de Salta Dr. Eduardo Calvo. Hospital Privado Santa Clara de Asís, Salta (DF, CA).

Hospital Público Descentralizado Dr. Guillermo Rawson, San Juan (JC, BSR).

Sanatorio Argentino SRL, San Juan (EF).

Hospital Regional de Río Gallegos, Río Gallegos (AC).

Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario (AS, HO).

Sanatorio de Niños de Rosario, Rosario (MGG, MAB).

Hospital de Niños Zona Norte Dr. Roberto Carra, Rosario (GS, MT).

Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia, Santa Fe (MA, JP).

Hospital Central Reconquista Olga Stucky De Rizzi, Reconquista, Santa Fe (AM).

Centro Provincial de Salud Infantil Eva Perón (CEPSI), Santiago del Estero (GLC, MC).

Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán (JPC, MFJ).

Sanatorio San Lucas, San Miguel de Tucumán (NAA, MSO).

Hospital de Clínicas Presidente Dr. Nicolás Avellaneda, San Miguel de Tucumán (TFB, SH).

REFERENCES

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
2. SAP-UNICEF. Salud Materno infanto juvenil en cifras 2019. [Accessed on: January 15, 2025]. Available at: https://www.unicef.org/argentina/media/6486/file/Salud%20materno%20infanto%20juvenil%20en%20cifras.pd
3. Kissoon N, Uyeki TM. Sepsis and the Global Burden of Disease in Children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(2):107-8.
4. Weiss S, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1147-57.
5. Argentina. Ministerio de Salud. Estadísticas Vitales. Información Básica. Argentina - Año 2024. [Accessed on: January 15, 2025]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/serie_5_nro_66_anuario_vitales_2022_3.pdf
6. Kohn-Loncarica GA, Fustiñana AL, Jabornisky RM, Pavlicich SV, Prego-Pettit J, Yock-Corrales A, et al. How Are Clinicians Treating Children With Sepsis in Emergency Departments in Latin America?: An International Multicenter Survey. *Pediatr Emerg Care*. 2021;37(11):e757-63.
7. Jabornisky R, Sáenz SS, Capocasa P, Jaen R, Moreno RP, Landry L, et al. Estudio epidemiológico de sepsis grave pediátrica en la República Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(3):S135-56.
8. Jabornisky R, Mansur A. Shock. Sociedad Argentina de Pediatría. *PRONAP*. 2013;1:81-109.
9. Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Jabornisky R. Recomendaciones para el manejo del shock séptico en niños durante la primera hora (primera parte). *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(1):e14-23.
10. Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Jabornisky R. Recomendaciones para el manejo del shock séptico en niños durante la primera hora (segunda parte). *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(1):e24-33.
11. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8.
12. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 2017;171(10):e172352.
13. de Souza DC, Martin JG, Lanziotti VS, de Oliveira CF, Tonial C, de Carvalho WB, et al. The epidemiology of sepsis in paediatric intensive care units in Brazil (the Sepsis PREvalence Assessment Database in Pediatric population, SPREAD PED): an observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(12):873-81.
14. González G, Arias-López MDP, Bordogna A, Palacio G, Siaba Serrate A, Fernández AL, et al. Condiciones socioeconómicas más bajas se asocian con tasas de sepsis infantil más altas pero con resultados similares. *Andes Pediatr*. 2023;94(2):187-99.
15. Menon K, Sorce LR, Argent A, Bennett TD, Carrol ED, Kissoon N, et al. Pediatric Sepsis Definition Taskforce. Reporting of Social Determinants of Health in Pediatric Sepsis Studies. *Pediatr Crit Care Med*. 2023;24(4):301-10.
16. Qin Y, Kernan KF, Fan Z, Park HJ, Kim S, Canna SW, et al. Machine learning derivation of four computable 24-h pediatric sepsis phenotypes to facilitate enrollment in early personalized anti-inflammatory clinical trials. *Crit Care*. 2022;26(1):128.
17. Feudtner C, Christakis D, Connell F. Pediatric deaths attributable to complex chronic conditions: a population-based study of Washington State, 1980-1997. *Pediatrics*. 2000;106(1Pt 2):205-9.
18. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81.
19. PA Harris, R Taylor, BL Minor, V Elliott, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208.
20. Herrera M, Arias López MP, Suarez F, Flores Tonfi ML, Galván ME, Buamscha D, et al. Validación del Score PIM3 en una población de inmunosuprimidos pediátricos de Argentina. Resúmenes de trabajos científicos del 31º Congreso Argentino e Internacional de Terapia Intensiva. 16 al 19 de noviembre de 2021. *Rev Arg Ter Int.* 2021; Suppl 1:048. [Accessed on: January 15, 2025]. Available at: https://revista.sati.org.ar/index.php/MI/article/view/811/915
21. Arias López MDP, Boada N, Fernández A, Fernández AL, Ratto ME, Siaba Serrate A, et al. Performance of the Pediatric Index of Mortality 3 Score in PICUs in Argentina: A Prospective, National Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(12):e653-61.
22. Sankar J, Dhochak N, Kumar K, Singh M, Jeeva Sankar

M, Lodha R. Comparison of International Pediatric Sepsis Consensus Conference Versus Sepsis-3 Definitions for Children Presenting with Septic Shock to a Tertiary Care Center in India: A Retrospective Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(3):e122-9.
23. Landry L, Saporiti A, Vasallo J, Jmelnitsky L, Rodríguez E, Magliola R. et al. Síndrome de disfunción múltiple de órganos secundario a infecciones severas. *Med Infant.* 1994;1(3):133-7.
24. Atreya MR, Bennett TD, Geva A, Faustino EVS, Rogerson CM, Lutfi R, et al. Biomarker Assessment of a High-Risk, Data-Driven Pediatric Sepsis Phenotype Characterized by Persistent Hypoxemia, Encephalopathy, and Shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2024;25(6):512-7.
25. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CCH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA.* 2019;321(20):2003-17.
26. Carcillo JA, Fields AI, American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*. 2002;30(6):1365-78.
27. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008;34(1):17-60.
28. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(2):e52-106.
29. Ranjit S, Natraj R, Kandath SK, Kissoon N, Ramakrishnan B, Marik PE. Early norepinephrine decreases fluid and ventilatory requirements in pediatric vasodilatory septic shock. *Indian J Crit Care Med.* 2016;20(10):561-9.
30. Ranjit S, Kissoon N, Argent A, Inwald D, Cordeiro Ventura AM, Jaborinsky R, et al. Haemodynamic support for paediatric septic shock: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Health.* 2023;7(8):588-98. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health.* 2024;8(2):e1.
31. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet.* 2024;404(10459):1199-226.
32. Chiotos K, Balamuth F, Fitzgerald JC. A critical assessment of time-to-antibiotics recommendations in pediatric sepsis. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024;13(11):608-15.
33. Luethi N, Schlapbach LJ, Baumann P. The Quest for Evidence on Time to Antibiotics in Children with Sepsis-Finding the Sweet Spot. *JAMA Netw Open*. 2024;7(6):e2413926.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510661

Telangiectasia hemorrágica hereditaria en pediatría: estudio descriptivo en un servicio especializado

Magalí Squitín Tasende[1-2#], *Nicolás Guerrero Serravalle*[1#], *Lucía G. Pérez*[3], *Ana Braslavsky*[4], *Marcelo Serra*[2]

RESUMEN

Introducción. La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) es una displasia vascular autosómica dominante caracterizada por telangiectasias sangrantes y malformaciones arteriovenosas (MAV) en cerebro, pulmones, hígado y tubo digestivo. En la infancia, sus manifestaciones suelen ser sutiles o ausentes, lo que dificulta su reconocimiento. La escasa evidencia en pediatría, especialmente en Latinoamérica, favorece el subdiagnóstico y limita el manejo oportuno de sus complicaciones. Este estudio describe características epidemiológicas, clínicas, genéticas y terapéuticas de pacientes pediátricos con HHT en un centro de referencia.

Población y métodos. Estudio retrospectivo, descriptivo, de pacientes pediátricos evaluados entre 2010 y 2022 en la Unidad de HHT de un centro de referencia. Se recolectaron del registro institucional datos epidemiológicos, clínicos, genéticos y terapéuticos.

Resultados. Se incluyeron 158 pacientes, mayoritariamente de Buenos Aires y alrededores; cerca del 70 % consultó por antecedente familiar. La edad promedio en la primera consulta fue de 9 años y el 52 % eran mujeres. Se confirmó HHT en 80 pacientes mediante criterios de Curaçao y/o estudios genéticos, con una positividad del 50 %. Se identificaron mutaciones en *ACVRL1* (56 %), *ENG* (40 %) y *MADH4* (2,7 %). La epistaxis fue el síntoma más frecuente (92 %), con inicio promedio a los 7 años. Se detectaron MAV pulmonares (13 %), del sistema nervioso central (11 %), hepáticas (8 %) y digestivas (2 %).

Conclusión. Se resalta la importancia del diagnóstico precoz de HHT en pediatría y la necesidad de reconocer signos como epistaxis recurrente o hipoxemia inexplicada para facilitar su detección y tratamiento especializado.

Palabras clave: *enfermedad de Osler-Weber-Rendu; niño; América Latina; epistaxis; malformaciones arteriovenosas.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10661
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10661.eng

Cómo citar: Squitín Tasende M, Guerrero Serravalle N, Pérez LG, Braslavsky A, Serra M. Telangiectasia hemorrágica hereditaria en pediatría: estudio descriptivo en un servicio especializado. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510661.

[1] Servicio de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; [2] Unidad de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; [3] Departamento de Investigación Clínica, Universidad Hospital Italiano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; [4] Área de Investigación en Medicina Interna, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. [#] Contribuyeron equitativamente.

Correspondencia para *Magalí Squitín Tasende: magali.squitin@hospitalitaliano.org.ar*

Financiamiento*: Ninguno.*

Conflicto de intereses*: Ninguno que declarar.*

Recibido*: 5-2-2025*
Aceptado*: 11-6-2025*

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

INTRODUCCIÓN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT, por sus siglas en inglés), también conocida como síndrome de Osler-Weber-Rendu, es una displasia vascular de herencia autosómica dominante, con penetrancia creciente con la edad y expresividad clínica variable, incluso entre miembros de una misma familia.[1,2] Su prevalencia se estima entre 1 en 5000 y 1 en 10 000 personas, por lo que se clasifica como una enfermedad poco frecuente.[3]

La HHT se caracteriza por la presencia de telangiectasias y malformaciones arteriovenosas (MAV), que carecen de capilares intermedios. La manifestación más frecuente, presente en aproximadamente el 95 % de los casos, es la epistaxis espontánea y recurrente, producida por la ruptura de telangiectasias frágiles en la mucosa nasal, con un inicio promedio alrededor de los 12 años.[4] Las telangiectasias se localizan principalmente en nariz, cara, labios, lengua, cavidad oral, dedos y tracto digestivo; sin embargo, en la infancia pueden ser sutiles o estar ausentes.[5] Las MAV afectan principalmente a pulmones, hígado, sistema nervioso central (SNC) y tracto digestivo. En los pulmones, suelen adoptar la forma de fístulas arteriovenosas que generan cortocircuitos derecha-izquierda, y predisponen a complicaciones como accidentes cerebrovasculares isquémicos, abscesos cerebrales e hipoxemia. Por su parte, las MAV hepáticas pueden conducir a insuficiencia cardíaca, hipertensión portal o necrosis biliar, aunque estas manifestaciones son poco frecuentes en niños y adolescentes.[6,7]

Se reconocen dos fenotipos principales de HHT: el tipo 1, con mayor compromiso pulmonar y neurológico; y el tipo 2, con predominio de manifestaciones hepáticas y digestivas.[3,8,9] Existen además formas menos frecuentes (1-3 %), como el síndrome de superposición HHT-poliposis juvenil (HHT-PJ), asociado al gen *MADH4*, que puede acompañarse de hiperlaxitud y arteriopatías.[10] El diagnóstico se establece mediante la aplicación de los criterios clínicos de Curaçao (≥3 criterios positivos) y/o mediante pruebas genéticas.[1,11,12] En la edad pediátrica, la menor penetrancia de la enfermedad reduce la sensibilidad de los criterios clínicos; el antecedente familiar es el hallazgo más relevante.[13-15]

Hasta la fecha, se han identificado más de 800 variantes patogénicas en genes de la vía TGF-β/BMP. Las más frecuentes afectan al gen *ENG* (endoglina), localizado en el cromosoma 9 (HHT tipo 1), y al gen *ACVRL1* (Activin A Receptor Type II-Like 1, también conocido como *ALK1)*, en el cromosoma 12 (HHT tipo 2); este último es el más prevalente en nuestro medio.[3] Mutaciones en otros genes como *RASA1*, *EPHB4* y *GDF2* se asocian a fenotipos clínicos similares a HHT.[16-19] El manejo clínico se orienta a prevenir complicaciones hemorrágicas, embólicas y hemodinámicas. La epistaxis se aborda con medidas locales como lubricación nasal, antifibrinolíticos, procedimientos otorrinolaringológicos y, en algunos casos, fármacos antiangiogénicos. Las MAV pulmonares se tratan mediante embolización transcatéter, mientras que las del SNC pueden requerir cirugía, embolización o tratamiento multimodal. En casos graves de afectación hepática, puede ser necesario un manejo hemodinámico intensivo, el uso de terapias antiangiogénicas y, en situaciones seleccionadas, trasplante hepático.[20-23]

La información sobre HHT en población pediátrica es escasa, especialmente en América Latina, lo que contribuye a un subdiagnóstico estimado en alrededor del 90 % y, consecuentemente, a una mayor morbimortalidad.[13,24,25] Por ello, se recomienda ofrecer diagnóstico genético a todos los hijos de progenitores afectados, así como la pesquisa de MAV pulmonares mediante ecocardiograma con contraste, radiografía de tórax u oximetría de pulso, y de MAV cerebrales mediante resonancia magnética nuclear, en todos los niños con diagnóstico o riesgo de HHT.[20,22]

El objetivo de este estudio es describir las características epidemiológicas, clínicas, genéticas y terapéuticas de los pacientes pediátricos evaluados en la Unidad de HHT del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), haciendo especial énfasis en aquellos con diagnóstico de HHT.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de pacientes pediátricos (0 a 18 años) evaluados en la Unidad de HHT del HIBA entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2022. La Unidad de HHT es un grupo interdisciplinario de referencia latinoamericano, conformado por profesionales de la salud dedicados a la atención integral de pacientes y familias con esta enfermedad. El diagnóstico de HHT se estableció mediante una prueba genética positiva para una variante patogénica y/o la presencia

de tres o más criterios de Curaçao.[12,20] Según estos criterios, el diagnóstico clínico se clasificó como: "definitivo" (≥3 criterios), "sospechoso" (2 criterios) o "poco probable" (≤1 criterio). Los criterios clínicos considerados fueron (1) epistaxis espontánea y recurrente; (2) telangiectasias en localizaciones características (labios, cavidad oral, dedos y nariz); (3) lesiones vasculares viscerales (gastrointestinales, pulmonares, hepáticas o del sistema nervioso central); y (4) antecedentes familiares de primer grado con diagnóstico de HHT.

La interpretación de las pruebas genéticas se clasificó en: positiva (variante patogénica identificada), no informativa (sin variantes patogénicas detectadas, pero con limitaciones técnicas que impiden descartar el diagnóstico), incierta (presencia de variantes de significado desconocido) y negativa (sin detección de la variante patogénica previamente identificada en la familia).

De acuerdo con las guías internacionales, el estudio genético se ofreció a todos los pacientes descendientes de un progenitor con HHT, independientemente de la presencia de síntomas, así como a aquellos con hallazgos clínicos sugestivos de HHT que no cumplían criterios diagnósticos completos (Curaçao ≤2).

Para evaluar la gravedad de la epistaxis en pacientes con HHT, se utilizó el *Epistaxis Severity Score* (ESS), de acuerdo a criterio médico (*Anexo 1*).[14] Se incluyó la totalidad de pacientes pediátricos evaluados por la Unidad de HHT durante el período analizado. La detección de casos y la recolección de datos se realizaron a partir del registro institucional de HHT, y posteriormente se validaron mediante revisión manual de las historias clínicas electrónicas por especialistas en pediatría y en HHT, con el objetivo de minimizar las pérdidas de información. Dado el carácter descriptivo del estudio y la inclusión de la población completa disponible en el período, no se realizó estimación del tamaño muestral.

Se efectuó un análisis descriptivo de las características epidemiológicas, clínicas, genéticas y terapéuticas de la población. Las variables categóricas se expresan como frecuencias absolutas y relativas, con su correspondiente intervalo de confianza del 95 % (IC95%). Las variables continuas se describen mediante media y desviación estándar, o mediana e intervalo intercuartílico (RIC), según su distribución. El análisis estadístico se realizó con el *software* STATA versión 13.0.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires.

RESULTADOS

Características generales

Se incluyeron 158 pacientes pediátricos evaluados en la Unidad de HHT entre 2010 y 2022. De ellos, 83 (52,5 %; IC95%: 44,4-

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes seguidos por la Unidad de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

Características demográficas	Total n = 158 n (%; IC95%)	Pacientes con diagnóstico de HHT n = 80 n (%; IC95%)
Sexo		
Femenino	83 (52,5; 44,6-60,2)	45 (56,3; 45,0-66,97)
Masculino	75 (47,5; 39,7-55,3)	35 (43,7; 33,1-54,9)
Edad a la primera consulta		
Media en años (DE)	8,9 (4,9)	9,4 (4,9)
Mediana en años (RIC)	9,1 (5-12)	9,7 (6-13)
Lugar de residencia		
AMBA	101 (63,9; 56,1-71,1)	52 (65; 53,7-74,8)
Interior del país	46 (29,1; 22,4-36,7)	25 (31,3; 21,9-42,4)
Exterior del país	11 (6,9; 0,4-12,2)	3 (3,7; 1,2-11,2)
Fuente de derivación		
Familiar	112 (70,9; 63,2-77,5)	35 (22,1; 16,3-29,4)
Médico	35 (22,1; 16,3-29,4)	12 (15; 8,6-24,8)
Redes sociales	11 (6,9; 0,4-12,2)	5 (6,3; 2,6-14,4)

HHT: telangiectasia hemorrágica hereditaria; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; AMBA: Área Metropolitana de Buenos Aires; IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

60,5) fueron de sexo femenino. La mediana de edad al momento de la primera consulta fue de 9,1 años (RIC: 5,0-12,6). La mayoría residía en el Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA), y la principal vía de acceso a la consulta especializada fue la referencia familiar (*Tabla 1*).

Manifestaciones clínicas al momento de la primera consulta

Casi la mitad de los pacientes (66/158; 41,8 %; IC95%: 34,1-49,8) se encontraban asintomáticos en la primera consulta. Entre los que presentaban síntomas, el más frecuente fue la epistaxis. Las manifestaciones observadas en los pacientes sintomáticos se describen en la *Tabla 2.*

Diagnóstico

Estudios genéticos

Se realizaron pruebas genéticas en 74 pacientes. En 37 casos (50,0 %; IC95%: 38,3-61,7), se identificaron variantes patogénicas: 21 en *ACVRL1* (56,8 %; IC95%: 40,9-71,8), 15 en *ENG* (40,5 %; IC95%: 26,4-56,1) y 1 en *MADH4* (2,7 %; IC95%: 0,1-14,2). No se hallaron mutaciones en *RASA1* ni en *GDF2*. Veintisiete estudios fueron negativos (36,5 %; IC95%: 25,8-48,6) y 10 no informativos (13,5 %; IC95%: 7,1-23,5). En la *Figura 1* se muestra la distribución de pacientes según evaluación diagnóstica y criterios aplicados.

Aplicación de los criterios de Curaçao

Durante el seguimiento, 31 pacientes (19,6 %; IC95%: 13,5-25,8) presentaron uno o ningún criterio clínico; 61 (38,6 %; IC95%: 31,0-46,5), dos criterios; y 66 (41,8 %; IC95%: 34,1-49,8), tres o cuatro criterios. La distribución de los criterios se detalla en la *Tabla 3*.

Diagnóstico integrado

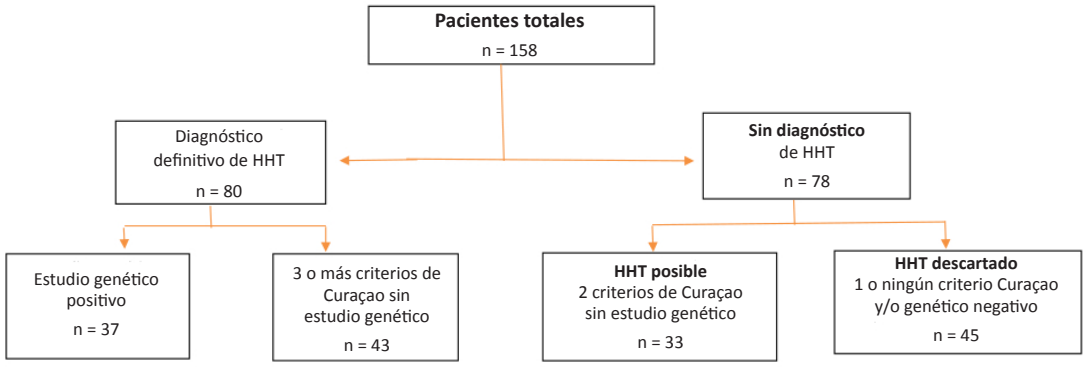
Combinando criterios clínicos y estudios

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de los pacientes sintomáticos en la primera consulta*

Manifestaciones clínicas	Pacientes sintomáticos (n = 92) n (%; IC95%)
Epistaxis	47 (51,1; 40,4-61,5)
Hipoxemia y cianosis	6 (6,5; 2,4-13,5)
Anemia	4 (4,3; 1,2-10,7)
Hematoquecia	2 (2,2; 0,3-7,7)
Cefalea	2 (2; 0,3-7,7)
Convulsiones	2 (2; 0,3-7,7)
Hemoptisis	1 (1,1; 0,1-6,1)
ICC	1 (1,1; 0,1-6,1)
ACV hemorrágico	1 (1,1; 0,1-6,1)
ACV isquémico	1 (1,1; 0,1-6,1)

ACV: accidente cerebrovascular; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IC95%: intervalo de confianza del 95 %.
**Las manifestaciones clínicas no son excluyentes; un mismo paciente pudo presentar más de un síntoma, por lo que los porcentajes no suman el 100 %.*

Figura 1. Distribución de pacientes según evaluación diagnóstica y criterios aplicados



HHT: telangiectasia hemorrágica hereditaria.

genéticos, se identificaron 39 pacientes con diagnóstico sospechoso de HHT. De ellos, 6 (15,4 %; IC95%: 6,5-30,0) tuvieron resultados genéticos no informativos y 33 (84,6 %; IC95%: 70,0-93,5) no contaban con estudios genéticos realizados. La combinación clínica más frecuente fue epistaxis más antecedente familiar de primer grado en 26 pacientes (66,7 %; IC95%: 50,4-80,0).

Se confirmó el diagnóstico de HHT en 80 pacientes (50,6 %; IC95%: 42,8-58,4): 43 (53,8 %; IC95%: 42,4-64,9) por criterios clínicos y 37 (46,2 %; IC95%: 35,1-57,6) por pruebas genéticas. Durante el seguimiento, 66 pacientes (82,5 %; IC95%: 72,3-89,6) presentaron ≥3 criterios de Curaçao, mientras que 14 (17,5 %; IC95%: 10,4-27,7) fueron diagnosticados únicamente por estudios genéticos.

Manifestaciones clínicas en pacientes con HHT

La epistaxis fue la manifestación predominante, observada en 74 de los 80 pacientes con HHT (92,5 %; IC95%: 84,4-97,2). Entre los 13 pacientes con epistaxis y variante genética conocida, 6 (46,2 %; IC95%: 18,9-73,4) presentaban mutaciones en *ACVRL1*, 6 en *ENG* (46,2 %) y 1 en *SMAD4* (7,7 %).

La edad media de inicio de la epistaxis fue 6,8 ± 3,4 años. En 36 pacientes se evaluó la gravedad mediante el cuestionario ESS, con una mediana de 1,6 (RIC: 1,1-3,2).

Se documentó anemia ferropénica secundaria a epistaxis en 24 pacientes (32,4 %; IC95%: 22,2-44,3), todos tratados con hierro oral. Seis de ellos (25,0 %; IC95%: 10,2-46,4) requirieron hierro intravenoso y cuatro (5,4 %; IC95%: 1,5-13,3), tratamiento ablativo (escleroterapia, láser u otros).

Un total de 47 pacientes (63,5 %; IC95%: 51,7-74,1) refirieron cuidados nasales adecuados.

Durante el seguimiento, 64 de los 80 pacientes (80,0 %; IC95%: 69,9-87,9) presentaron al menos una telangiectasia (*Tabla 4*).

Se realizó cribado para MAV pulmonares en 68 pacientes con diagnóstico; se identificó MAV en 13 (19,1 %; IC95%: 11,1-31,2) (*Tabla 5*). Ocho de los 13 pacientes con MAV pulmonares (63,0 %; IC95%: 35,4-84,8) presentaban variantes

Tabla 3. Criterios de Curaçao de los pacientes atendidos en la Unidad de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

Criterios de Curaçao	Pacientes con HHT (n = 80) n (%; IC95%)	Pacientes sin HHT (n = 78) n (%; IC95%)
Epistaxis	74 (92,5; 84,4-97,2)	35 (44,8; 33,7-56,5)
Familiar de 1er grado afectado	75 (93,5; 86,0-98,0)	55 (70,5; 58,8-80,7)
Telangiectasias mucocutáneas	64 (80; 69,9-87,9)	27 (34,6; 24,1-46,5)
MAV	27 (33,7; 23,3-45,7)	8 (10,2; 4,6-19,2)

HHT: telangiectasia hemorrágica hereditaria; MAV: malformación arteriovenosa; IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

Tabla 4. Sitios de las telangiectasias en pacientes con HHT*

Sitio de las telangiectasias	Pacientes con HHT (n = 64)
Rostro, n (%; IC95%)	21 (32,8; 21,8 – 45,4)
Labio, n (%; IC95%)	11 (17,2; 9,0 – 28,7)
Boca, n (%; IC95%)	10 (15,6; 7,9 – 26,9)
Lengua, n (%; IC95%)	7 (11; 4,5 – 21,5)
Intranasal, n (%; IC95%)	18 (28; 17,6 – 40,3)
Tronco, n (%; IC95%)	2 (3; 0,4 – 10,8)
Extremidades, n (%; IC95%)	19 (30; 19,0 – 42,2)
Conjuntivas, n (%; IC95%)	2 (3; 0,4 – 10,8)

HHT: telangiectasia hemorrágica hereditaria.
**Los sitios de telangiectasias no son excluyentes; un mismo paciente pudo presentar múltiples localizaciones, por lo que los porcentajes no suman 100 %.*

Tabla 5. Características de los pacientes con malformaciones arteriovenosas pulmonares (n = 13)

Rangos de saturación, n (%; IC95%)		**Tipo de fístulas,** n (%; IC95%)	
>95 %	6 (46,2; 19,2-74,9)	Fístula única	3 (23,1; 5,0-53,8)
94-90 %	2 (15,4; 1,9-45,4)	Fístulas múltiples y difusas	10 (76,9; 46,1-94,9)
89-85 %	2 (15,4; 1,9-45,4)		
<84 %	3 (23,1; 5,0-53,8)		
Clínica de presentación, n (%; IC95%)		**Tratamientos instaurados**, n (%; IC95%)	
Hipoxemia	7 (53,8; 25,1-80,8)	Lobectomía	1 (7,7; 0,2-36,0)
ACV	3 (23,1; 5,0-53,8)	Neumonectomía	1 (7,7; 0,2-36,0)
Cefalea	3 (23,1; 5,0-53,8)	Embolización	9 (69,2; 38,6-90,9)
Hemoptisis	2 (15,4; 1,9-45,4)	Reembolización	5 (38,5; 13,9-68,4)

ACV: accidente cerebrovascular; IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

en *ENG*. En 68 pacientes se realizó resonancia magnética nuclear y/o angiorresonancia; se identificó MAV cerebrales en 12 (17,6 %; IC95%: 10,0–29,2), incluidas 4 MAV clásicas, 3 fístulas arteriovenosas, 2 micro-MAV, 2 MAV capilares y 1 hemangioma. Todas las lesiones fueron intracraneales, con predominio en la región temporooccipital. Se detectaron MAV hepáticas en 8 pacientes (10,0 %; IC95%: 5,1-19,0): 6 con telangiectasias y 2 con fístulas arteriovenosas. Además, se documentó un caso de telangiectasias en tubo digestivo, localizadas en yeyuno.

DISCUSIÓN

En este estudio se describen por primera vez las características de una población pediátrica con HHT en Argentina y Latinoamérica, considerando aspectos epidemiológicos, clínicos y genéticos. La mayoría de los pacientes provenía del AMBA, probablemente debido a la accesibilidad a nuestro centro.

Más del 70 % de los pacientes que acudieron a la unidad de HHT de nuestro centro lo hicieron motivados por la presencia de un familiar de primer grado afectado. Solo el 15 % consultó por derivación o sospecha de un profesional de la salud. Además, un 6,3 % llegó a la consulta a partir de información obtenida en plataformas digitales, lo que demuestra el impacto potencial de estas herramientas en la difusión de información médica.

Respecto a la primera consulta en la unidad de HHT, la edad media fue de 9 años, y la mayoría ya presentaba síntomas atribuibles a la patología. Este resultado sugiere que el diagnóstico se estableció más tarde de lo deseable y subraya la necesidad de incrementar la concientización entre los familiares adultos, para promover la consulta médica para sus hijos en etapas más tempranas, independientemente de la presencia de síntomas.

El estudio genético se realizó en casi la mitad de los pacientes evaluados. La ausencia de estudio en el resto podría explicarse por dificultades de acceso, diagnóstico definido por criterios clínicos de Curaçao, ausencia de variante patogénica familiar o confirmación de un diagnóstico alternativo que justificara el cuadro clínico, entre otras causas. En este contexto, se destaca la utilidad del estudio genético en población pediátrica, donde los criterios de Curaçao presentan sensibilidad diagnóstica limitada.[26] Un resultado genético negativo permite evitar estudios adicionales, especialmente en niños pequeños, que podrían requerir anestesia y hospitalización. Asimismo, el diagnóstico y la detección precoz de malformaciones vasculares y su tratamiento oportuno reducen la morbimortalidad, en especial la asociada a las MAV.[20] Cinco pacientes con HHT asintomática fueron diagnosticados con MAV: dos con malformaciones pulmonares y tres con cerebrales.

Mediante el protocolo de cribado, se identificaron malformaciones vasculares del SNC en un 17,6 %, ligeramente superior al 10 % reportado por Al-Saleh *et al*.[27] y similar al 16,2 % informado por Giordano *et al*.[25] En cuanto a las MAV pulmonares, se halló una prevalencia del 19,1 %, menor a la reportada por Giordano *et al*. (45,4 %) y por Al-Saleh *et al*. (30,5 %). Estas diferencias podrían deberse, en el caso de las MAV del SNC, a distintos grados de adherencia a las guías internacionales, y en el caso de las MAV pulmonares, a una mayor prevalencia local de HHT tipo 2.

Durante el período del estudio, los métodos de cribado y las guías de manejo para HHT evolucionaron, incorporando recomendaciones

específicas para población pediátrica, lo cual pudo influir en las estrategias diagnósticas y terapéuticas implementadas. Esto debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados, ya que las diferencias en los enfoques podrían haber afectado la identificación y el tratamiento de complicaciones.

Nuestros hallazgos, coincidentes en algunos aspectos y divergentes en otros respecto a lo reportado en la bibliografía, subrayan la relevancia de los protocolos de tamizaje en niños con HHT. La identificación de malformaciones viscerales a edades tempranas puede permitir intervenciones oportunas y confirmar la hipótesis de Giordano *et al*. de que la prevalencia de MAV en niños tiende a asemejarse a la de los adultos cuando se aplican criterios estrictos de evaluación.

Este estudio es original en su enfoque, al ser el primer trabajo descriptivo sobre HHT en población pediátrica de Latinoamérica, que cubrió un período extenso de 12 años.

El trabajo presenta algunas limitaciones, como la concentración de pacientes del AMBA, lo que compromete la representatividad geográfica y la validez externa. Además, al tratarse de un estudio retrospectivo, pueden existir sesgos de información inherentes a este diseño. Sin embargo, para minimizar este riesgo y optimizar la precisión de los datos, se realizó una validación manual exhaustiva de la información utilizando la historia clínica electrónica.

CONCLUSIÓN

Este estudio proporciona una descripción detallada de las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de una población pediátrica con HHT, subrayando la relevancia del diagnóstico precoz y la intervención oportuna para prevenir complicaciones graves. El diagnóstico clínico de HHT en la población pediátrica es dificultoso. La familiarización con los síntomas de la HHT, especialmente epistaxis recurrente o hipoxemia de causa no clara, facilitará el diagnóstico temprano y su abordaje en centros especializados. ■

El material complementario que acompaña este artículo se presenta tal como ha sido remitido por los autores. Se encuentra disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10661_AO_Squit%C3%ADnTasende_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Giordano P, Nigro A, Lenato GM, Guanti G, Suppressa P, Lastella P, et al. Screening for children from families with Rendu-Osler-Weber disease: from geneticist to clinician. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1237-45.
2. Chung MG. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:185-97.
3. Serra MM, Papi M, Serrano C. Prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a medical care program organization in Buenos Aires, Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2024;84(2):221-6.
4. Sekarski LA, Spangenberg LA. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: children need screening too. *Pediatr Nurs*. 2011;37(4):163-8; quiz 169.
5. Gonzalez CD, Cipriano SD, Topham CA, Stevenson DA, Whitehead KJ, Vanderhooft S, et al. Localization and age distribution of telangiectases in children and adolescents with hereditary hemorrhagic telangiectasia: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):950-5.
6. Serra MM. Telangiectasia hemorrágica hereditaria (Síndrome de Rendu-Osler-Weber). *Rev Hosp Ital B Aires.* 2014;34(2):41-50.
7. McDonald J, Stevenson DA. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993.
8. Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(7):860-71.
9. Sánchez-Martínez R, Iriarte A, Mora-Luján JM, Patier JL, López-Wolf D, Ojeda A, et al. Current HHT genetic overview in Spain and its phenotypic correlation: data from RiHHTa registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):138.
10. Pezzoto C, Braslavsky A, Vázquez C, Serrano C, Serra M. Acute aortic dissection in a patient with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia associated with Juvenile Polyposis due to SMAD4 mutation: case report and literature review. *Angiogenesis.* 2025;28(3):27.
11. Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet.* 2006;43(2):97-110.
12. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91(1):66-7.
13. Folz BJ, Zoll B, Alfke H, Toussaint A, Maier RF, Werner JA. Manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in children and adolescents. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263(1):53-61.
14. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 1995;333(14):918-24.
15. Pollak M, Gatt D, Shaw M, Hewko SL, Lamanna A, Santos S, et al. Longitudinal Assessment of Curaçao Criteria in Children with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Pediatr*. 2023;263:113665.
16. Guan E, Braslavsky A, Vazquez C, Besada CH, Pérez Akly MS, Peralta O, et al. De novo brain vascular malformation in an adult with hereditary hemorrhagic telangiectasia and juvenile polyposis overlap syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024;33(6):107726.
17. Gonzalez ML, Vazquez C, Argüero MJ, Santino JP, Braslavsky A, Serra MM. Overlap syndrome of hereditary hemorrhagic telangiectasia and juvenile polyposis syndrome: ten years follow-up-case series and review of literature. *Fam Cancer.* 2024;24(1):1.
18. Wooderchak-Donahue WL, Akay G, Whitehead K, Briggs E, Stevenson DA, O'Fallon B, et al. Phenotype of CM-AVM2 caused by variants in EPHB4: how much overlap

with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)? *Genet Med*. 2019;21(9):2007-14.
19. Tillet E, Bailly S. Emerging roles of BMP9 and BMP10 in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Genet*. 2014;5:456.
20. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med*. 2020;173(12):989-1001.
21. de Gussem EM, Kroon S, Hosman AE, Kelder JC, Post MC, Snijder RJ, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) and Survival: The Importance of Systematic Screening and Treatment in HHT Centers of Excellence. *J Clin Med*. 2020;9(11):3581.
22. Ten Berg F, Hessels J, Hosman A, Boerman S, Post MC, Balemans WAF, et al. Conservative Pulmonary Arteriovenous Malformation Screening in Children: Re-Evaluation of Safety. *Pediatr Pulmonol*. 2025;60(1):e27476.
23. Hermann R, Shovlin CL, Kasthuri RS, Serra M, Eker OF, Bailly S, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2025;11(1):1.
24. Mei-Zahav M, Letarte M, Faughnan ME, Abdalla SA, Cymerman U, MacLusky IB. Symptomatic children with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a pediatric center experience. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(6):596-601.
25. Giordano P, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Dicuonzo F, Chiumarulo L, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: arteriovenous malformations in children. *J Pediatr*. 2013;163(1):179-86.e1-3.
26. Pahl KS, Choudhury A, Wusik K, Hammill A, White A, Henderson K, et al. Applicability of the Curaçao Criteria for the Diagnosis of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in the Pediatric Population. *J Pediatr*. 2018;197:207-13.
27. Al-Saleh S, Mei-Zahav M, Faughnan ME, MacLusky IB, Carpenter S, Letarte M, et al. Screening for pulmonary and cerebral arteriovenous malformations in children with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J*. 2009;34(4):875-81.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510661

Hereditary hemorrhagic telangiectasia in pediatrics: descriptive study in a specialized unit

Magalí Squitín Tasende[1-2#], Nicolás Guerrero Serravalle[1#], Lucía G. Pérez[3], Ana Braslavsky[4], Marcelo Serra[2]

ABSTRACT

Introduction. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is an autosomal dominant vascular dysplasia characterized by bleeding telangiectasias and arteriovenous malformations (AVMs) in the brain, lungs, liver, and gastrointestinal tract. In childhood, its manifestations are often subtle or absent, making it difficult to recognize. The lack of evidence in pediatrics, especially in Latin America, favors underdiagnosis and limits the timely management of its complications. This study describes the epidemiological, clinical, genetic, and therapeutic characteristics of pediatric patients with HHT at a referral center.

Population and methods. Retrospective, descriptive study of pediatric patients evaluated between 2010 and 2022 in the HHT Unit of a referral center. Epidemiological, clinical, genetic, and therapeutic data were collected from the institutional registry.

Results. A total of 158 patients were included, mainly from Buenos Aires and surrounding areas; nearly 70% consulted due to a family history of the disease. The average age at the first consultation was 9 years, with 52% of participants being female. HHT was confirmed in 80 patients using Curaçao criteria and/or genetic testing, with a positivity rate of 50%. Mutations were identified in *ACVRL1* (56%), *ENG* (40%), and *MADH4* (2.7%). Epistaxis was the most common symptom (92%), with an average onset at age 7. Pulmonary (13%), central nervous system (11%), hepatic (8%), and digestive (2%) AVMs were detected.

Conclusion. The importance of early diagnosis of HHT in pediatrics, as well as the need to recognize signs such as recurrent epistaxis or unexplained hypoxemia, is highlighted to facilitate detection and specialized treatment.

Keywords: *Osler-Weber-Rendu disease; child; Latin America; epistaxis; arteriovenous malformations.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10661.eng

To cite: Squitín Tasende M, Guerrero Serravalle N, Pérez LG, Braslavsky A, Serra M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia in pediatrics: descriptive study in a specialized unit. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510661.

[1] Pediatric Clinic Service, Department of Pediatrics, Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; [2] Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Unit, Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; [3] Clinical Research Department, Universidad Hospital Italiano, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; [4] Internal Medicine Research Area, Medical Clinic Service, Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
 # Contributed equally.

Correspondence to *Magalí Squitín Tasende: magali.squitin@hospitalitaliano.org.ar*

Funding*: None.*

Conflict of interest*: None.*

Received*: 2-5-2025*
Accepted*: 6-11-2025*

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

INTRODUCTION

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), also known as Osler-Weber-Rendu syndrome, is an autosomal dominant vascular dysplasia characterized by increasing penetrance with age and variable clinical expression, even among family members.[1,2] Its prevalence is estimated to be between 1 in 5000 and 1 in 10 000 people, making it a rare disease.

HHT is characterized by the presence of telangiectasias and arteriovenous malformations (AVMs), which lack the intermediate capillaries that are typically found in normal blood vessels. The most common manifestation, present in approximately 95% of cases, is spontaneous and recurrent epistaxis, caused by the rupture of fragile telangiectasias in the nasal mucosa, with an average onset around 12 years of age.[4] Telangiectasias are mainly located in the nose, face, lips, tongue, oral cavity, fingers, and digestive tract; however, in childhood, they may be subtle or absent.[5] AVMs mainly affect the lungs, liver, central nervous system (CNS), and digestive tract. In the lungs, they usually take the form of arteriovenous fistulas that generate right-to-left shunts and predispose to complications such as ischemic strokes, brain abscesses, and hypoxemia. Hepatic AVMs, on the other hand, can lead to heart failure, portal hypertension, or biliary necrosis, although these manifestations are rare in children and adolescents.[6,7]

Two main phenotypes of HHT are recognized: type 1, characterized by greater pulmonary and neurological involvement, and type 2, which is predominantly associated with hepatic and digestive manifestations.[3,8,9] There are also less common forms (1-3%), such as HHT-juvenile polyposis (HHT-JP) overlap syndrome, associated with the *MADH4* gene, which may be accompanied by hyperlaxity and arteriopathy.[10] Diagnosis is established by applying the Curaçao clinical criteria (≥3 positive criteria) and/or genetic testing.[1,11,12] In children, the lower penetrance of the disease reduces the sensitivity of the clinical criteria; family history is the most relevant finding.[13-15]

To date, more than 800 pathogenic variants have been identified in genes of the TGF-β/BMP pathway. The most common ones affect the gene *ENG* (endoglin), located on chromosome 9 (HHT type 1), and the *ACVRL*1 gene (Activin A Receptor Type II-Like 1, also known as *ALK1*), on chromosome 12 (HHT type 2); the latter is the most prevalent in our country.[3] Mutations in other genes such as *RASA1*, *EPHB4*, and *GDF2* are associated with clinical phenotypes similar to HHT.[16-19] Clinical management is aimed at preventing hemorrhagic, embolic, and hemodynamic complications. Epistaxis is typically treated with local measures, including nasal lubrication, antifibrinolytic agents, and otolaryngological procedures, as well as, in some cases, antiangiogenic drugs. Pulmonary AVMs are treated by transcatheter embolization, while those in the CNS may require surgery, embolization, or multimodal treatment. In severe cases of liver involvement, intensive hemodynamic management, the use of antiangiogenic therapies, and, in selected situations, liver transplantation may be necessary.[20-23]

Information on HHT in the pediatric population is scarce, especially in Latin America, contributing to an estimated underdiagnosis of around 90% and, consequently, higher morbidity and mortality rates.[13,24,25] Therefore, it is recommended that genetic testing be offered to all children of affected parents, as well as screening for pulmonary AVMs using contrast echocardiography, chest X-ray, or pulse oximetry, and for cerebral AVMs using magnetic resonance imaging, in all children diagnosed with or at risk for HHT.[20,22]

The objective of this study is to describe the epidemiological, clinical, genetic, and therapeutic characteristics of pediatric patients evaluated at the HHT Unit of the Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), with special emphasis on those diagnosed with HHT.

POPULATION AND METHODS

A descriptive, retrospective study was conducted on pediatric patients (aged 0 to 18 years) evaluated at the HIBA HHT Unit between January 1, 2010, and December 31, 2022. The HHT Unit is a leading Latin American interdisciplinary group comprising healthcare professionals dedicated to providing comprehensive care for patients and families affected by this disease. The diagnosis of HHT was established by a positive genetic test for a pathogenic variant and/or the presence of three or more Curaçao criteria.[12,20] According to these criteria, the clinical diagnosis was classified as "definite" (≥3 criteria), "suspected" (2 criteria), or "unlikely" (≤1 criterion). The clinical criteria considered were (1) spontaneous and recurrent epistaxis; (2) telangiectasias in characteristic locations (lips, oral cavity, fingers, and nose); (3) visceral vascular lesions (gastrointestinal,

pulmonary, hepatic, or central nervous system); and (4) first-degree family history with a diagnosis of HHT.

The interpretation of genetic tests was classified as: positive (pathogenic variant identified), non-informative (no pathogenic variants detected, but with technical limitations that prevent the diagnosis from being ruled out), uncertain (presence of variants of unknown significance), and negative (no detection of the pathogenic variant previously identified in the family).

By international guidelines, genetic testing was offered to all patients descended from a parent with HHT, regardless of the presence of symptoms, as well as to those with clinical findings suggestive of HHT who did not meet full diagnostic criteria (Curaçao ≤2).

To assess the severity of epistaxis in patients with HHT, the Epistaxis Severity Score (ESS) was used, as outlined in the medical criteria (*Appendix 1*).[14] All pediatric patients evaluated by the HHT Unit during the study period were included. Case detection and data collection were performed using the institutional HHT registry and subsequently validated by manual review of electronic medical records by specialists in pediatrics and HHT, to minimize information loss. Given the descriptive nature of the study and the inclusion of the entire population available in the period, no sample size estimation was performed.

A descriptive analysis of the epidemiological, clinical, genetic, and therapeutic characteristics of the population was performed. Categorical variables are expressed as absolute and relative frequencies, with their corresponding 95% confidence interval (95%CI). Continuous variables are described by mean and standard deviation, or median and interquartile range (IQR), depending on their distribution. Statistical analysis was performed using STATA software version 13.0.

The Research Protocol Ethics Committee of the Hospital Italiano de Buenos Aires approved the study.

RESULTS

General characteristics

A total of 158 pediatric patients evaluated at the HHT Unit between 2010 and 2022 were included in this study. Of these, 83 (52.5%; 95%CI: 44.4-60.5) were female. The median age at the time of the first consultation was 9.1 years (IQR: 5.0-12.6). Most individuals resided in the Buenos Aires Metropolitan Area (AMBA, by its Spanish acronym), and the primary means of accessing specialized care was through family referrals (*Table 1*).

Clinical manifestations at the time of the first consultation

Almost half of the patients (66/158; 41.8%; 95%CI: 34.1-49.8) were asymptomatic at the first consultation. Among those who presented

Table 1. Demographic characteristics of patients followed by the Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Unit

Demographic characteristics	Total n = 158 n (%; 95%CI)	Patients diagnosed with HHT n = 80 n (%; 95%CI)
Sex		
Female	83 (52.5; 44.6-60.2)	45 (56.3; 45.0-66.97)
Male	75 (47.5; 39.7-55.3)	35 (43.7; 33.1-54.9)
Age at first consultation		
Average in years (SD)	8.9 (4.9)	9.4 (4.9)
Median in years (IQR)	9.1 (5–12)	9.7 (6-13)
Place of residence		
AMBA	101 (63.9; 56.1-71.1)	52 (65; 53.7-74.8)
Country´s interior	46 (29.1; 22.4-36.7)	25 (31.3; 21.9-42.4)
Outside the country	11 (6.9; 0.4-12.2)	3 (3.7; 1.2-11.2)
Source of referral		
Family	112 (70.9; 63.2-77.5)	35 (22.1; 16.3-29.4)
Medical	35 (22.1; 16.3-29.4)	12 (15; 8.6-24.8)
Social media	11 (6.9; 0.4-12.2)	5 (6.3; 2.6-14.4)

HHT: hereditary hemorrhagic telangiectasia; SD: standard deviation; IQR: interquartile range; AMBA: Buenos Aires Metropolitan Area (by its Spanish acronym); 95%CI: 95% confidence interval.

symptoms, the most common was epistaxis. The manifestations observed in symptomatic patients are described in *Table 2*.

DIAGNOSIS

Genetic studies

Genetic testing was performed in 74 patients. In 37 cases (50.0%; 95%CI: 38.3-61.7%), pathogenic variants were identified: 21 in *ACVRL1* (56.8%; 95%CI: 40.9-71.8), 15 in *ENG* (40.5%; 95%CI: 26.4-56.1) and 1 in *MADH4* (2.7%; 95%CI: 0.1-14.2). No mutations were found in *RASA1* or *GDF2*. Twenty-seven studies were negative (36.5%; 95%CI: 25.8-48.6) and 10 were non-informative (13.5%; 95%CI: 7.1-23.5). *Figure 1* shows the distribution of patients according to diagnostic evaluation and criteria applied.

Application of the Curaçao criteria

During follow-up, 31 patients (19.6%; 95%CI: 13.5-25.8) met one or no clinical criteria; 61 (38.6%; 95%CI: 31.0-46.5) met two criteria; and 66 (41.8%; 95%CI: 34.1-49.8) met three or four criteria. The distribution of criteria is detailed in *Table 3*.

Integrated diagnosis

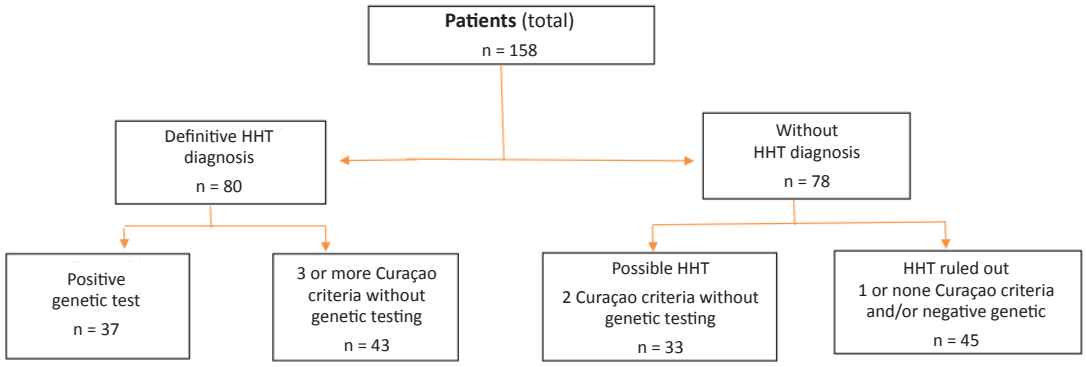
Combining clinical criteria and genetic testing studies, 39 patients with a suspected diagnosis of HHT were identified. Of these, 6 (15.4%; 95%CI: 6.5-30.0) had non-informative genetic results and 33 (84.6%; 95%CI: 70.0-93.5) had not undergone genetic testing. The most common clinical combination was epistaxis plus a first-degree family history in 26 patients (66.7%; 95%CI: 50.4-80.0).

Table 2. Clinical manifestations of symptomatic patients at the first visit*

Clinical manifestations	Symptomatic patients (n = 92) n (%; 95%CI)
Epistaxis	47 (51.1; 40.4-61.5)
Hypoxemia and cyanosis	6 (6.5; 2.4-13.5)
Anemia	4 (4.3; 1.2-10.7)
Headache	2 (2; 0.3-7.7)
Hematoquecia	2 (2.2; 0.3-7.7)
Seizures	2 (2; 0.3–7.7)
Hemoptysis	1 (1.1; 0.1-6.1)
CHF	1 (1.1; 0.1-6.1)
Hemorrhagic stroke	1 (1.1; 0.1-6.1)
Ischemic stroke	1 (1.1; 0.1-6.1)

CHF: congestive heart failure; 95%CI: 95% confidence interval.
**Clinical manifestations are not mutually exclusive; the same patient may have presented more than one symptom, so the percentages do not add up to 100%.*

Figure 1. Distribution of patients according to diagnostic evaluation and criteria applied



HHT: hereditary hemorrhagic telangiectasia.

The diagnosis of HHT was confirmed in 80 patients (50.6%; 95%CI: 42.8-58.4): 43 (53.8%; 95%CI: 42.4-64.9) based on clinical criteria and 37 (46.2%; 95%CI: 35.1-57.6) by genetic testing. During follow-up, 66 patients (82.5%; 95%CI: 72.3-89.6) met >3 Curaçao criteria, while 14 (17.5%; 95%CI: 10.4-27.7) were diagnosed solely by genetic studies.

Clinical manifestations in patients with HHT

Epistaxis was the predominant manifestation, observed in 74 of the 80 patients with HHT (92.5%; 95%CI: 84.4-97.2%). Among the 13 patients with epistaxis and a known genetic variant, 6 (46.2%; 95%CI: 18.9-73.4) had mutations *in ACVRL1*, 6 in *ENG* (46.2%), and 1 in *SMAD4* (7.7%).

The mean age at onset of epistaxis was 6.8 ± 3.4 years. In 36 patients, severity was assessed using the ESS questionnaire, with a median of 1.6 (IQR: 1.1-3.2).

Iron deficiency anemia secondary to epistaxis was documented in 24 patients (32.4%; 95%CI: 22.2-44.3), all of whom were treated with oral iron. Six of these (25.0%; 95%CI: 10.2-46.4) required intravenous iron and 4 (5.4%; 95%CI: 1.5-13.3) required ablative treatment (sclerotherapy, laser, or other).

A total of 47 patients (63.5%; 95%CI: 51.7-74.1) reported adequate nasal care. During follow-up, 64 of the 80 patients (80.0%; 95%CI: 69.9-87.9) presented at least one telangiectasia (*Table 4*).

Screening for pulmonary AVMs was performed in 68 patients with a diagnosis; AVMs were identified in 13 (19.1%; 95%CI: 11.1-31.2) (*Table 5*).

Eight of the 13 patients with pulmonary AVMs (63.0%; 95%CI: 35.4-84.8) had variants in *ENG*. Nuclear magnetic resonance and/or angiography were performed in 68 patients; cerebral AVMs were identified in 12 (17.6%; 95%CI: 10.0–29.2), including four classic AVMs, three arteriovenous fistulas, two micro-AVMs, two capillary AVMs, and one hemangioma. All lesions were intracranial, predominantly in the temporo-occipital region. Hepatic AVMs were detected in 8 patients (10.0%; 95%CI: 5.1–19.0): 6 with telangiectasias and

Table 3. Curaçao criteria for patients treated in the Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Unit

Curaçao criteria	Patients with HHT (n = 80) n (%; 95%CI)	Patients without HHT (n = 78) n (%; 95%CI)
Epistaxis	74 (92.5; 84.4-97.2)	35 (44.8; 33.7-56.5)
First-degree relative affected	75 (93.5; 86.0-98.0)	55 (70.5; 58.8-80.7)
Mucocutaneous telangiectasias	64 (80; 69.9-87.9)	27 (34.6; 24.1-46.5)
AVM	27 (33.7; 23.3-45.7)	8 (10.2; 4.6-19.2)

HHT: hereditary hemorrhagic telangiectasia; AVM: arteriovenous malformation; 95% CI: 95% confidence interval.

Table 4. Location of telangiectasias in patients with HHT*

Location of telangiectasias	Patients with HHT (n = 64) n (% ; 95%CI)
Face	21 (32.8; 21.8-45.4)
Lip	11 (17.2; 9.0-28.7)
Mouth	10 (15.6; 7.9-26.9)
Tongue	7 (11; 4.5-21.5)
Intranasal	18 (28; 17.6-40.3)
Trunk	2 (3; 0.4-10.8)
Extremities	19 (30; 19.0-42.2)
Conjunctiva	2 (3; 0.4-10.8)

HHT: hereditary hemorrhagic telangiectasia.

**The sites of telangiectasias are not mutually exclusive; the same patient may have had multiple locations, so the percentages do not add up to 100%.*

Table 5. Characteristics of patients with pulmonary arteriovenous malformations (n = 13)

Saturation ranges, n (%; 95%CI)		**Type of fistulas,** n (%; 95%CI)	
>95%	6 (46.2; 19.2-74.9)	Single fistula	3 (23.1; 5.0-53.8)
94-90%	2 (15.4; 1.9-45.4)	Multiple and diffuse fistulas	10 (76.9; 46.1-94.9)
89-85	2 (15.4; 1.9-45.4)		
<84%	3 (23.1; 5.0-53.8)		
Clinical presentation, n (%; 95%CI)		**Treatments initiated**, n (%; 95%CI)	
Hypoxemia	7 (53.8; 25.1-80.8)	Lobectomy	1 (7.7; 0.2-36.0)
CVA	3 (23.1; 5.0-53.8)	Pneumonectomy	1 (7.7; 0.2-36.0)
Headache	3 (23.1; 5.0-53.8)	Embolization	9 (69.2; 38.6-90.9)
Hemoptysis	2 (15.4; 1.9-45.4)	Reembolization	5 (38.5; 13.9-68.4)

CVA: cerebrovascular accident; 95%CI: 95% confidence interval.

2 with arteriovenous fistulas. In addition, one case of telangiectasias in the digestive tract, located in the jejunum, was documented.

DISCUSSION

This study describes for the first time the characteristics of a pediatric population with HHT in Argentina and Latin America, considering epidemiological, clinical, and genetic aspects. Most patients came from the AMBA, probably due to the accessibility of our center.

More than 70% of patients who visited our center's HHT unit did so because they had a first-degree relative with the condition. Only 15% were referred by or suspected of having the condition by a healthcare professional. Additionally, 6.3% of patients came to the consultation after finding information on digital platforms, demonstrating the potential impact of these tools in disseminating medical information.

Regarding the first consultation at the HHT unit, the average age was 9 years, and most already had symptoms attributable to the condition. This result suggests that diagnosis was established later than desirable, highlighting the need to increase awareness among adult family members to promote medical consultation for their children at earlier stages, regardless of the presence of symptoms. Genetic testing was performed in almost half of the patients evaluated. The absence of testing in the rest could be explained by difficulties in access, diagnosis defined by the Curaçao clinical criteria, absence of a pathogenic variant in the family, or confirmation of an alternative diagnosis that justified the clinical picture, among other causes. In this context, the usefulness of genetic testing in the pediatric population, where the Curaçao criteria have limited diagnostic sensitivity, is highlighted.[26] A negative genetic result avoids the need for additional testing, especially in young children, which may require anesthesia and hospitalization. Likewise, the diagnosis and early detection of vascular malformations and their timely treatment reduce morbidity and mortality, especially those associated with AVMs.[20] Five patients with asymptomatic HHT were diagnosed with AVMs: two with pulmonary malformations and three with cerebral malformations.

Using the screening protocol, vascular malformations of the CNS were identified in 17.6% of cases, slightly higher than the 10% reported by Al-Saleh et al.[27] and similar to the 16.2% reported by Giordano et al.[25] Pulmonary AVMs were found to have a prevalence of 19.1%, lower than that reported by Giordano et al. (45.4%) and Al-Saleh et al. (30.5%). These differences could be due, in the case of CNS AVMs, to varying degrees of adherence to international guidelines, and in the case of pulmonary AVMs, to a higher local prevalence of type 2 HHT.

During the study period, screening methods and management guidelines for HHT evolved, incorporating recommendations for the pediatric population, which may have influenced the diagnostic and therapeutic strategies implemented. This should be taken into account when interpreting the results, as differences in approaches may have affected the identification and treatment of complications.

Our findings, which are consistent in some respects and divergent in others from those reported in the literature, underscore the relevance of screening protocols in children with HHT. The identification of visceral malformations at an early age may allow for timely interventions, confirming Giordano et al.'s hypothesis that the prevalence of AVM in children tends to resemble that in adults

when strict evaluation criteria are applied.

This study is original in its approach, as it is the first descriptive study on HHT in the pediatric population of Latin America, spanning an extensive 12-year period.

The study has some limitations, such as the concentration of patients in the AMBA, which compromises geographical representativeness and external validity. Furthermore, as this is a retrospective study, there may be biases inherent in this design. However, to minimize this risk and optimize data accuracy, a thorough manual validation of the information was performed using electronic medical records.

CONCLUSION

This study provides a detailed description of the epidemiological, clinical, and therapeutic characteristics of a pediatric population with HHT, highlighting the importance of early diagnosis and timely intervention to prevent serious complications. The clinical diagnosis of HHT in the pediatric population is difficult. Familiarity with the symptoms of HHT, especially recurrent epistaxis or hypoxemia of unclear cause, will facilitate early diagnosis and referral to specialized centers. ■

The supplementary material provided with this article is presented as submitted by the authors. It is available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10661_AO_Squit%C3%ADnTasende_Anexo.pdf

REFERENCES

1. Giordano P, Nigro A, Lenato GM, Guanti G, Suppressa P, Lastella P, et al. Screening for children from families with Rendu-Osler-Weber disease: from geneticist to clinician. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1237-45.
2. Chung MG. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:185-97.
3. Serra MM, Papi M, Serrano C. Prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a medical care program organization in Buenos Aires, Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2024;84(2):221-6.
4. Sekarski LA, Spangenberg LA. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: children need screening too. *Pediatr Nurs*. 2011;37(4):163-8; quiz 169.
5. Gonzalez CD, Cipriano SD, Topham CA, Stevenson DA, Whitehead KJ, Vanderhooft S, et al. Localization and age distribution of telangiectases in children and adolescents with hereditary hemorrhagic telangiectasia: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):950-5.
6. Serra MM. Telangiectasia hemorrágica hereditaria (Síndrome de Rendu-Osler-Weber). *Rev Hosp Ital B Aires.* 2014;34(2):41-50.
7. McDonald J, Stevenson DA. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993.
8. Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(7):860-71.
9. Sánchez-Martínez R, Iriarte A, Mora-Luján JM, Patier JL, López-Wolf D, Ojeda A, et al. Current HHT genetic overview in Spain and its phenotypic correlation: data from RiHHTa registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):138.
10. Pezzoto C, Braslavsky A, Vázquez C, Serrano C, Serra M. Acute aortic dissection in a patient with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia associated with Juvenile Polyposis due to SMAD4 mutation: case report and literature review. *Angiogenesis.* 2025;28(3):27.
11. Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet.* 2006;43(2):97-110.
12. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91(1):66-7.
13. Folz BJ, Zoll B, Alfke H, Toussaint A, Maier RF, Werner JA. Manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in children and adolescents. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263(1):53-61.
14. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagictelangiectasia. *N Engl J Med*. 1995;333(14):918-24.
15. Pollak M, Gatt D, Shaw M, Hewko SL, Lamanna A, Santos S, et al. Longitudinal Assessment of Curaçao Criteria in Children with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Pediatr*. 2023;263:113665.
16. Guan E, Braslavsky A, Vazquez C, Besada CH, Pérez Akly MS, Peralta O, et al. De novo brain vascular malformation in an adult with hereditary hemorrhagic telangiectasia and juvenile polyposis overlap syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024;33(6):107726.
17. Gonzalez ML, Vazquez C, Argüero MJ, Santino JP, Braslavsky A, Serra MM. Overlap syndrome of hereditary hemorrhagic telangiectasia and juvenile polyposis syndrome: ten years follow-up-case series and review of literature. *Fam Cancer.* 2024;24(1):1.
18. Wooderchak-Donahue WL, Akay G, Whitehead K, Briggs E, Stevenson DA, O'Fallon B, et al. Phenotype of CM-AVM2 caused by variants in EPHB4: how much overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)? *Genet Med*. 2019;21(9):2007-14.
19. Tillet E, Bailly S. Emerging roles of BMP9 and BMP10 in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Genet.* 2014;5:456.
20. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med*. 2020;173(12):989-1001.
21. de Gussem EM, Kroon S, Hosman AE, Kelder JC, Post MC, Snijder RJ, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) and Survival: The Importance of Systematic Screening and Treatment in HHT Centers of Excellence. *J Clin Med.* 2020;9(11):3581.
22. Ten Berg F, Hessels J, Hosman A, Boerman S, Post MC, Balemans WAF, et al. Conservative Pulmonary Arteriovenous Malformation Screening in Children: Re-Evaluation of Safety. *Pediatr Pulmonol*. 2025;60(1):e27476.
23. Hermann R, Shovlin CL, Kasthuri RS, Serra M, Eker OF, Bailly S, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Nat Rev Dis Primers.* 2025;11(1):1.

24. Mei-Zahav M, Letarte M, Faughnan ME, Abdalla SA, Cymerman U, MacLusky IB. Symptomatic children with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a pediatric center experience. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(6):596-601.
25. Giordano P, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Dicuonzo F, Chiumarulo L, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: arteriovenous malformations in children. *J Pediatr.* 2013;163(1):179-86.e1-3.
26. Pahl KS, Choudhury A, Wusik K, Hammill A, White A, Henderson K, et al. Applicability of the Curaçao Criteria for the Diagnosis of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in the Pediatric Population. *J Pediatr.* 2018;197:207-13.
27. Al-Saleh S, Mei-Zahav M, Faughnan ME, MacLusky IB, Carpenter S, Letarte M, et al. Screening for pulmonary and cerebral arteriovenous malformations in children with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J.* 2009;34(4):875-81.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510663

Prevalencia de bajo peso, baja longitud y desproporción corporal al nacer en pacientes con displasias esqueléticas. Estudio retrospectivo

Silvana S. Chiaramonte[1], *Mariana del Pino*[1], *Virginia Fano*[1]

RESUMEN

Introducción. Las displasias esqueléticas son enfermedades genéticas raras que afectan el desarrollo óseo y cartilaginoso, con una prevalencia de 3,2/10 000 recién nacidos en América del Sur. La evaluación auxológica neonatal permite la detección temprana de estas condiciones, siendo una herramienta accesible y de bajo costo. Este estudio busca determinar la prevalencia de bajo peso, baja longitud corporal y desproporción al nacer en pacientes con diagnóstico molecular de acondroplasia (ACH), hipocondroplasia (HCH), alteraciones del gen *SHOX* (SHOX) y raquitismo hipofosfatémico familiar (RH).

Población y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo basado en historias clínicas de pacientes evaluados entre 2002 y 2023 en un hospital pediátrico de alta complejidad. Se incluyeron pacientes con displasia esquelética y datos antropométricos completos al nacer. Se analizó peso, longitud corporal y perímetro cefálico, calculando el puntaje Z según INTERGROWTH-21st y el índice perímetro cefálico/longitud corporal con referencias argentinas.

Resultados. De 581 pacientes, 453 fueron incluidos (ACH 62 %, HCH 12 %, SHOX 8 %, RH 18 %). El 31 % de los neonatos con ACH y el 12 % con HCH tuvieron longitud corporal < -2 DE. Se observó en macrocefalia real (>2 DE) en el 47 % (ACH) y el 32 % (HCH), y macrocefalia relativa en el 57 % y el 28 %, respectivamente.

Conclusión. La baja longitud corporal al nacer fue más frecuente en acondroplasia e hipocondroplasia. La macrocefalia relativa, también prevalente en estos grupos, destaca el valor del índice perímetro cefálico/longitud corporal como herramienta de detección neonatal.

Palabras clave: *osteocondrodisplasias; auxología; recién nacido; acondroplasia.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10663
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10663.eng

Cómo citar: Chiaramonte SS, del Pino M, Fano V. Prevalencia de bajo peso, baja longitud y desproporción corporal al nacer en pacientes con displasias esqueléticas. Estudio retrospectivo. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510663.

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

Correspondencia para *Silvana S. Chiaramonte: sschiaramonte@gmail.com*

Financiamiento*: Ninguno.*

Conflicto de intereses*: Ninguno que declarar.*

Recibido*: 7-2-2025*
Aceptado*: 22-5-2025*

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

INTRODUCCIÓN

Las displasias esqueléticas son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas poco frecuentes que afectan el desarrollo del hueso y el cartílago con una prevalencia en América del Sur de aproximadamente 3,2 por cada 10 000 recién nacidos.[1] La clasificación más reciente incluye 771 entidades divididas en 41 grupos, lo que refleja su complejidad clínica y genética.[2]

Algunas de estas condiciones pueden detectarse en la etapa prenatal mediante hallazgos ultrasonográficos sugestivos, como huesos largos cortos, polihidramnios, macrocefalia y tórax estrecho.[3] Después del nacimiento, el examen físico, la antropometría y la radiología son herramientas fundamentales para su abordaje diagnóstico. La introducción de los estudios moleculares ha permitido el diagnóstico de precisión cuando la sospecha clínica está bien fundamentada.[4]

En el período neonatal, la evaluación del peso, longitud corporal y perímetro cefálico es esencial para categorizar al recién nacido en pequeño, adecuado o grande para la edad gestacional. Estas mediciones son relevantes debido a su correlación con la morbilidad y mortalidad neonatal, e influyen en la toma de decisiones de los profesionales de salud durante los primeros días de vida. Sin embargo, una evaluación auxológica detallada debiera incluir también la medición de la longitud vértex-nalga y el cálculo de índices de desproporción corporal, como las relaciones vértex-nalga/longitud corporal y perímetro cefálico/longitud corporal. La presencia de miembros cortos, definidos como un índice vértex-nalga/longitud corporal mayor a +2 DE, y macrocefalia relativa, definida como un índice perímetro cefálico/longitud corporal por arriba de +2 DE, ambos según las referencias nacionales argentinas, orientará la sospecha diagnóstica de una displasia esquelética.[5-7]

Dentro de estas entidades, las que corresponden a las consultas más frecuentes en centros especializados incluyen la acondroplasia (ACH; *OMIM 100800*), la hipocondroplasia (HCH; *OMIM 146000*) y las alteraciones del gen *SHOX (*SHOX*; OMIM 312865*), todas ellas caracterizadas por baja estatura y desproporción corporal de gravedad variable, y detección en distintos momentos de la vida.[8]

Existen también condiciones metabólicas, como el raquitismo hipofosfatémico ligado al X dominante (RH; *OMIM 307800*), que comparten características auxológicas con estas displasias esqueléticas.[9]

Conocer la prevalencia de las alteraciones antropométricas al nacer en estas condiciones poco frecuentes contribuye a su detección temprana, favorece un diagnóstico oportuno y permite un seguimiento clínico más adecuado desde el inicio de la vida.

En las clínicas multidisciplinarias de displasias esqueléticas del Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan han sido evaluados alrededor de 2000 niños de todo el país y países de la región con un registro de más de 20 años, que incluye 517 niños con diagnóstico de ACH, 80 con HCH, 67 con SHOX y 135 con RH, entre otros.[10]

El objetivo de este trabajo es establecer la prevalencia de bajo peso y/o longitud corporal y desproporción corporal al nacer según índice perímetro cefálico/longitud corporal en pacientes con diagnóstico molecular de ACH, HCH, SHOX y RH en una población de pacientes en seguimiento en las clínicas interdisciplinarias de displasias esqueléticas de un hospital de referencia.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo. Se recabaron los datos antropométricos obtenidos por revisión de las historias clínicas de niños con diagnóstico de precisión de ACH, HCH, SHOX y RH, entre los años 2002 y 2023, en seguimiento en las clínicas interdisciplinarias de displasias esqueléticas del Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan.

Criterios de inclusión: se incluyeron niños de ambos sexos, con diagnóstico de precisión de ACH, HCH, SHOX y RH que disponían del registro de los datos antropométricos del momento del nacimiento (peso, longitud corporal, perímetro cefálico y edad gestacional) en las historias clínicas o libreta sanitaria.

Se calculó el puntaje Z según edad gestacional y sexo según estándares del proyecto INTERGROWTH-21st.[11,12] Se calculó el índice perímetro cefálico/longitud corporal y su desviación estándar (DE) según referencias argentinas.[7]

Se registraron también sexo y presencia o no de diagnóstico de displasia esquelética materna.

Se consideró bajo peso y baja longitud corporal al nacimiento cuando se encontraban por debajo de -2 DE para la edad y sexo.

Se definió macrocefalia real cuando el perímetro cefálico al nacer fue mayor a +2 DE para la edad, según estándares INTERGROWTH-21. Por otro lado, la

macrocefalia relativa correspondió al índice perímetro cefálico/longitud corporal por arriba de +2 DE, según las referencias nacionales argentinas.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva informando media y desviación estándar, mediana, rango intercuartílico según la distribución de los datos.

Se graficaron los datos de cada uno de los grupos en los estándares INTERGROWTH para peso, longitud corporal y perímetro cefálico en ambos sexos, y el índice perímetro cefálico/longitud corporal en las referencias argentinas.

Se analizó comparativamente el tamaño al nacer en los niños según la presencia o no de afectación materna.

Se aplicó la prueba de la *t* de una sola muestra para evaluar si los valores medios de cada una de las medidas antropométricas (peso, talla y perímetro cefálico) diferían significativamente en cada grupo de pacientes con displasia esquelética con respecto a la población general.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la institución bajo el nro. 1578, el día 30 de enero de 2024. Este trabajo no recibió financiamiento externo.

RESULTADOS

De 581 pacientes con diagnóstico molecular de displasia esquelética durante el período de estudio, se incluyeron 453 pacientes que contaban con datos antropométricos completos al nacer. La distribución por diagnóstico fue la siguiente: ACH 62 % (n = 280), HCH 12 % (n = 56), SHOX 8 % (n = 36) y RH 18 % (n = 81). La mediana de la edad gestacional al nacimiento fue de 38 semanas (rango: 28-41) (*Tabla 1*).

El análisis antropométrico mostró que la mayoría de los recién nacidos presentaron un peso al nacer dentro del rango normal. Sin embargo, un pequeño porcentaje presentó un peso menor a -2 DE en comparación con la población general (*Figura 1*), con los siguientes valores: ACH 1,42 %, HCH 1,78 %, SHOX 8,33 % y RH 6,17 %. Las diferencias en el peso medio entre cada uno de los grupos y la población general no fueron estadísticamente significativas (*Tabla 2*).

En cuanto a la longitud corporal, se observaron diferencias significativas en los grupos estudiados. Todos los grupos estudiados presentaron una longitud corporal menor a la población general presentando un promedio de 45,54 cm (-1,43 DE; p <0,0001), 47,48 cm (-0,67 DE; p = 0,0031); 45,56 cm (-1,03 DE; p = 0,003) y 48,78 cm (-0,51 DE; p = 0,023) para ACH, HCH, SHOX y RH respectivamente (*Tabla 3, Figura 1*). En términos porcentuales, el 31 % de los niños con ACH y el 12 % con HCH presentaron talla baja al nacer (< -2 DE).

El perímetro cefálico fue significativamente mayor en los niños con ACH y HCH en comparación con los valores de referencia. La media en ACH fue de 36,23 cm (2,33 DE; p <0,0001) y en HCH de 35,96 cm (1,87 DE; p <0,0001). En los grupos SHOX y RH, los valores no mostraron diferencias significativas respecto a la población general (*Figura 1, Tabla 4*).

Al analizar la proporción con macrocefalia, se encontró que el 47 % (132) de los niños con ACH y el 32 % (18) con HCH presentaban macrocefalia real. Un 57 % (162) de los primeros y el 28 % (16) de los segundos presentaban macrocefalia relativa.

No encontramos diferencias significativas en el tamaño al nacer (peso, longitud corporal y perímetro cefálico) entre hijos de madres afectadas y no afectadas en ninguno de los grupos estudiados.

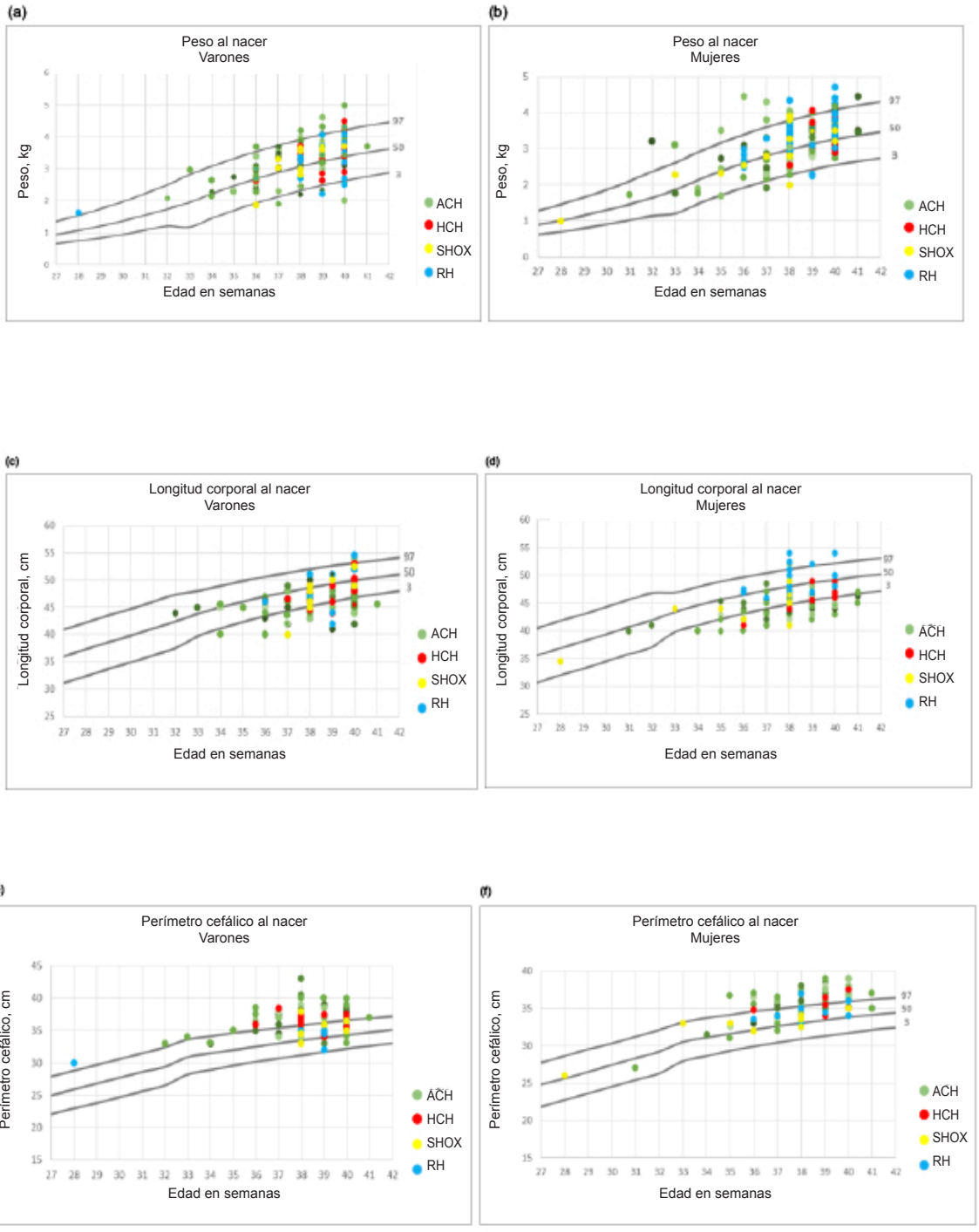
DISCUSIÓN

Este estudio proporciona una caracterización de la antropometría neonatal en una cohorte de recién nacidos con displasias esqueléticas con diagnóstico de precisión, incluida ACH, HCH, SHOX y RH.

Encontramos un porcentaje alto de compromiso de la longitud corporal y presencia de desproporción corporal secundaria a macrocefalia relativa y/o real, más frecuente en ACH y HCH, pertenecientes al grupo FGFR3 (receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos). Estos hallazgos, que evidencian el impacto de las condiciones esqueléticas sobre la antropometría neonatal, resaltan la importancia de esta como una herramienta clave en su detección temprana.

La acondroplasia y la hipocondroplasia son causadas por variantes heterocigotas en el gen *ACH* y *HCH*, pertenecientes al grupo *FGFR3* (receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos) *FGFR3; (OMIM 134934)*. Ambas se caracterizan, desde el punto de vista auxológico, por baja estatura desproporcionada, aunque de gravedad variable; la acondroplasia es la forma más común y afecta a más de 360 000 personas en todo el mundo.[13-15] La hipocondroplasia, con un fenotipo más leve y variable, puede significar

Figura 1. Curvas de peso, longitud corporal y perímetro cefálico al nacer en varones y mujeres con displasias esqueléticas con respecto a la población general



En color verde pacientes con acondroplasia (ACH), rojo hipocondroplasia (HCH), amarrillo alteraciones del gen SHOX *(SHOX) y celeste raquitismo hipofosfatémico ligado al X dominante (RH).*
n = 453 (ACH: 280; HCH: 56; SHOX: 36; RH: 81).
a, b: peso en kg; c, d: longitud corporal en cm; e, f: perímetro cefálico en cm.

Tabla 1. Características de la muestra según diagnóstico, sexo, edad gestacional y presencia de diagnóstico materno de displasia esquelética

Diagnóstico	N de pacientes	Sexo (F/M)	Edad gestacional (semanas) mediana y rangos mín. máx.	Diagnóstico materno de displasia esquelética n (%)
Acondroplasia	280	142/138	38 (31-41)	16 (5,7)
Hipocondroplasia	56	25/31	39 (36-41)	7 (12,5)
Alteración del gen *SHOX*	36	17/19	38 (28-40)	21 (58,3)
Raquitismo hipofosfatémico ligado al X dominante	81	55/26	38 (28-41)	15 (18,5)
Total	**453**	**239/214**	**38 (28-41)**	**59 (13)**

F/M: femenino/masculino.

Tabla 2. Peso medio al nacer en pacientes con displasias esqueléticas

	Peso		
Diagnóstico	**X (kg)**	**Puntaje Z X (DE)**	**Prueba de la *t***
ACH	3,217	0,47 (0,16)	NS
HCH	3,280	0,33 (0,15)	NS
SHOX	2,999	0,18 (0,17)	NS
RH	3,206	0,62 (0,13)	NS

NS: no significativo; DE: desviación estándar.
ACH: acondroplasia, HCH: hipocondroplasia, SHOX: alteración del gen SHOX*, RH: raquitismo hipofosfatémico ligado al X dominante.*

Tabla 3. Longitud corporal media al nacer en pacientes con displasias esqueléticas

	Longitud corporal		
Diagnóstico	**X (cm)**	**Puntaje Z X (DE)**	**Prueba de la *t***
ACH	45,54	-1,43 (0,07)	p = 0,0000
HCH	47,48	-0,67 (0,23)	p = 0,0031
SHOX	45,56	-1,03 (0,24)	p = 0,003
RH	48,78	-0,51 (0,21)	p = 0,023

ACH: acondroplasia, HCH: hipocondroplasia, SHOX: alteración del gen SHOX*, RH: raquitismo hipofosfatémico ligado al X dominante, DE: desviación estándar.*

Tabla 4. Perímetro cefálico medio al nacer en pacientes con displasias esqueléticas

	Perímetro cefálico		
Diagnóstico	**X (cm)**	**Puntaje Z X (DE)**	**Prueba de la *t***
ACH	36,23	2,33 (0,10)	p = 0,0000
HCH	35,96	1,87 (0,20)	p = 0,0000
SHOX	33,75	0,73 (0,31)	NS
RH	34,17	0,88 (0,19)	NS

NS: no significativo; DE: desviación estándar.
ACH: acondroplasia, HCH: hipocondroplasia, SHOX: alteración del gen SHOX*, RH: hipofosfatémico ligado al X dominante.*

un desafío diagnóstico en los primeros años de vida. Si bien al nacimiento presentan longitud corporal y perímetro cefálico adecuados para la edad, la evaluación auxológica minuciosa revela en la mayoría de los casos la presencia de macrocefalia relativa y desproporción corporal.[16]

Los hallazgos de nuestro estudio muestran una prevalencia aumentada de compromiso de la longitud corporal al nacer: el 31 % en ACH y el 12 % en HCH. Estos resultados son compatibles con estudios previos que reportan una longitud reducida al nacer en individuos con

ACH y HCH.[17,18]

El perímetro cefálico elevado relativo, observado en el 47 % de los neonatos con ACH y el 32 % con HCH, coincide con la literatura existente que describe la macrocefalia como una característica común en estas displasias. La macrocefalia es una herramienta de utilidad para seleccionar pacientes con HCH, aun con signos radiológicos sutiles. La introducción del concepto de "macrocefalia relativa" puede ser una herramienta útil para la detección temprana de displasias esqueléticas en el período neonatal.

Por su parte, las alteraciones del gen *SHOX* y el raquitismo hipofosfatémico ligado al X dominante presentan desafíos diagnósticos en el recién nacido en ausencia de antecedentes familiares claros. Durante la niñez y adolescencia, la haploinsuficiencia de *SHOX* se manifiesta con patrones típicos de desproporción corporal y deformidad de Madelung.[19] El raquitismo hipofosfatémico ligado al X dominante se diagnostica generalmente después del segundo año de vida debido a alteraciones en el eje de los miembros inferiores y retraso del crecimiento. Los niños afectados nacen con peso y longitud corporal normales.[9]

Como está descripto, en nuestro trabajo, los neonatos con deficiencia del gen *SHOX* y RH no mostraron una prevalencia aumentada de longitud corporal baja al nacer. Por lo tanto, una longitud corporal normal para la edad gestacional no excluye el diagnóstico de displasia esquelética.

La falta de evaluación auxológica completa en el recién nacido podría significar un subdiagnóstico de las displasias esqueléticas como causa de restricción del crecimiento fetal y baja talla idiopática, tal como demuestran nuestros hallazgos. En un estudio previo, la prevalencia de displasias esqueléticas, como HCH y alteración del gen *SHOX*, en niños con diagnóstico de baja talla idiopática alcanzó el 20 %.[20] Por otro lado, la relación vértex-nalga/longitud corporal aportaría más información acerca de las proporciones corporales, sin embargo, no es una práctica habitual la medición de la longitud vértex-nalga en el período neonatal.

La proporción de recién nacidos con peso inferior a -2 DE fue baja en todos los grupos estudiados, lo que sugiere que el peso al nacer puede no ser un indicador sensible para la detección de displasias esqueléticas. Este hallazgo es concordante con estudios previos que indican que el peso al nacer en neonatos con las condiciones evaluadas en este estudio suele estar dentro de los rangos normales.[21]

Una limitación notable de nuestro estudio es la falta de datos antropométricos completos en el 22 % de los pacientes, lo cual resalta la importancia de realizar y registrar de manera sistemática la antropometría neonatal en la libreta sanitaria de la familia. Sumado a ello, desconocemos si las mediciones antropométricas al nacer fueron realizadas siguiendo estándares establecidos, lo que podría afectar la interpretación de los datos de crecimiento. Esto refuerza la necesidad de promover estrategias que aseguren la aplicación de protocolos uniformes ya existentes en la evaluación neonatal, lo que permite un abordaje temprano de estos pacientes.[22,23]

CONCLUSIÓN

La prevalencia de longitud corporal baja al nacer varió según el diagnóstico, siendo más frecuente en ACH y HCH. La macrocefalia relativa se identificó en un alto porcentaje de pacientes con ACH y HCH, lo que resalta la utilidad del índice perímetro cefálico/longitud corporal como herramienta para la detección neonatal de displasias esqueléticas. Estos hallazgos enfatizan la importancia de la auxología perinatal como herramienta útil, sencilla y de bajo costo para mejorar la identificación temprana de estas condiciones. ■

REFERENCIAS

1. Barbosa-Buck CO, Orioli IM, Da Graça Dutra M, López-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(5):1038-45.
2. Unger S, Ferreira C, Mortier G, Ali H, Bertola D, Calder A, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A.* 2023;191(5):1164-209.
3. Schramm T, Gloning K, Minderer S, Daumer-Haas C, Hortnagel K, Nerlich A, et al. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(2):160-70.
4. Langston SJ, Krakow D, Chu A. Revisiting skeletal dysplasias in the newborn. *Neoreviews.* 2021;22(4):e216-29.
5. Orden AB, Del Pino M. Proporciones corporales. En: Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo, Sociedad Argentina de Pediatría. *Guía para la evaluación del crecimiento físico.* Buenos Aires: SAP; 2021:143-51.
6. Saunders CL, Lejarraga H, Del Pino M. Assessment of head size adjusted for height: An anthropometric tool for clinical use based on Argentinian data. *Ann Hum Biol.* 2006;33(4):415-23.
7. del Pino M, Orden AB, Arenas MA, Fano V. Referencias argentinas para la evaluación de proporciones corporales desde el nacimiento hasta los 17 años. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(3):234-40.
8. Spranger JW, Brill PW, Nishimura G, Superti-Furga A, Unger S. *Bone dysplasias: an atlas of genetic disorders of*

skeletal development. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2012.
9. Del Pino M, Viterbo G, Fano V. Manejo de niños con Raquitismo Hipofosfatémico Familiar. Buenos Aires: Hospital de Pediatría Garrahan; 2017. [Consulta: 31 de enero de 2025]. Disponible en: https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/GAP_2017_-_MANEJO_RAQUITISMO.pdf
10. Cavalcanti DP, Fano V, Mellado C, Lacarrubba-Flores MDJ, Silveira C, Silveira KC, et al. Skeletal dysplasias in Latin America. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184(4):986-95.
11. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384(9946):857-68.
12. Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Ismail LC, Kennedy SH, et al. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet*. 2016;387(10021):844–5.
13. Savarirayan R, Irelanda P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WA, et al. Declaración de consenso internacional sobre el diagnóstico, el tratamiento multidisciplinario y el cuidado permanente de las personas con acondroplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(3):173-89.
14. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1.
15. del Pino M, Fano V, Lejarraga H. Growth references for height, weight, and head circumference for Argentine children with achondroplasia. *Eur J Pediatr.* 2011;170(4):453-9.
16. Ramos Mejía R, Aza-Carmona M, Del Pino M, Heath KE, Fano V, Obregon MG. Clinical and radiologic evaluation of an individual with hypochondroplasia and a novel *FGFR3* mutation. *J Pediatr Genet.* 2020;9(1):48-52.
17. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet*. 2007;370(9582):162-72.
18. Shirley ED, Ain MC. Achondroplasia: manifestations and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009;17(4):231-41.
19. Binder G, Ranke MB, Martin DD. Auxology is a valuable instrument for the clinical diagnosis of SHOX haploinsufficiency in school-age children with unexplained short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4891-6.
20. Flechtner I, Lambot-Juhan K, Teissier R, Colmenares A, Baujat G, Beltrand J, et al. Unexpected high frequency of skeletal dysplasia in idiopathic short stature and small for gestational age patients. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(5):677-84.
21. del Pino M, Heinrich JJ, Lejarraga H. Crecimiento en acondroplasia, hipocondroplasia y raquitismo hipofosfatémico familiar. En: Lejarraga H (ed). Ensayos sobre crecimiento y desarrollo. Buenos Aires: Paidós; 2011:245-60.
22. del Pino M, Ramos Mejía R, Fano V. Leg length, sitting height, and body proportions references for achondroplasia: new tools for monitoring growth. *Am J Med Genet A*. 2018;176(4):896-906.
23. Fano V, Del Pino M, Obregon MG. Manejo de la acondroplasia. Buenos Aires: Hospital de Pediatría Garrahan; 2013. [Consulta: 22 d mayo de 2025]. Disponible en: https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/gap_historico/GAP-2013-Acondroplasia.pdf

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510663

Prevalence of low birth weight, short length, and body disproportion at birth in patients with skeletal dysplasias: A retrospective study

Silvana S. Chiaramonte[1], *Mariana del Pino*[1], *Virginia Fano*[1]

ABSTRACT

Introduction. Skeletal dysplasias are rare genetic disorders that affect bone and cartilage development, with a prevalence of 3.2 cases per 10,000 newborns in South America. Neonatal auxologic evaluation enables the early detection of these conditions, serving as a cost-effective and accessible tool for early intervention. This study aims to determine the prevalence of low birth weight, short body length, and body disproportion at birth in patients with a molecular diagnosis of achondroplasia (ACH), hypochondroplasia (HCH), *SHOX* gene alterations (SHOX), and familial hypophosphatemic rickets (FHR).

Population and methods. Retrospective descriptive study based on medical records of patients evaluated between 2002 and 2023 in a high-complexity pediatric hospital. Patients with skeletal dysplasia and complete anthropometric data at birth were included in the study. Weight, body length, and head circumference were analyzed, with the calculation of Z-scores according to the INTERGROWTH-21st standards and the head circumference/body length index using Argentine references.

Results. Of the 581 patients, 453 were included (ACH 62%, HCH 12%, SHOX 8%, FHR 18%); 31% of the neonates with ACH and 12% with HCH had body length < -2 SD. True macrocephaly (>2 SD) was observed in 47% (ACH) and 32% (HCH), and relative macrocephaly in 57% and 28%, respectively.

Conclusion. Low body length at birth was more frequent in achondroplasia and hypochondroplasia. Relative macrocephaly, also prevalent in these groups, highlights the value of the head circumference/body length index as a neonatal screening tool.

Keywords: *osteochondrodysplasias; auxology; newborn; achondroplasia.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10663.eng

To cite: Chiaramonte SS, del Pino M, Fano V. Prevalence of low birth weight, short length, and body disproportion at birth in patients with skeletal dysplasias: A retrospective study. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510663.

[1] *Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.*

Correspondence to *Silvana S. Chiaramonte: sschiaramonte@gmail.com*

Financing: *None.*

Conflict of interest: *None.*

Received: *2-7-2025*
Accepted: *5-22-2025*

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

INTRODUCTION

Skeletal dysplasias are a heterogeneous group of rare genetic diseases that affect bone and cartilage development, with a prevalence of approximately 3.2 per 10,000 newborns in South America.[1] The most recent classification comprises 771 entities, divided into 41 groups, which reflect their clinical and genetic complexity.[2]

Some of these conditions can be detected prenatally by suggestive ultrasonographic findings, such as shortness of long bones, polyhydramnios, macrocephaly, and a narrow thorax.[3] After birth, physical examination, anthropometry, and radiology are fundamental tools for their diagnostic approach. The introduction of molecular studies has enabled precision diagnosis when the clinical suspicion is well-founded.[4]

In the neonatal period, assessing weight, body length, and head circumference is crucial for categorizing the newborn as small, adequate, or large for gestational age. These measurements are relevant due to their correlation with neonatal morbidity and mortality, and they influence the decision-making of health professionals during the first days of life. However, a detailed auxological evaluation should also include the measurement of vertex-buttock length and the calculation of body disproportion indices, such as vertex-buttock/body length and head circumference/body length ratios. The presence of short limbs, defined as a vertex-buttock/body length ratio greater than +2 SD, and relative macrocephaly, defined as a head circumference/body length ratio greater than +2 SD, both according to Argentine national references, will guide the diagnostic suspicion of skeletal dysplasia.[5-7]

Within these entities, those corresponding to the most frequent consultations in specialized centers include achondroplasia (ACH; *OMIM 100800*), hypochondroplasia (HCH; *OMIM 146000*), and *SHOX* gene alterations (SHOX; *OMIM 312865*), all characterized by short stature and body disproportion of variable severity, and detected at different times of life.[8]

There are also metabolic conditions, such as X-linked dominant hypophosphatemic rickets (FHR; *OMIM 307800*), which share skeletal features with these dysplasias.[9]

Knowing the prevalence of anthropometric alterations at birth in these rare conditions contributes to their early detection, facilitates a timely diagnosis, and enables adequate clinical follow-up from birth.

In the multidisciplinary clinics of skeletal dysplasias of the Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, around 2,000 children from all over Argentina and countries of the region have been evaluated with a registry of more than 20 years, which includes 517 children diagnosed with ACH, 80 with HCH, 67 with SHOX and 135 with FHR, among others.[10]

This work aims to establish the prevalence of low body weight and/or body length and body disproportion at birth according to the head circumference/body length index in patients with a molecular diagnosis of ACH, HCH, SHOX, and FHR in a population of patients under follow-up in the interdisciplinary skeletal dysplasia clinics of a referral hospital.

POPULATION AND METHODS

An observational, analytical, and retrospective study was carried out. We collected anthropometric data from the medical records of children with accurate diagnoses of ACH, HCH, SHOX, and FHR who were under follow-up in the interdisciplinary skeletal dysplasia clinics at the Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan between 2002 and 2023.

Inclusion criteria: Children of both sexes with an accurate diagnosis of ACH, HCH, SHOX, and FHR were included, provided they had anthropometric data recorded at birth (weight, body length, head circumference, and gestational age) in their medical records or health booklet.

The Z-score was calculated based on gestational age and sex according to the INTERGROWTH-21st standards.[11,12] The head circumference/body length index and its standard deviation (SD) were calculated based on Argentinean references.[7] The Z-score was calculated based on gestational age and sex.

Sex and the presence or absence of a diagnosis of maternal skeletal dysplasia were also recorded.

Low body weight and low body length at birth were below -2 SD for age and sex.

Macrocephaly was defined when the head circumference at birth was greater than +2 SD for age, according to INTERGROWTH-21st standards. On the other hand, the relative macrocephaly corresponded to the head circumference/body length index above +2 SD, according to Argentine national references.

Statistical analysis

Descriptive statistics were performed, reporting the mean and standard deviation, median, and

interquartile range, as appropriate, according to the data distribution.

The data for each group were plotted on the INTERGROWTH-21st standards for weight, body length, and head circumference in both sexes, as well as the head circumference/body length index in the Argentine references.

The size at birth of the children was analyzed comparatively according to the presence or absence of maternal involvement.

A one-sample t-test was used to assess whether the mean values of each anthropometric measure (weight, height, and head circumference) differed significantly between each group of patients with skeletal dysplasia and the general population.

The protocol was approved by the Ethics and Research of the Institution under N.° 1578, on January 30, 2024. This work did not receive external funding.

RESULTS

Of 581 patients with a molecular diagnosis of skeletal dysplasia during the study period, 453 patients with complete anthropometric data at birth were included. The distribution by diagnosis was as follows: ACH, 62% (n = 280); HCH, 12% (n = 56); SHOX, 8% (n = 36); and FHR, 18% (n = 81). The median gestational age at birth was 38 weeks (range, 28-41 weeks) (*Table 1*).

The anthropometric analysis revealed that most newborns presented a birth weight within the normal range. However, a small percentage presented a weight of less than -2 SD compared to the general population (*Figure 1*), with the following values: ACH 1.42%, HCH 1.78%, SHOX 8.33%, and FHR 6.17%. The differences in mean weight between each group and the general population were not statistically significant (*Table 2*).

Regarding body length, significant differences were observed in the groups studied. All the groups studied presented a body length shorter than the general population, with an average of 45.54 cm (-1.43 SD; p <0.0001), 47.48 cm (-0.67 SD; p = 0.0031); 45.56 cm (-1.03 SD; p = 0.003) and 48.78 cm (-0.51 SD; p = 0.023) for ACH, HCH, SHOX and FHR, respectively (*Table 3, Figure 1*). In percentage terms, 31% of children with ACH and 12% with HCH had short stature at birth (< -2 SD).

Head circumference was significantly larger in children with ACH and HCH compared to baseline values. The mean in ACH was 36.23 cm (2.33 SD; p <0.0001) and in HCH, 35.96 cm (1.87 SD; p <0.0001). In the SHOX and FHR groups, the values did not show significant differences concerning the general population (*Figure 1, Table 4*).

When analyzing the proportion of children with macrocephaly, 47% (132) of those with ACH and 32% (18) with HCH were found to have true macrocephaly. Fifty-seven percent (162) of the former and 28% (16) of the latter had relative macrocephaly.

We found no significant differences in birth size (weight, body length, and head circumference) between children of affected and unaffected mothers in any of the groups studied.

DISCUSSION

This study provides a characterization of neonatal anthropometry in a cohort of newborns with precision-diagnosed skeletal dysplasias, including ACH, HCH, SHOX, and FHR.

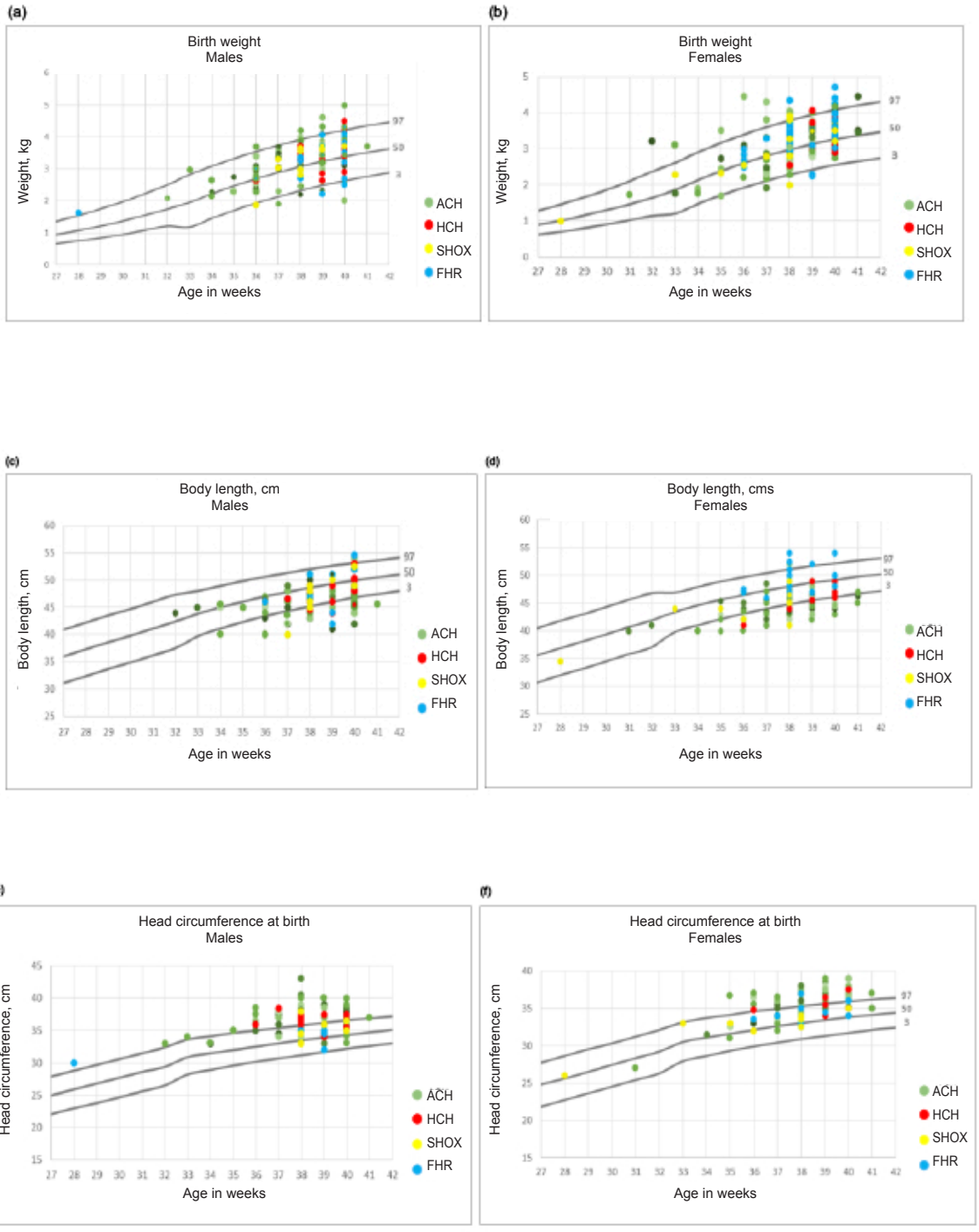
We found a high percentage of body length compromise and the presence of body disproportion secondary to relative and/or true macrocephaly, more frequent in ACH and HCH, belonging to the FGFR3 group (fibroblast growth factor receptor 3). These findings, which demonstrate the impact of skeletal conditions on neonatal anthropometry, highlight the importance of anthropometry as a key tool in early detection.

Achondroplasia and hypochondroplasia are caused by heterozygous variants in the *ACH* and *HCH* genes, which are part of the *FGFR3* gene group (*OMIM 134934*). Both are characterized auxologically by disproportionate short stature, although of variable severity; achondroplasia is the most common form and affects more than 360,000 people worldwide.[13-15] Hypochondroplasia, with a milder and more variable phenotype, can pose a diagnostic challenge in the first years of life. Although they have age-appropriate body length and head circumference at birth, a thorough auxologic evaluation reveals, in most cases, the presence of relative macrocephaly and body disproportion.[16]

The findings of our study indicate an increased prevalence of compromised body length at birth, with rates of 31% in ACH and 12% in HCH. These results are compatible with previous studies reporting reduced length at birth in individuals with ACH and HCH.[17,18]

The relatively elevated head circumference observed in 47% of neonates with ACH and 32% with HCH is consistent with the existing literature,

Figure 1. Curves of weight, body length, and head circumference at birth in males and females with skeletal dysplasias compared to the general population



In green, color patients with achondroplasia (ACH), red for hypochondroplasia (HCH), yellow for SHOX *gene alterations (SHOX), and light blue for X-linked dominant hypophosphatemic rickets (FHR).*
n = 453 (ACH: 280; HCH: 56; SHOX: 36; FHR: 81).
a, b: weight in kg; c, d: body length in cm; e, f: head circumference in cm.

Table 1. Characteristics of the sample according to diagnosis, sex, gestational age and presence of maternal diagnosis of skeletal dysplasia

Diagnosis	Patients (N)	Sex (F/M)	Gestational age (weeks) median and min/max ranges	Maternal diagnosis of skeletal dysplasia n (%)
Achondroplasia	280	142/138	38 (31-41)	16 (5.7)
Hypochondroplasia	56	5/31	39 (36-41)	7 (12.5)
SHOX gene disorder	36	17/19	38 (28-40)	21 (58.3
Hypophosphatemic rickets linked to dominant X	81	55/26	38 (28-41)	15 (18.5)
Total	**453**	**239/214**	**38 (28-41)**	**59 (13)**

F/M: female/male.

Table 2. Mean birth weight in patients with skeletal dysplasias

	Weight		
Diagnosis	**X (kg)**	**Z-score X (SD)**	**t-test**
ACH	3.217	0.47 (0,16)	NS
HCH	3.280	0.33 (0,15)	NS
SHOX	2.999	0.18 (0,17)	NS
FHR	3.206	0.62 (0,13)	NS

NS: not significant; SD: standard deviation.
ACH: achondroplasia, HCH: hypochondroplasia, SHOX: SHOX *gene disruption, FHR: X-linked dominant hypophosphatemic rickets.*

Table 3. Mean body length at birth in patients with skeletal dysplasias

	Body length		
Diagnosis	**X (kg)**	**Z-score X (SD)**	**t-test**
ACH	45.54	-1.43 (0.07)	$p = 0.0000$
HCH	47.48	-0.67 (0.23)	$p = 0.0031$
SHOX	45.56	-1.03 (0.24)	$p = 0.003$
FHR	48.78	-0.51 (0.21)	$p = 0.023$

ACH: achondroplasia; HCH: hypochondroplasia; SHOX: SHOX *gene disruption; FHR: hypochondroplasia-linked hypophosphatemic rickets; X dominant, SD: standard deviation.*

Table 4. Mean head circumference at birth in patients with skeletal dysplasias

	Head circumference		
Diagnosis	**X (kg)**	**Z-score X (SD)**	**t-test**
ACH	36.23	2.33 (0.10)	$p = 0.0000$
HCH	35.96	1.87 (0.20)	$p = 0.0000$
SHOX	33.75	0.73 (0.31)	NS
FHR	34.17	0.88 (0,19)	NS

NS: not significant; SD: standard deviation.
ACH: achondroplasia, HCH: hypochondroplasia, SHOX: SHOX *gene disruption, FHR: X-linked dominant hypophosphatemic rickets.*

which describes macrocephaly as a standard feature in these dysplasias. Macrocephaly is a valuable tool for selecting patients with HCH, even with subtle radiological signs. The introduction of the concept of "relative macrocephaly" may be a helpful tool for the early detection of skeletal dysplasias in the neonatal period.

SHOX gene alterations and X-linked dominant hypophosphatemic rickets pose diagnostic challenges in the newborn, particularly in the absence of a clear family

history. During childhood and adolescence, *SHOX* haploinsufficiency manifests with typical patterns of body disproportion and Madelung deformity.[19] X-linked dominant hypophosphatemic rickets is usually diagnosed after the second year of life due to lower limb axis disturbances and growth retardation. Affected children are born with normal body weight and length.[9]

As described in our work, neonates with FHR and *SHOX* gene deficiency did not exhibit an increased prevalence of low birth length. Therefore, a normal body length for gestational age does not exclude the diagnosis of skeletal dysplasia.

The lack of complete auxologic evaluation in the newborn could mean an underdiagnosis of skeletal dysplasias as a cause of fetal growth restriction and idiopathic short stature, as our findings show. In a previous study, the prevalence of skeletal dysplasias, such as those associated with FHR and *SHOX* gene alterations, was found to be 20% in children with a diagnosis of idiopathic short stature.[20] On the other hand, the vertex-buttock/body length ratio would provide more information about body proportions; however, it is not a common practice to measure the vertex-buttock length in the neonatal period.

The proportion of neonates weighing less than -2 SD was low in all groups studied, suggesting that birth weight may not be a sensitive indicator for detecting skeletal dysplasias. This finding is consistent with previous studies, indicating that birth weight in neonates with the conditions assessed in this study is usually within normal ranges.[21]

A notable limitation of our study is the lack of complete anthropometric data in 22% of the patients, which highlights the importance of systematically performing and recording neonatal anthropometry in the family health booklet. Additionally, we are unsure whether anthropometric measurements at birth were conducted according to established standards, which could impact the interpretation of growth data. This reinforces the need to promote strategies that ensure the application of uniform protocols already existing in neonatal evaluation, which allows an early approach to these patients.[22,23]

CONCLUSION

The prevalence of low body length at birth varied according to diagnosis, being more frequent in ACH and HCH. Relative macrocephaly was identified in a high percentage of patients with ACH and HCH, highlighting the usefulness of the head circumference/body length index as a tool for the neonatal detection of skeletal dysplasias. These findings underscore the importance of perinatal auxology as a practical, straightforward, and cost-effective tool for enhancing the early detection of these conditions. ■

REFERENCES

1. Barbosa-Buck CO, Orioli IM, Da Graça Dutra M, López-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(5):1038-45.
2. Unger S, Ferreira C, Mortier G, Ali H, Bertola D, Calder A, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A*. 2023;191(5):1164-209.
3. Schramm T, Gloning K, Minderer S, Daumer-Haas C, Hortnagel K, Nerlich A, et al. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(2):160-70.
4. Langston SJ, Krakow D, Chu A. Revisiting skeletal dysplasias in the newborn. *Neoreviews*. 2021;22(4):e216-29.
5. Orden AB, Del Pino M. Proporciones corporales. En: Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo, Sociedad Argentina de Pediatría. *Guía para la evaluación del crecimiento físico*. Buenos Aires: SAP; 2021:143-51.
6. Saunders CL, Lejarraga H, Del Pino M. Assessment of head size adjusted for height: An anthropometric tool for clinical use based on Argentinian data. *Ann Hum Biol*. 2006;33(4):415-23.
7. del Pino M, Orden AB, Arenas MA, Fano V. Referencias argentinas para la evaluación de proporciones corporales desde el nacimiento hasta los 17 años. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(3):234-40.
8. Spranger JW, Brill PW, Nishimura G, Superti-Furga A, Unger S. *Bone dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2012.
9. Del Pino M, Viterbo G, Fano V. Manejo de niños con Raquitismo Hipofosfatémico Familiar. Buenos Aires: Hospital de Pediatría Garrahan; 2017. [Accessed on: January 31, 2025]. Available at: https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/GAP_2017_-_MANEJO_RAQUITISMO.pdf
10. Cavalcanti DP, Fano V, Mellado C, Lacarrubba-Flores MDJ, Silveira C, Silveira KC, et al. Skeletal dysplasias in Latin America. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020;184(4):986-95.
11. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014;384(9946):857-68.
12. Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Ismail LC, Kennedy SH, et al. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet*. 2016;387(10021):844–5.
13. Savarirayan R, Irelanda P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WA, et al. Declaración de consenso internacional sobre el diagnóstico, el tratamiento multidisciplinario y el cuidado permanente de las personas con acondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(3):173-89.
14. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):1.

15. del Pino M, Fano V, Lejarraga H. Growth references for height, weight, and head circumference for Argentine children with achondroplasia. *Eur J Pediatr*. 2011;170(4):453-9.
16. Ramos Mejía R, Aza-Carmona M, Del Pino M, Heath KE, Fano V, Obregon MG. Clinical and radiologic evaluation of an individual with hypochondroplasia and a novel FGFR3 mutation. *J Pediatr Genet*. 2020;9(1):48-52.
17. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet*. 2007;370(9582):162-72.
18. Shirley ED, Ain MC. Achondroplasia: manifestations and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009;17(4):231-41.
19. Binder G, Ranke MB, Martin DD. Auxology is a valuable instrument for the clinical diagnosis of SHOX haploinsufficiency in school-age children with unexplained short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4891-6.
20. Flechtner I, Lambot-Juhan K, Teissier R, Colmenares A, Baujat G, Beltrand J, et al. Unexpected high frequency of skeletal dysplasia in idiopathic short stature and small for gestational age patients. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(5):677-84.
21. del Pino M, Heinrich JJ, Lejarraga H. Crecimiento en acondroplasia, hipocondroplasia y raquitismo hipofosfatémico familiar. En: Lejarraga H (ed). Ensayos sobre crecimiento y desarrollo. Buenos Aires: Paidós; 2011:245-60.
22. del Pino M, Ramos Mejía R, Fano V. Leg length, sitting height, and body proportions references for achondroplasia: new tools for monitoring growth. *Am J Med Genet A*. 2018;176(4):896-906.
23. Fano V, Del Pino M, Obregon MG. Manejo de la acondroplasia. Buenos Aires: Hospital de Pediatría Garrahan; 2013. [Accessed on: May 22, 2025]. Available at: https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/gap_historico/GAP-2013-Acondroplasia.pdf

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510741

Evaluación de la efectividad de la vacuna contra el virus sincicial respiratorio en menores de 6 meses en Córdoba, Argentina

Graciela F. Scruzzi[1], Carlos G. Franchini[1], Ana C. Giorgetti[1], Lautaro Fonseca Ingüe[1], Daiana D. Sarmiento[1], Sandra M. Belfiore[1], Ana P. Willington[1], Fernando Canna[1,2], María E. Vittori[1], Sonia Nieva[1], Gustavo J. Klein[1]

RESUMEN

Introducción. La vacuna contra el virus sincicial respiratorio (VSR), recientemente aprobada, se aplica a gestantes y confiere inmunidad a sus bebés; sin embargo, la evaluación de su efectividad resulta limitada.

Objetivo. Evaluar la efectividad de la vacuna contra hospitalización por VSR en niños menores de 6 meses durante la campaña de vacunación en gestantes.

Población y métodos. Estudio casos y controles, anidado en una cohorte de recién nacidos cuyas madres tuvieron indicación de vacunación contra VSR en Córdoba, Argentina. Se incluyeron 180 casos con laboratorio positivo para VSR y 1069 controles asintomáticos que asistieron a control de rutina. Se realizaron modelos de regresión logística múltiple considerando como variable respuesta primaria la presencia de VSR, ajustados por edad materna, edad gestacional y peso al nacer, vacuna antigripal materna, nivel de instrucción materna y parto múltiple. Se calculó la efectividad vacunal, mediante la fórmula EV = (1 - OR) × 100.

Resultados. La vacuna contra el VSR disminuye la chance de enfermar por VSR un 74,0 % (OR = 0,26; IC = 0,17-0,39); la vacuna antigripal, un 70 % (OR = 0,30; IC = 0,21-0,43). Por cada semana cumplida de edad gestacional, la protección contra la enfermedad se incrementa un 10 % (OR = 0,90; IC = 0,81-0,99).

Conclusión. La vacuna implementada es efectiva contra la hospitalización por VSR en niños menores de 6 meses, quienes conforman la población más vulnerable, y podría constituirse en un importante insumo para el descenso de la morbimortalidad por VSR.

Palabras clave: *vacunas contra virus sincicial respiratorio; efectividad; salud infantil; vacunas de subunidad.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10741
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10741.eng

Cómo citar: Scruzzi GF, Franchini CG, Giorgetti AC, Fonseca Ingüe L, Sarmiento DD, Belfiore SM, et al. Evaluación de la efectividad de la vacuna contra el virus sincicial respiratorio en menores de 6 meses en Córdoba, Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510741.

[1] Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, Argentina; [2] Laboratorio Central de la Provincia de Córdoba, Argentina.

Correspondencia para *Graciela F. Scruzzi: grafscruzzi@gmail.com*

Financiamiento*: Ninguno.*

Conflicto de intereses: *Ninguno que declarar.*

Recibido*: 6-5-2025*
Aceptado*: 7-7-2025*

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

INTRODUCCIÓN

A nivel global, el virus sincicial respiratorio (VSR) es uno de los patógenos respiratorios humanos que más notificaciones ha registrado, especialmente en la era pospandémica. Afecta especialmente a adultos mayores y bebés, quienes tienen mayor riesgo de hospitalización y desenlaces fatales, los cuales se incrementan aún más en países de bajos ingresos.[1,2]

Durante la pandemia por SARS-CoV-2, se implementaron diversas medidas preventivas, durante el año 2020, para disminuir la morbimortalidad, las cuales afectaron la circulación de virus respiratorios, incluido el VSR. Posteriormente, en el período 2021 se evidenció un pico de incidencia atípico a la estacionalidad del virus previa a la pandemia.[3-5]

En la provincia de Córdoba, la vigilancia del VSR se realiza de manera universal agrupada a través del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud (SNVS) y muestra una dinámica epidemiológica estacional, con un promedio de 960 casos anuales y un pico en la incidencia entre las semanas epidemiológicas 22 a 26, con excepción de los años pandémicos (2020-2021). Acorde a lo reportado por la literatura, en el año 2021, el pico de casos de VSR se registró tardíamente (en la semana epidemiológica 31), con un incremento del 85 % respecto a la semana anterior. Asimismo, la tasa de incidencia acumulada de VSR en menores de 6 meses, previo a la pandemia por SARS-CoV-2, se encontraba en torno a 20 casos por cada 1000 nacidos vivos, mientras que pospandemia las tasas se incrementaron hasta alcanzar los 33 casos por cada 1000 nacidos vivos en el año 2023.[6]

Con respecto a la epidemiología del virus, el riesgo de enfermedad grave por VSR está asociado a ciertas características clínicas del paciente como la edad menor a 3 meses, genética, antecedente de prematuridad y/o asma en la familia, hacinamiento, nivel socioeconómico bajo, exposición a pares y al patógeno, siendo esta última más predecible por los patrones estacionales alrededor del mundo, debido a que la actividad del virus aumenta durante el invierno.[7-13]

La incorporación reciente de anticuerpos monoclonales y vacunas ha cambiado las medidas de prevención del VSR. En mayo de 2023, la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) aprobó la vacuna Abrysbo® para uso en adultos mayores y posteriormente aprobó su aplicación en gestantes durante el tercer trimestre de gestación, específicamente entre las semanas 32 y 36. En Argentina, la disposición 7397 de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) autorizó la comercialización en el país.[14]

La vacuna incorpora una plataforma de subunidades virales que incluyen componentes o antígenos estimulantes del sistema inmunológico que mostraron inducción de anticuerpos neutralizantes y migración transplacentaria eficiente de estos anticuerpos al feto. En los ensayos clínicos de fase III, la vacunación materna redujo eficazmente el riesgo de infecciones agudas del tracto respiratorio inferior (IRAB) y protegió a los bebés de la infección por VSR durante los primeros 6 meses de vida, en comparación con el grupo placebo.[2,15,16] Además, demostró ser una estrategia costo-efectiva,[17] teniendo en cuenta que el costo estimado de atención médica por VSR en Argentina fue superior a USD 25 millones anuales en niños menores de 5 años.[18]

Los resultados de la primera campaña de vacunación contra el VSR en Argentina, según datos de la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, indican que las coberturas de vacunación contra el VSR en gestantes rondaron el 62 %, en tanto que la provincia de Córdoba presenta una cobertura del 62,94 %.[19]

A partir de lo expuesto y de la escasa evidencia disponible hasta el momento con respecto a la efectividad de la incorporación de esta estrategia de inmunización a nivel local y mundial, el objetivo de este trabajo fue evaluar la efectividad de la vacuna contra la hospitalización por VSR en el marco de la campaña de vacunación en la provincia de Córdoba, Argentina, en el año 2024.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de casos y controles anidado en una cohorte de recién nacidos en la provincia de Córdoba, Argentina. La cohorte fuente incluyó a todos los niños nacidos entre el 31 de marzo y el 31 de octubre de 2024, período compatible con la campaña de vacunación contra VSR implementada entre marzo y agosto de 2024. La exposición (vacunación materna entre las semanas 32 y 36 de gestación) fue determinada a partir del registro nominal de vacunación. Se consideraron casos (N = 180) a aquellas

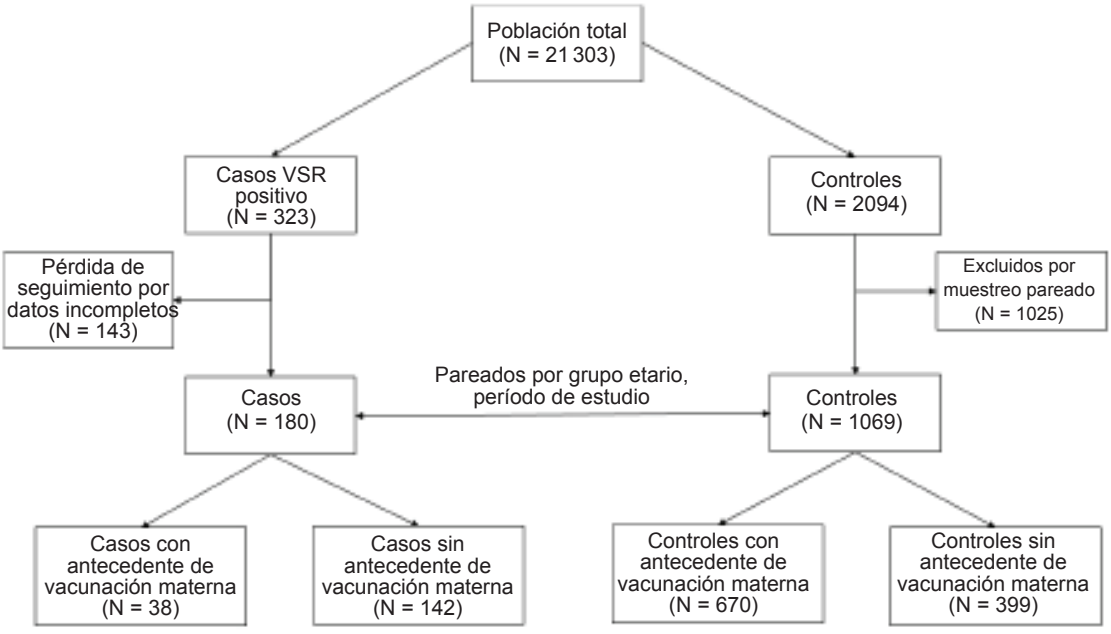
personas con prueba de laboratorio positiva para VSR (por reacción en cadena de la polimerasa, test de inmunofluorescencia directa para VSR o prueba rápida para VSR) que fueron notificados como internados o fallecidos por VSR con prueba de laboratorio positiva en el SNVS. Los casos fueron pareados según edad al momento de la consulta con controles asintomáticos que nacieron en el mismo período de tiempo, y que asistieron a control de rutina del niño (N = 1069), que no tuvieran prueba realizada de VSR (positiva ni negativa) en todo el período de estudio, ni hubieran consultado por síntomas respiratorios. Fueron excluidos del estudio aquellos niños que nacieron con menos de 32 semanas de gestación o menos de 1500 gramos. En la *Figura 1* se presenta el flujograma de selección de la población bajo estudio.

Se identificó en los sujetos estudiados la vacunación materna contra el VSR durante la gestación (al menos 14 días antes del nacimiento), asistencia médica ambulatoria, internación y fallecimiento, edad al momento de la consulta o diagnóstico, peso al nacer y edad gestacional al nacer. Además, se identificaron variables relacionadas con la madre, tales como edad al momento del parto, vacunación antigripal durante la gestación, nivel de instrucción y parto múltiple.

La recolección de la información se realizó a través de fuentes secundarias: el Registro Civil de la provincia para identificar los nacimientos y los datos maternos, el Sistema Integral para la Gestión de Información en Salud (SIGIPSA) para identificar la población vacunada, el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud (SNVS) para identificar a los casos y el Sistema Informático en Salud de la provincia (SISalud-historia clínica digital) para seleccionar a los controles.

Se describieron las variables estudiadas y se realizó un análisis exploratorio para identificar asociaciones. La comparación de proporciones entre casos y controles se efectuó mediante la prueba de diferencia de proporciones, complementado con tablas de contingencia y la prueba de chi-cuadrado para verificar la independencia de variables. La prueba de Mantel-Haenszel permitió evaluar asociaciones condicionales en presencia de una tercera variable. Se construyeron modelos de regresión logística múltiple para determinar la asociación de covariables con la presencia de VSR (*end point* primario) y la mortalidad por VSR (*end point* secundario), ajustados por factores como edad materna, gestacional, peso al nacer, dosis previa de vacuna antigripal, nivel de instrucción materna y parto múltiple. La efectividad vacunal se calculó

Figura 1. Proceso de selección de casos y controles en la población bajo estudio (N = 1249)



con la fórmula EV = (1 - OR) × 100. Se utilizó el *software* Stata 17.0 con un nivel de confianza del 95 %.

El presente estudio ha sido evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Ética de las Investigaciones en Salud (CIEIS) del Niño y del Adulto bajo el Acta N.º 9 con fecha 14 de abril de 2025.

RESULTADOS

Entre marzo y octubre de 2024, en la provincia se incluyeron 180 casos y 1069 controles. No se registraron fallecimientos en el período estudiado. La *Tabla 1* muestra las principales características de los casos y controles. En 38 (21,1 %) de los casos y 670 (62,9 %) de los controles, se registró aplicación de la vacuna contra VSR al menos 14 días antes del parto (p <0,01).

No hubo diferencias en la edad materna, edad al momento de la consulta, sexo al nacer, nivel de instrucción materna y presencia de parto múltiple entre los casos y los controles. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de VSR y la edad gestacional al nacer, peso al nacer y vacunación contra VSR y antigripal materna. Los casos se caracterizaron por ser prematuros, tener bajo peso al nacer, no estar vacunados contra el VSR ni contra la gripe.

El cálculo de los OR crudos evidenció que la chance de enfermar fue mayor entre quienes tuvieron bajo peso al nacer (OR = 2,48; IC = 1,48-4,06) o prematuridad (OR = 2,61; IC = 1,60-4,15).

Tabla 1. Variables asociadas a la madre y al recién nacido. Período marzo-octubre de 2024. Provincia de Córdoba. N = 1249

Variables		Casos N = 180 (%)	Controles N = 1069 (%)	*p-valor**
Edad gestacional				
	<37 semanas	31 (17,2)	79 (7,4)	*<0,01*
	37 a 41 semanas	149 (82,8)	990 (92,6)	
Edad materna				
	<20 años	30 (16,7)	145 (13,6)	
	20 a 35 años	139 (77,2)	814 (76,2)	0,145
	>35 años	11 (6,1)	110 (10,3)	
Vacunación contra el VSR				
	No	142 (78,9)	399 (37,3)	*<0,01*
	Sí	38 (21,1)	670 (62,7)	
Edad al momento de la consulta				
	< 60 días	112 (62,2)	662 (61,9)	
	60-119 días	62 (34,4)	375 (35,1)	0,962
	>120 días	6 (3,3)	32 (3,0)	
Sexo al nacer				
	Femenino	80 (44,4)	546 (51,1)	0,266
	Masculino	100 (55,6)	523 (48,9)	
Peso al nacer				
	1500 a 2499 g	27 (15,0)	71 (6,6)	*<0,01*
	>2500 g	153 (85,0)	998 (93,4)	
Vacunación antigripal materna				
	No	123 (68,3)	312 (29,2)	*<0,01*
	Sí	57 (31,7)	757 (70,8)	
Nivel de instrucción materna				
	No asistió o primario incompleto	3 (1,7)	5 (0,5)	
	Primario completo o secundario incompleto	97(54,2)	584 (54,6)	*0,191*
	Secundario completo o superior	68 (38,0)	433 (40,5)	
	Superior completo	11 (6,1)	47 (4,4)	
Parto múltiple				
	No	176 (97,8)	1045 (97,8)	0,985
	Sí	4 (2,2)	24 (2,2)	

** Considerando estadísticamente significativo a un p-valor menor a 0,05.*

VSR: virus sincicial respiratorio.

Por el contrario, la chance de enfermar disminuyó en los niños cuyas madres habían recibido vacuna contra VSR (OR = 0,16; IC = 0,11-0,23) o antigripal (OR = 0,19; IC = 0,13-0,27).

Los resultados del análisis multivariado (*Tabla 2*), ajustando por variables de interés, mostraron que la vacuna contra el VSR disminuye la chance de enfermar por VSR un 74,0 % (OR = 0,26; IC = 0,17-0,39); la vacuna antigripal, un 70 % (OR = 0,30; IC = 0,21-043). Por cada semana cumplida de edad gestacional, la protección contra la enfermedad se incrementa un 10 % (OR = 0,90; IC = 0,81-0,99). En el modelo ajustado, no se observaron diferencias en el bajo peso al nacer y la prematuridad entre los casos y controles, lo que podría estar demostrando el efecto protector de la vacuna, en particular para este grupo poblacional.

DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta que Argentina fue el primer país de América Latina en incorporar Abrysbo® al Calendario de Vacunación, resultó de interés indagar sobre la efectividad de la vacuna contra el VSR aplicada en mujeres gestantes entre marzo y octubre de 2024 en el marco de la campaña de vacunación en la provincia de Córdoba. La vacuna fue efectiva para prevenir las hospitalizaciones asociadas a VSR en niños menores de 6 meses durante la primera etapa de implementación de la campaña.

La edad al momento de la consulta fue pareada entre casos y controles para minimizar los sesgos, sin evidenciar asociación con la infección por VSR. No obstante, la mayoría de los casos tenían menos de 3 meses, lo que coincide con estudios que identifican a este grupo como el más susceptible a enfermedad grave y en el que la vacuna ha demostrado mayor eficacia en ensayos de fase III.[20] En cuanto al sexo al nacer, no se encontró relación entre casos y controles, sin embargo, la literatura reporta asociación entre el sexo masculino y la ocurrencia de enfermedades respiratorias, incluido el VSR.[21,22]

En el presente estudio, la edad gestacional al nacer se identificó como un factor significativamente asociado con la infección por VSR. Este hallazgo es compatible con estudios previos, que señalan que la prematuridad incrementa el riesgo tanto de infección respiratoria grave como de hospitalización por VSR, debido a la inmadurez inmunológica y pulmonar de los neonatos prematuros en comparación con aquellos nacidos a término.[23,24]

Si bien no se observaron diferencias significativas en la edad materna entre los casos y controles, estudios previos encontraron que tanto madres adolescentes como mayores de 35 años pueden tener un mayor riesgo de complicaciones perinatales, como el bajo peso al nacer, parto prematuro y pequeño para la edad gestacional (PEG), lo que afecta indirectamente la susceptibilidad a infecciones como el VSR.[25,26]

Aunque la mayoría de las variables abordadas en esta investigación son reconocidas como factores de riesgo frente a la infección por VSR, en nuestro estudio, el nivel de instrucción materna no se asoció a la infección por VSR.

Tabla 2. Estimación de los odd ratios, sus intervalos de confianza y *p*-valor para los factores condicionantes de enfermedad por VSR obtenidos del modelo de regresión logística en población bajo estudio. Período marzo-octubre 2024, provincia de Córdoba. N = 1249

Variables		OR	IC (95 %)	*p*-valor
Vacunación contra el VSR materna				
	No	Referencia	….	….
	Sí	0,26	0,17-0,39	*<0,01*
Edad gestacional al nacer				
	Semana cumplida	0,90	0,81-0,99	0,03
Vacunación antigripal materna				
	No	Referencia	….	….
	Sí	0,3	0,21-0,43	*<0,01*
Nivel de instrucción materna				
	Secundario completo o más	Referencia	….	….
	Secundario incompleto o menos	1,02	0,72-1,44	0,89

VSR: virus sincicial respiratorio; IC: intervalo de confianza.

Sin embargo, existe evidencia que posiciona el nivel educativo materno (y de los padres en general) como predictor de carga de enfermedad y hospitalización por VSR en lactantes y bebés prematuros.[27-29]

Diversos estudios demostraron que la vacunación antigripal permite ahorrar costos, aumentar los años de vida ajustados por calidad, mejorar los resultados maternos e infantiles y reducir la morbimortalidad a través de la protección contra enfermedades similares a la gripe durante los primeros años de vida,[30-33] lo cual coincide con el elevado nivel de protección contra el VSR hallado en niños nacidos de aquellas madres inmunizadas con la vacuna antigripal.

En la presente investigación, la efectividad global de la vacuna contra la hospitalización por VSR fue del 74 % (IC95%: 61-83), ajustada por las demás variables. Estos hallazgos son inéditos en la provincia, ya que hasta el momento no existen publicaciones sobre la efectividad de la vacuna en este contexto. Los resultados obtenidos son comparables con los de estudios previos. En ensayos clínicos de fase III, la eficacia para enfermedad grave fue del 81,8 % en los primeros 90 días, y se redujo a 69,4 % a los 180 días.[20] Un estudio en Buenos Aires reportó una efectividad del 78,6 % hasta los 3 meses de edad, que disminuyó al 71,3 % hasta los 6 meses.[34] Estos datos respaldan la solidez de nuestra investigación y la efectividad de la vacuna en población infantil en Argentina.

Una limitación del estudio fue no considerar variables que podrían influir en la aparición de la enfermedad, tales como la tenencia de obra social, la lactancia materna y la situación laboral de los progenitores. Estas variables no se encuentran disponibles en las fuentes de datos utilizadas, lo que podría afectar la estimación de la efectividad vacunal. Por otra parte, la utilización de controles asintomáticos en lugar de controles completamente negativos representa otra posible limitación, dado que algunos controles asintomáticos podrían haber estado expuestos al patógeno sin desarrollar síntomas; sin embargo, estudios previos en contextos similares han utilizado controles hospitalarios asintomáticos para evaluar la efectividad de vacunas, particularmente cuando se desea minimizar la probabilidad de coinfecciones o diagnósticos erróneos, sin encontrar diferencias significativas con controles negativos.[35]

Otra limitación fue la exclusión del 44 % de los casos positivos por falta de datos identificatorios. No obstante, se realizó un análisis de sensibilidad (resultados no mostrados) con las variables edad y fecha de inicio de síntomas, sin encontrar diferencias significativas entre los casos incluidos y excluidos, lo que sugiere una pérdida aleatoria que no comprometería la validez interna del estudio.

Asimismo, se implementaron diversas estrategias tanto en la fase metodológica como en el análisis de datos para reducir los posibles sesgos. La presencia de potenciales confusores y/o modificadores de efecto se controló mediante análisis estratificados, cálculo de OR crudos y ajustes mediante modelos estadísticos.

Este estudio de base poblacional, al estar anidado en una cohorte de nacidos vivos, permite minimizar sesgos de selección y garantizar una mejor representatividad de la población estudiada. Además, el sesgo de selección fue controlado al tomar como casos a todos los niños con pruebas positivas de VSR notificados en el sistema de vigilancia, lo que refuerza la validez de los hallazgos.

Este estudio es relevante por su impacto en diversos sectores, entre ellos, los laboratorios que desarrollan vacunas, organismos estatales y vacunatorios, y para la salud pública en general. Asimismo, dada la reciente implementación de la vacuna en gestantes y la escasa evidencia científica publicada hasta el momento, contribuye por su carácter innovador. Por último, debe destacarse su relevancia para las futuras generaciones dada la magnitud del impacto que tiene el VSR en los recién nacidos, aportando evidencia para la toma de decisiones en políticas de vacunación a nivel poblacional.

En conclusión, nuestros hallazgos confirman que la vacuna implementada es efectiva contra la hospitalización por VSR en niños menores de 6 meses, quienes conforman la población más vulnerable, y podría constituirse en un importante insumo para el descenso de la morbimortalidad por VSR. ■

REFERENCIAS

1. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10340):2047-64.
2. Agac A, Kolbe SM, Ludlow M, Osterhaus ADME, Meineke R, Rimmelzwaan GF. Host responses to respiratory syncytial virus infection. *Viruses*. 2023;15(10):1999.
3. Chuang YC, Lin KP, Wang LA, Yeh TK, Liu PY. The impact of the COVID-19 pandemic on respiratory syncytial

virus infection: A narrative review. *Infect Drug Resist*. 2023;16:661-75.
4. Bardsley M, Morbey RA, Hughes HE, Beck CR, Watson CH, Zhao H, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):56-66.
5. Hamid S, Winn A, Parikh R, Jones JM, McMorrow M, Prill MM, et al. Seasonality of respiratory syncytial virus - United States, 2017-2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(14):355-61.
6. Argentina. Ministerio de Salud. Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2023. Disponible en: https://sisa.msal.gov.ar/sisa/#sisa
7. Anticuerpos monoclonales. En Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Virus respiratorio sincitial en América Latina y el Caribe. *Revisión de la literatura y perspectiva regional Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. SLIPE*. 2024:39-40.
8. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet*. 1999;354(9181):847-52.
9. Simoes EA, Rieger CH. RSV Infection in developed and developing countries. *Infect Med.* 1999;(Suppl 16):(suppl G):S11-7.
10. Bauer G, Dussel V, Fariña D, Rodríguez S. Infección por virus sincitial respiratorio en poblaciones vulnerables: riesgo biológico contra riesgo social. *Arch Argent Pediatr.* 2007;103(3):198-204.
11. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(1):74-98.
12. Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, Tamerius J, Simonsen L, Miller MA, et al. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review. *PLoS One*. 2013;8(2):e54445.
13. Monto AS. Occurrence of respiratory virus: time, place and person. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(1 Suppl):S58-64.
14. Disposición N° 7397/2023. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Boletín Oficial de la República Argentina, Buenos Aires, Argentina, 8 de septiembre de 2023. [Consulta: 9 de junio de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/di-2023-7397-apn-anmatms.pdf
15. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Vaccine Types. Content last reviewed on July 1, 2019. Estados Unidos; National Institutes of Health; 2019. [Consulta: 9 de junio de 2025]. Disponible en: https://www.niaid.nih.gov/research/vaccine-types
16. Soni A, Kabra SK, Lodha R. Respiratory Syncytial Virus Infection: An Update. *Indian J Pediatr.* 2023;90(12):1245-53.
17. Guiñazú G, Dvorkin J, Mahmud S, Baral R, Pecenka C, Libster R, et al. Evaluation of the potential impact and cost-effectiveness of respiratory syncytial virus (RSV) prevention strategies for infants in Argentina. *Vaccine*. 2024;42(23):126234.
18. Dvorkin J, Sosa E, Vodicka E, Baral R, Sancilio A, Dueñas K, et al. Cost of illness due to respiratory syncytial virus acute lower respiratory tract infection among infants hospitalized in Argentina. *BMC Public Health*. 2024;24(1):427.
19. Del Valle Juarez M. Estrategia de vacunación contra VSR. Reunión de la Comisión Nacional de Inmunizaciones. Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2024. [Consulta: 10 de julio de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/03/vsr_conain_2282024.pdf
20. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões E, Pahud B, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1451-64.
21. Falagas ME, Mourtzoukou EG, Vardakas KZ. Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. *Respir Med*. 2007;101(9):1845-63.
22. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020416.
23. Wang X, Li Y, Shi T, Bont LJ, Chu HY, Zar HJ, et al. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data. *Lancet.* 2024;403(10433):1241-53.
24. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: A systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017;390(10098):946-58.
25. Delpisheh A, Brabin L, Attia E, Brabin BJ. Pregnancy late in life: a hospital-based study of birth outcomes. *J Womens Health (Larchmt).* 2008;17(6):965-70.
26. Todhunter L, Hogan-Roy M, Pressman EK. Complications of Pregnancy in Adolescents. *Semin Reprod Med.* 2022;40(1-02):98-106.
27. Gurgel RQ, Bezerra PGM, Duarte MDCMB, Moura AÁ, Souza EL, Silva LSDS, et al. Relative frequency, Possible Risk Factors, Viral Codetection Rates, and Seasonality of Respiratory Syncytial Virus Among Children With Lower Respiratory Tract Infection in Northeastern Brazil. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(15):e3090.
28. Koivisto KM, Nieminen T, Hermunen T, Rantanen M, Saxén H, Madanat-Harjuoja L. Parental Socioeconomic Status and an Infant's Risk of Hospital Admission for Respiratory Syncytial Virus. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024;13(11):568-75.
29. Straňák Z, Saliba E, Kosma P, Posfay-Barbe K, Yunis K, Farstad T, et al. Predictors of RSV LRTI Hospitalization in Infants Born at 33 to 35 Weeks Gestational Age: A Large Multinational Study (PONI). *PLoS One*. 2016;11(6):e0157446.
30. Chaiken SR, Hersh AR, Zimmermann MS, Ameel BM, Layoun VR, Caughey AB. Cost Effectiveness of influenza vaccination during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):5244-52.
31. Cinicola B, Conti MG, Terrin G, Sgrulletti M, Elfeky R, Carsetti R, et al. The Protective Role of Maternal Immunization in Early Life. *Front Pediatr.* 2021;9:638871.
32. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LAB, Ifrim DC, Saeed S, et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(43):17537-42.
33. Albrecht M, Pagenkemper M, Wiessner C, Spohn M, Lütgehetmann M, Jacobsen H, et al. Infant immunity against viral infections is advanced by the placenta-dependent vertical transfer of maternal antibodies. *Vaccine.* 2022;40(11):1563-71.
34. Pérez Marc G, Vizzotti C, Fell DB, Di Nunzio L, Olszevicki S, Mankiewicz SW, et al. Real-world effectiveness of RSVpreF vaccination during pregnancy against RSV-associated lower respiratory tract disease leading to hospitalisation in

infants during the 2024 RSV season in Argentina (BERNI study): a multicentre, retrospective, test-negative, case-control study. *Lancet Infect Dis*. Published online 2025; May 5:S1473-3099(25)00156-2.

35. Araki K, Hara M, Shimanoe C, Nishida Y, Matsuo M, Tanaka K. Case-Control Study of Rotavirus Vaccine Effectiveness Compared to Test-Negative Controls or Hospital Controls. *J Epidemiol.* 2019;29(8):282-7.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510741

Evaluation of the effectiveness of the respiratory syncytial virus vaccine in children under 6 months of age in Córdoba, Argentina

Graciela F. Scruzzi[1], Carlos G. Franchini[1], Ana C. Giorgetti[1], Lautaro Fonseca Ingüe[1], Daiana D. Sarmiento[1], Sandra M. Belfiore[1], Ana P. Willington[1], Fernando Canna[1,2], María E. Vittori[1], Sonia Nieva[1], Gustavo J. Klein[1]

ABSTRACT

Introduction. The recently approved vaccine against respiratory syncytial virus (RSV) is administered to pregnant women and confers immunity to their babies; however, the evaluation of its effectiveness is limited.

Objective. To evaluate the effectiveness of the vaccine against hospitalization due to RSV in children under 6 months of age during the vaccination campaign for pregnant women.

Population and methods. Case-control study nested in a cohort of newborns whose mothers were indicated for RSV vaccination in Córdoba, Argentina. We included 180 cases with positive laboratory results for RSV and 1,069 asymptomatic controls who attended routine check-ups. Multiple logistic regression models were performed considering the presence of RSV as the primary response variable, adjusted for maternal age, gestational age, birth weight, maternal influenza vaccination, maternal education level, and multiple births. Vaccine effectiveness was calculated using the formula EV = (1 - OR) × 100.

Results. The RSV vaccine reduces the likelihood of becoming ill with RSV by 74.0% (OR: 0.26; CI: 0.17-0.39); the influenza vaccine reduces it by 70% (OR: 0.30; CI: 0.21-0.43). For each completed week of gestational age, protection against the disease increases by 10% (OR: 0.90; CI: 0.81-0.99).

Conclusion. The vaccine is effective against hospitalization due to RSV in children under 6 months of age, who are the most vulnerable population, and could be an essential tool for reducing morbidity and mortality due to RSV.

Keywords: *respiratory syncytial virus vaccines; effectiveness; child health; subunit vaccines.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10741.eng

To cite: Scruzzi GF, Franchini CG, Giorgetti AC, Fonseca Ingüe L, Sarmiento DD, Belfiore SM, et al. Evaluation of the effectiveness of the respiratory syncytial virus vaccine in children under 6 months of age in Córdoba, Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510741.

[1] Ministry of Health of the Province of Córdoba, Argentina; [2] Central Laboratory of the Province of Córdoba, Argentina.

Correspondence to *Graciela F. Scruzzi: grafscruzzi@gmail.com*

Funding*: None.*

Conflict of interest*: None.*

Received*: 5-6-2025*
Accepted*: 7-7-2025*

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

INTRODUCTION

Globally, respiratory syncytial virus (RSV) is one of the most reported human respiratory pathogens, especially in the post-pandemic era. It particularly affects older adults and infants, who are at higher risk of hospitalization and fatal outcomes, which are even higher in low-income countries.[1,2]

During the SARS-CoV-2 pandemic, various preventive measures were implemented to reduce morbidity and mortality, which affected the circulation of respiratory viruses, including RSV, during 2020. Subsequently, in 2021, there was an atypical peak in incidence compared to the seasonality of the virus prior to the pandemic.[3-5]

In the province of Córdoba, RSV surveillance is carried out universally through the National Health Surveillance System (SNVS, by its Spanish acronym). It shows a seasonal epidemiological pattern, with an average of 960 cases per year and a peak incidence between epidemiological weeks 22 and 26, except for pandemic years (2020-2021). According to the literature, in 2021, the peak of VSR cases was recorded late (in epidemiological week 31), with an 85% increase compared to the previous week. Likewise, the cumulative incidence rate of RSV in children under 6 months of age before the SARS-CoV-2 pandemic was around 20 cases per 1000 live births, while post-pandemic rates increased to 33 cases per 1000 live births in 2023.

About the epidemiology of the virus, the risk of severe illness from RSV is associated with specific clinical characteristics of the patient, such as age younger than 3 months, genetics, history of prematurity and/or asthma in the family, overcrowding, low socioeconomic status, exposure to peers and the pathogen, the latter being more predictable due to seasonal patterns around the world, as virus activity increases during the winter.[7-13]

The recent introduction of monoclonal antibodies and vaccines has changed RSV prevention measures. In May 2023, the US Food and Drug Administration (FDA) approved the Abrysbo™ vaccine for use in older adults. Subsequently, it approved its use in pregnant women during the third trimester of pregnancy, specifically between weeks 32 and 36. In Argentina, the Disposition No. 7397 of the ANMAT (National Administration of Medicines, Food, and Medical Technology) authorized its marketing in the country.[14]

The vaccine incorporates a viral subunit platform that includes immune system-stimulating components or antigens that have been shown to induce neutralizing antibodies and efficient transplacental migration of these antibodies to the fetus. In phase III clinical trials, maternal vaccination effectively reduced the risk of acute lower respiratory tract infections (ALRI) and protected infants from RSV infection during the first 6 months of life, compared to the placebo group.[2,15,16] In addition, it proved to be a cost-effective strategy,[17] considering that the estimated cost of medical care for RSV in Argentina was more than USD 25 million per year in children under 5 years of age.[18]

The results of the first RSV vaccination campaign in Argentina, according to data from the Directorate for the Control of Immunopreventable Diseases, indicate that RSV vaccination coverage among pregnant women was around 62%. In comparison, the province of Córdoba had coverage of 62.94%.[19]

Based on the above and the limited evidence available to date regarding the effectiveness of incorporating this immunization strategy at the local and global levels, the objective of this study was to evaluate the effectiveness of the vaccine against hospitalization due to RSV in the context of the vaccination campaign in the province of Córdoba, Argentina, in 2024.

POPULATION AND METHODS

A retrospective case-control study was conducted in a cohort of newborns in the province of Córdoba, Argentina. The source cohort included all children born between March 31 and October 31, 2024, a period consistent with the RSV vaccination campaign implemented between March and August 2024. Exposure (maternal vaccination between 32 and 36 weeks of gestation) was determined from the nominal vaccination registry. Cases (N = 180) were defined as those people with a positive laboratory test for RSV (by polymerase chain reaction, direct immunofluorescence test for RSV, or rapid test for RSV) and reported as hospitalized or deceased from RSV with a positive laboratory test in the SNVS. Cases were matched by age at the time of consultation with asymptomatic controls born in the same period who attended routine child health check-ups (N = 1069), who did not have an RSV test (positive or negative) during the entire study period, and who did not consult for respiratory symptoms. Children born at less than 32 weeks of gestation or weighing less than 1500 grams

were excluded from the study. *Figure 1* shows the flowchart for selecting the study population.

Maternal vaccination against RSV during pregnancy (at least 14 days before birth), outpatient medical care, hospitalization, and death, age at the time of consultation or diagnosis, birth weight, and gestational age at birth were identified in the subjects studied. In addition, variables related to the mother were identified, such as age at delivery, influenza vaccination during pregnancy, educational level, and multiple births.

The information was collected from secondary sources: the Civil Registry of the province to identify births and maternal data, the Comprehensive Health Information Management System (SIGIPSA, by its Spanish acronym) to determine the vaccinated population, the SNVS to identify cases, and the provincial Health Information System (SISalud-digital medical records) to select controls.

The variables studied were described, and an exploratory analysis was performed to identify associations. The comparison of proportions between cases and controls was performed using the difference of proportions test, supplemented with contingency tables and the chi-square test to verify the independence of variables. The Mantel-Haenszel test allowed conditional associations to be evaluated in the presence of a third variable. Multiple logistic regression models were constructed to determine the association of covariates with the presence of RSV (primary endpoint) and mortality from RSV (secondary endpoint), adjusted for factors such as maternal age, gestational age, birth weight, previous influenza vaccine dose, maternal education level, and multiple births. Vaccine effectiveness was calculated with the formula EV = (1 - OR) × 100. Stata 17.0 software was used with a confidence interval (CI) of 95%.

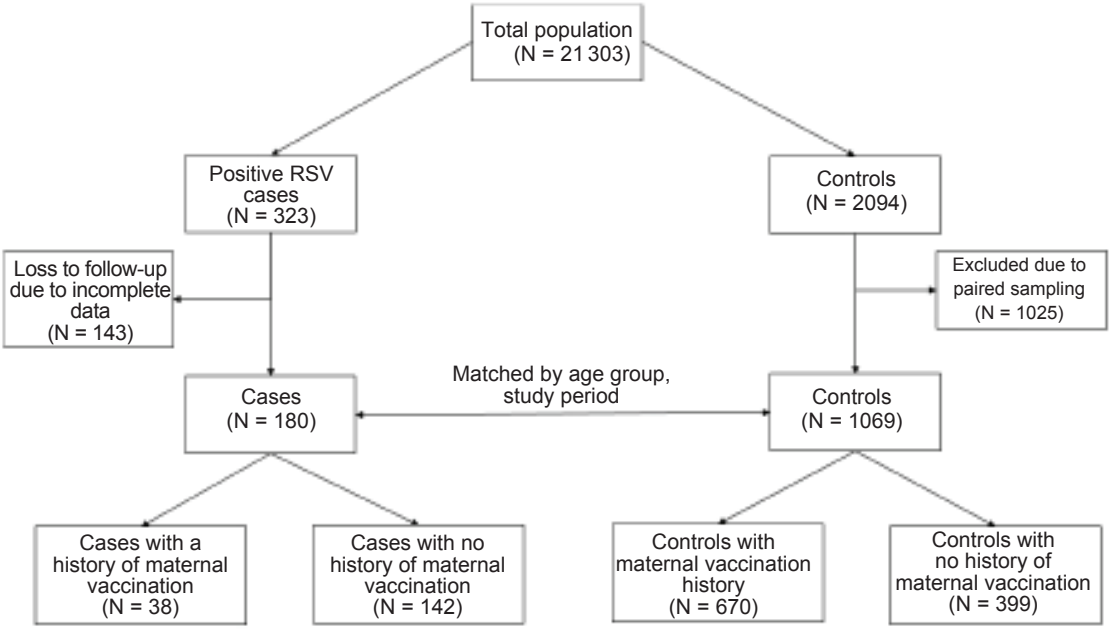
This study has been evaluated and approved by the Institutional Committee on Health Research Ethics for Children and Adults under Act No. 9 dated April 14, 2025.

RESULTS

Between March and October 2024, 180 cases and 1069 controls were included in the province. No deaths were recorded during the study period. *Table 1* shows the main characteristics of the cases and controls. In 38 (21.1%) of the cases and 670 (62.9%) of the controls, the application of the RSV vaccine at least 14 days before delivery was registered ($p < 0.01$).

There were no differences in maternal age, age at consultation, sex at birth, maternal education level, or multiple births between cases

Figure 1. Case and control selection process in the study population (N = 1249)



and controls. A statistically significant association was found between the presence of RSV and gestational age at birth, birth weight, and maternal vaccination against RSV and influenza. The cases were characterized by prematurity, low birth weight, and lack of vaccination against RSV and influenza.

The calculation of crude ORs showed that the chance of becoming ill was higher among those with low birth weight (OR: 2.48; CI: 1.48-4.06) or prematurity (OR: 2.61; CI: 1.60-4.15).

In contrast, the chance of becoming ill decreased in children whose mothers had received the RSV vaccine (OR: 0.16; CI: 0.11-0.23) or influenza vaccine (OR: 0.19; CI: 0.13-0.27).

The results of the multivariate analysis (*Table 2*), adjusting for variables of interest, showed that the RSV vaccine reduces the likelihood of becoming ill with RSV by 74.0% (OR: 0.26; CI: 0.17-0.39); the influenza vaccine reduced the chance of illness by 70% (OR: 0.30; CI: 0.21-0.43). For each complete week of gestational age, protection against the disease increased by 10% (OR: 0.90; CI: 0.81-0.99). In the adjusted model, no differences in low birth weight and prematurity were observed between cases and controls, which could demonstrate the protective effect of the vaccine, particularly for this population group.

Table 1. Variables associated with the mother and newborn, March-October 2024, Province of Córdoba, N = 1249

Variables		Cases N = 180 (%)	Control N = 1069 (%)	*p*-value*
Gestational age				
	<37 weeks	31 (17.2)	79 (7.4)	
	37 to 41 weeks	149 (82.8)	990 (92.6)	*<0.01*
Maternal age				
	<20 years	30 (16.7)	145 (13.6)	
	20 to 35 years	139 (77.2)	814 (76.2)	0.145
	>35 years	11 (6.1)	110 (10.3)	
RSV vaccination				
	No	142 (78.9)	399 (37.3)	
	Yes	38 (21.1)	670 (62.7)	*<0.01*
Age at time of consultation				
	<60 days	112 (62.2)	662 (61.9)	
	60-119 days	62 (34.4)	375 (35.1)	0.962
	>120 days	6 (3.3)	32 (3.0)	
Sex at birth				
	Female	80 (44.4)	546 (51.1)	
	Male	100 (55.6)	523 (48.9)	0.266
Birth weight				
	1500 to 2499 g	27 (15.0)	71 (6.6)	
	>2500 g	153 (85.0)	998 (93.4)	*<0.01*
Maternal influenza vaccination				
	No	123 (68.3)	312 (29.2)	
	Yes	57 (31.7)	757 (70.8)	*<0.01*
Mother's educational level				
	Did not attend or had an incomplete primary education	3 (1.7)	5 (0.5)	
	Complete primary education or incomplete secondary education	97 (54.2)	584 (40.5)	*0.191*
	High school diploma or higher	68 (38.0)	433 (40.5)	
	Complete higher education	11 (6.1)	47 (4.4)	
Multiple birth				
	No	176 (97.8)	1,045 (97.8)	
	Yes	4 (2.2)	24	0.985

** A p-value less than 0.05 is considered statistically significant. RSV: respiratory syncytial virus.*

DISCUSSION

Argentina was the first country in Latin America to include Abrysbo™ in its vaccination schedule, so it was interesting to investigate the effectiveness of the RSV vaccine administered to pregnant women between March and October 2024 as part of the vaccination campaign in the province of Córdoba. The vaccine was effective in preventing RSV-associated hospitalizations in children under 6 months of age during the first stage of the campaign's implementation.

Age at the time of consultation was matched between cases and controls to minimize bias, with no evidence of association with RSV infection. However, most cases were under 3 months of age, which is consistent with studies identifying this group as the most susceptible to severe disease, and in which the vaccine has shown greater efficacy in phase III trials.[20] Regarding sex at birth, no relationship was found between cases and controls; however, the literature reports an association between male sex and the occurrence of respiratory diseases, including RSV.[21,22] In the present study, gestational age at birth was identified as a factor significantly associated with RSV infection. This finding is consistent with previous studies, which indicate that prematurity increases the risk of both severe respiratory infection and hospitalization due to RSV, due to the immunological and pulmonary immaturity of premature infants compared to those born at term.[23,24] Although no significant differences were observed in maternal age between cases and controls, previous studies have found that both adolescent mothers and mothers over 35 years of age may be at increased risk of perinatal complications, such as low birth weight, preterm birth, and small for gestational age (SGA), which indirectly affect susceptibility to infections such as RSV.[25,26] Although most of the variables addressed in this study are recognized as risk factors for RSV infection, in our study, maternal education level was not associated with RSV infection.

However, there is evidence that maternal (and parental) educational level is a predictor of disease burden and hospitalization due to RSV in infants and premature babies.[27-29]

Several studies have shown that influenza vaccination saves costs, increases quality-adjusted life years, improves maternal and infant outcomes, and reduces morbidity and mortality through protection against influenza-like illnesses during the first years of life,[30-33] which is consistent with the high level of protection against RSV found in children born to mothers immunized with the influenza vaccine.

In this study, the overall effectiveness of the vaccine against hospitalization due to RSV was 74% (95% CI: 61-83), adjusted for other variables. These findings are unprecedented in the province, as there are currently no publications on the effectiveness of the vaccine in this context. The results obtained are comparable to those of previous studies. In phase III clinical trials, efficacy against severe disease was 81.8% in the first 90 days, falling to 69.4% at 180 days. A study in Buenos Aires reported an effectiveness

Table 2. Estimated odds ratios, confidence intervals, and p-values for risk factors for RSV disease obtained from the logistic regression model in the study population, March-October 2024, Córdoba province, N = 1249

Variables		OR	CI (95%)	*p*-value
Maternal RSV vaccination				
	No	Reference		
	Yes	0.26	0.17-0.39	*<0.01*
Gestational age at birth				
	Week completed	0.90	0.81-0.99	0.03
Maternal influenza vaccination				
	No	Reference		
	Yes	0.3	0.21-0.43	*<0.01*
Mother's level of education				
	Complete secondary education or higher	Reference		
	Incomplete secondary education or less	1.02	0.72	0.89

RSV: respiratory syncytial virus; CI: confidence interval.

of 78.6% up to 3 months of age, which decreased to 71.3% up to 6 months.[34] These data support the robustness of our research and the effectiveness of the vaccine in the pediatric population in Argentina.

One limitation of the study was that it did not consider variables that could influence the onset of the disease, such as health insurance coverage, breastfeeding, and the parents' employment status. These variables are not available in the data sources used, which could affect the estimate of vaccine effectiveness. Furthermore, the use of asymptomatic controls instead of entirely negative controls represents another possible limitation, given that some asymptomatic controls could have been exposed to the pathogen without developing symptoms. However, previous studies in similar settings have used asymptomatic hospital controls to assess vaccine effectiveness, particularly when seeking to minimize the likelihood of coinfections or misdiagnoses, without finding significant differences with negative controls.[35]

Another limitation was the exclusion of 44% of the positive cases due to a lack of identifying data. However, a sensitivity analysis (results not shown) was performed with the variables age and date of symptom onset, finding no significant differences between the included and excluded cases, suggesting a random loss that would not compromise the internal validity of the study.

Likewise, various strategies were implemented in both the methodological phase and the data analysis to reduce possible biases. The presence of potential confounders and/or effect modifiers was controlled through stratified analysis, calculation of crude ORs, and adjustments using statistical models.

This population-based study, being nested in a cohort of live births, minimizes selection bias and ensures better representativeness of the study population. In addition, selection bias was controlled by including as cases all children with positive RSV tests reported in the surveillance system, which reinforces the validity of the findings.

This study is relevant due to its impact on multiple sectors, including vaccine development laboratories, government agencies, vaccination centers, and public health in general. Furthermore, given the recent implementation of the vaccine in pregnant women and the limited scientific evidence published to date, it contributes to the field due to its innovative nature. Finally, its relevance for future generations should be highlighted, given the magnitude of the impact of RSV on newborns, providing evidence for decision-making in vaccination policies at the population level.

In conclusion, our findings confirm that the vaccine implemented is effective against hospitalization due to RSV in children under 6 months of age, who are the most vulnerable population, and could be an essential tool for reducing morbidity and mortality due to RSV. ■

REFERENCES

1. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10340):2047-64.
2. Agac A, Kolbe SM, Ludlow M, Osterhaus ADME, Meineke R, Rimmelzwaan GF. Host responses to respiratory syncytial virus infection. *Viruses*. 2023;15(10):1999.
3. Chuang YC, Lin KP, Wang LA, Yeh TK, Liu PY. The impact of the COVID-19 pandemic on respiratory syncytial virus infection: A narrative review. *Infect Drug Resist*. 2023;16:661-75.
4. Bardsley M, Morbey RA, Hughes HE, Beck CR, Watson CH, Zhao H, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):56-66.
5. Hamid S, Winn A, Parikh R, Jones JM, McMorrow M, Prill MM, et al. Seasonality of respiratory syncytial virus - United States, 2017-2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(14):355-61.
6. Argentina. Ministerio de Salud. Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2023. Available at: https://sisa.msal.gov.ar/sisa/#sisa
7. Anticuerpos monoclonales. En Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Virus respiratorio sincitial en América Latina y el Caribe. *Revisión de la literatura y perspectiva regional Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. SLIPE*. 2024:39-40.
8. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet*. 1999;354(9181):847-52.
9. Simoes EA, Rieger CH. RSV Infection in developed and developing countries. *Infect Med.* 1999;(Suppl 16):(suppl G):S11-7.
10. Bauer G, Dussel V, Fariña D, Rodríguez S. Infección por virus sincitial respiratorio en poblaciones vulnerables: riesgo biológico contra riesgo social. *Arch Argent Pediatr.* 2007;103(3):198-204.
11. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(1):74-98.
12. Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, Tamerius J, Simonsen L, Miller MA, et al. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review. *PLoS One*. 2013;8(2):e54445.
13. Monto AS. Occurrence of respiratory virus: time, place and person. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(1 Suppl):S58-64.
14. Disposición N° 7397/2023. Administración Nacional de

Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Boletín Oficial de la República Argentina, Buenos Aires, Argentina, 8 de septiembre de 2023. [Accessed on: June 9, 2025]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/di-2023-7397-apn-anmatms.pdf
15. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Vaccine Types. Content last reviewed on July 1, 2019. Estados Unidos; National Institutes of Health; 2019. [Accessed on: June 9, 2025]. Available at: https://www.niaid.nih. gov/research/vaccine-types
16. Soni A, Kabra SK, Lodha R. Respiratory Syncytial Virus Infection: An Update. *Indian J Pediatr.* 2023;90(12):1245-53.
17. Guiñazú G, Dvorkin J, Mahmud S, Baral R, Pecenka C, Libster R, et al. Evaluation of the potential impact and cost-effectiveness of respiratory syncytial virus (RSV) prevention strategies for infants in Argentina. *Vaccine.* 2024;42(23):126234.
18. Dvorkin J, Sosa E, Vodicka E, Baral R, Sancilio A, Dueñas K, et al. Cost of illness due to respiratory syncytial virus acute lower respiratory tract infection among infants hospitalized in Argentina. *BMC Public Health*. 2024;24(1):427.
19. Del Valle Juarez M. Estrategia de vacunación contra VSR. Reunión de la Comisión Nacional de Inmunizaciones. Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2024. [Accessed on: July 10, 2025]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/03/vsr_conain_2282024.pdf
20. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões E, Pahud B, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1451-64.
21. Falagas ME, Mourtzoukou EG, Vardakas KZ. Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. *Respir Med*. 2007;101(9):1845-63.
22. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020416.
23. Wang X, Li Y, Shi T, Bont LJ, Chu HY, Zar HJ, et al. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data. *Lancet.* 2024;403(10433):1241-53.
24. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: A systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017;390(10098):946-58.
25. Delpisheh A, Brabin L, Attia E, Brabin BJ. Pregnancy late in life: a hospital-based study of birth outcomes. *J Womens Health (Larchmt).* 2008;17(6):965-70.
26. Todhunter L, Hogan-Roy M, Pressman EK. Complications of Pregnancy in Adolescents. *Semin Reprod Med.* 2022;40(1-02):98-106.
27. Gurgel RQ, Bezerra PGM, Duarte MDCMB, Moura AÁ, Souza EL, Silva LSDS, et al. Relative frequency, Possible Risk Factors, Viral Codetection Rates, and Seasonality of Respiratory Syncytial Virus Among Children With Lower Respiratory Tract Infection in Northeastern Brazil. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(15):e3090.
28. Koivisto KM, Nieminen T, Hermunen T, Rantanen M, Saxén H, Madanat-Harjuoja L. Parental Socioeconomic Status and an Infant's Risk of Hospital Admission for Respiratory Syncytial Virus. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024;13(11):568-75.
29. Straňák Z, Saliba E, Kosma P, Posfay-Barbe K, Yunis K, Farstad T, et al. Predictors of RSV LRTI Hospitalization in Infants Born at 33 to 35 Weeks Gestational Age: A Large Multinational Study (PONI). *PLoS One*. 2016;11(6):e0157446.
30. Chaiken SR, Hersh AR, Zimmermann MS, Ameel BM, Layoun VR, Caughey AB. Cost Effectiveness of influenza vaccination during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):5244-52.
31. Cinicola B, Conti MG, Terrin G, Sgrulletti M, Elfeky R, Carsetti R, et al. The Protective Role of Maternal Immunization in Early Life. *Front Pediatr.* 2021;9:638871.
32. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LAB, Ifrim DC, Saeed S, et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(43):17537-42.
33. Albrecht M, Pagenkemper M, Wiessner C, Spohn M, Lütgehetmann M, Jacobsen H, et al. Infant immunity against viral infections is advanced by the placenta-dependent vertical transfer of maternal antibodies. *Vaccine.* 2022;40(11):1563-71.
34. Pérez Marc G, Vizzotti C, Fell DB, Di Nunzio L, Olszevicki S, Mankiewicz SW, et al. Real-world effectiveness of RSVpreF vaccination during pregnancy against RSV-associated lower respiratory tract disease leading to hospitalisation in infants during the 2024 RSV season in Argentina (BERNI study): a multicentre, retrospective, test-negative, case-control study. *Lancet Infect Dis.* Published online 2025; May 5:S1473-3099(25)00156-2.
35. Araki K, Hara M, Shimanoe C, Nishida Y, Matsuo M, Tanaka K. Case-Control Study of Rotavirus Vaccine Effectiveness Compared to Test-Negative Controls or Hospital Controls. *J Epidemiol.* 2019;29(8):282-7.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510710

Sífilis congénita en Argentina: tendencia temporal y asociación con desigualdad de ingresos en el período 2006-2021

Natalia Tumas[1,2,3], Graciela F. Scruzzi[2,3,4], Virginia Peresini[2,5], Ana C. Godoy[2], Ana P. Willington[2,3,4], Gaetano Vaggione[2,6], M. Eugenia Peisino[2,5], Gabriel E. Acevedo[7]

RESUMEN

Introducción. La sífilis congénita (SC) es una problemática de salud pública persistente, y Argentina presenta en los últimos años un aumento de su incidencia. La distribución de la SC está condicionada a diversos factores sociales. El objetivo de este estudio es describir las tendencias temporales de las tasas de SC y evaluar su asociación con la desigualdad de ingresos en Argentina en el período 2006-2021.

Métodos. Se desarrolló un estudio ecológico, considerando como unidades de análisis las 24 jurisdicciones argentinas (23 provincias más la Ciudad Autónoma de Buenos Aires [CABA]). Se estimaron las tasas de SC por jurisdicciones para cada año de estudio y se analizó su distribución temporal para el total nacional y por regiones. Se realizó un análisis exploratorio de la distribución de las tasas de SC y del coeficiente de Gini a nivel nacional y por regiones. Luego, se estimaron modelos lineales mixtos para estimar la asociación entre el coeficiente de Gini y las tasas de SC.

Resultados. La tasa de SC mostró una tendencia oscilante y ascendente a nivel nacional y en la mayoría de las regiones, con un incremento sostenido en el Noroeste (NOA) y aumentos marcados recientes en Cuyo. A medida que aumenta el coeficiente de Gini, aumenta la tasa de SC en las provincias (IC95% 0,11-0,42).

Conclusión. Las tasas de SC presentaron en general una tendencia ascendente, con variaciones en las diferentes regiones. La desigualdad de ingresos se asoció con mayores tasas de SC, lo que evidencia la influencia de factores sociales estructurales en esta patología en Argentina. La desigualdad de ingresos se asoció con mayores tasas de SC a nivel provincial, lo que muestra la influencia de factores estructurales en las inequidades en esta patología en Argentina.

Palabras clave: *sífilis congénita; factores socioeconómicos; Argentina; modelos lineales; coeficiente de Gini.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10710
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10710.eng

Cómo citar: Tumas N, Scruzzi GF, Peresini V, Godoy AC, Willington AP, Vaggione G, et al. Sífilis congénita en Argentina: tendencia temporal y asociación con desigualdad de ingresos en el período 2006-2021. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510710.

[1] Centro de Investigaciones y Estudios sobre Cultura y Sociedad (CONICET-UNC), Córdoba, Argentina; [2] Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina; [3] Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Córdoba, Argentina; [4] Dirección de Jurisdicción de Epidemiología e Integración de Niveles, Ministerio de Salud de Córdoba, Argentina; [5] Dirección de Epidemiología, Secretaría de Salud, Municipalidad de Córdoba, Argentina; [6] Asociación Bienestar y Desarrollo (ABD), Barcelona, España; [7] Escuela de Salud Pública, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Correspondencia para *Natalia Tumas: natalia.tumas@unc.edu.ar*

Financiamiento*: Este trabajo ha sido desarrollado en el marco de un proyecto de investigación financiado por la Secretaría de Ciencia y Técnica (SeCyT) de la Universidad Nacional de Córdoba (Proyecto SeCyT Consolidar RESOL-2023-258-E-UNC-SECYT#ACTIP).*

Conflicto de intereses*: Ninguno que declarar.*

Recibido*: 4-4-2025*
Aceptado*: 24-7-2025*

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

INTRODUCCIÓN

La sífilis congénita (SC) es una problemática de salud pública de gran relevancia que aún es un desafío no resuelto.[1] La transmisión materno-infantil de sífilis es causada por una infección de sífilis durante el embarazo, la cual afecta posteriormente al recién nacido.[2] Sus consecuencias son graves, con una tasa de mortalidad perinatal cercana al 40 %, debido a abortos espontáneos, y muerte neonatal, además de mayor riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer.[3]

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se registró un aumento considerable de los casos de SC, que alcanzaron los 700 000 a nivel mundial en 2022.[4] En las Américas, los casos incidentes de sífilis aumentaron un 30 % entre el 2020 y 2022, y la tasa de SC alcanzó los 4,98 casos por 1000 nacidos vivos, cifra 10 veces superior a la meta establecida para el 2030.[4]

El diagnóstico y el tratamiento oportunos de la sífilis en personas gestantes son cruciales para prevenir la SC. La atención prenatal inadecuada, el tratamiento tardío o incompleto de la sífilis materna son factores relacionados a la SC.[5,6] Además, se han identificado determinantes sociales que contribuyen a la incidencia desigual de la SC en diversas poblaciones. Estos determinantes estructurales y de vulnerabilidad social influyen en los factores de riesgo comportamentales y clínicos.[6,7]

Desde la década de 1940, con el descubrimiento de la penicilina, se marcó un hito en el tratamiento de la sífilis; sin embargo, la evidencia demuestra que su control y erradicación dependen principalmente de comprender procesos complejos que involucran factores sociales, culturales, ambientales, biológicos y económicos. En particular, la relación entre la salud de la madre, el niño por nacer y las condiciones de vida es crucial en el contexto de la SC.[1] En efecto, la literatura científica indica que la SC tiene mayor incidencia en hijos de mujeres socialmente vulnerables, incluidas madres jóvenes, solteras, con menor nivel educativo y pertenecientes a grupos étnicos minoritarios.[8] Además, estudios previos muestran que diversos indicadores de desigualdad social se relacionan con la ocurrencia de SC;[9-13] sin embargo, en Argentina, los estudios al respecto son aún limitados. Conforme a este escenario, el objetivo de este estudio es describir las tendencias temporales de las tasas de SC y evaluar su asociación con la desigualdad de ingresos en Argentina en el período 2006-2021.

MÉTODOS

Diseño del estudio y fuentes de datos

Se realizó un estudio ecológico,[14] que incluyó como unidades de análisis las 24 jurisdicciones de Argentina (23 provincias más la Ciudad Autónoma de Buenos Aires [CABA]) durante el período 2006-2021.

Los datos sobre los casos de SC y los nacidos vivos por jurisdicciones para este período fueron obtenidos de la serie de Indicadores Básicos del Ministerio de Salud de la Nación, que provienen del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS).[15] La red de establecimientos del SNVS está conformada en un 67 % por instituciones cuyo financiamiento es público.

A partir de los datos de casos de SC y nacidos vivos, se estimaron las tasas de SC por jurisdicciones para cada año de estudio. Por su parte, la información sobre el índice de Gini fue obtenida de la Encuesta Permanente de Hogares (EPH), a partir de bases de datos públicamente disponibles en el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC).[16] Cabe señalar que el índice de Gini es una medida de la desigualdad en la distribución de ingresos dentro de una población. Su rango varía de 0 a 1, representando el 0 una completa igualdad y un valor de 1 la máxima desigualdad.[17]

Todos los datos utilizados en este estudio provienen de fuentes secundarias, son de acceso público y se encuentran anonimizados. Este trabajo, desarrollado en el marco de un proyecto acreditado por la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional de Córdoba, fue sometido a valoración por parte del CIEIS HNC-UNC, según nota NO-2023-00566264-UNC-CE#HNC, que resuelve que, de acuerdo con la normativa vigente en la provincia de Córdoba (Disposición 40, art. 5), no requiere aprobación de un comité de ética.

Análisis estadístico

Inicialmente, se analizó la distribución temporal de las tasas de SC para el total nacional y por regiones en el período estudiado (2006-2021) mediante gráficos de tendencias. Luego, se calcularon medidas resumen de la tasa de SC y del coeficiente de Gini para el total nacional y por regiones en los períodos 2006-2010, 2011-2015 y 2016-2021. Posteriormente, se analizó la distribución de las tasas de SC por terciles de coeficiente de Gini, empleando

diagramas de caja. Por último, se estimaron modelos lineales mixtos, incluyendo los años como interceptos aleatorios, las regiones y el tamaño poblacional de las jurisdicciones como covariables, el coeficiente de Gini (estandarizado a su media) como variable de exposición y las tasas de SC como variable respuesta. El enfoque multinivel aplicado, en el que las observaciones están anidadas dentro de los años, permite capturar la variación entre años y considerar parcialmente la correlación temporal a lo largo del período analizado. Si bien no modela explícitamente la dependencia temporal dentro de cada jurisdicción, contribuye a controlar parte de la heterogeneidad no observada vinculada al contexto temporal. Todos los análisis fueron realizados empleando el software Stata.[18]

RESULTADOS

La tasa de SC presenta una tendencia oscilante y al alza a nivel nacional y en la mayoría de las regiones, con un incremento sostenido en el Noroeste (NOA). Particularmente en el último quinquenio, se observa un aumento marcado en Cuyo y un comportamiento heterogéneo para la Patagonia (*Figura 1*, *Tabla 1*).

La *Tabla* 1 presenta las medidas resumen de las tasas de SC y del coeficiente de Gini a nivel nacional y por regiones. Se observa que la tasa de SC a nivel nacional registra en promedio los valores más elevados (1,42 casos de SC cada 1000 nacidos vivos) para el quinquenio final (2016-2021). A nivel regional, se advierte que la región Noreste (NEA) presenta las tasas de SC más altas para todo el período de estudio (1,97 casos de SC cada 1000 nacidos vivos), en tanto la región Patagonia los valores más bajos (0,61 casos de SC cada 1000 nacidos vivos). Existe heterogeneidad considerable en las tasas de SC tanto entre regiones como entre períodos.

En cuanto al coeficiente de Gini, para el total país presenta una magnitud de 0,44 para todo el período estudiado, exhibiendo el primer quinquenio de estudio (2006-2010) los valores más altos (0,46). A nivel regional, el primer tramo 2006-2010 presenta coeficientes ligeramente superiores a los de los períodos posteriores. Se observa que, en general, no hay mucha variabilidad en el coeficiente de Gini ni entre regiones ni entre períodos.

La *Figura 2* muestra que, si bien en todos los períodos existe una mayor concentración de SC en jurisdicciones con mayor desigualdad de ingresos (tercil III), la mayor heterogeneidad se observa en el último tramo (2016-2021). Mediante la realización de pruebas ANOVA, se evidencia que las medias de la tasa de SC presentan diferencias estadísticamente significativas entre

Figura 1. Distribución temporal de la tasa de sífilis congénita a nivel nacional y por regiones. Argentina, 2006-2021

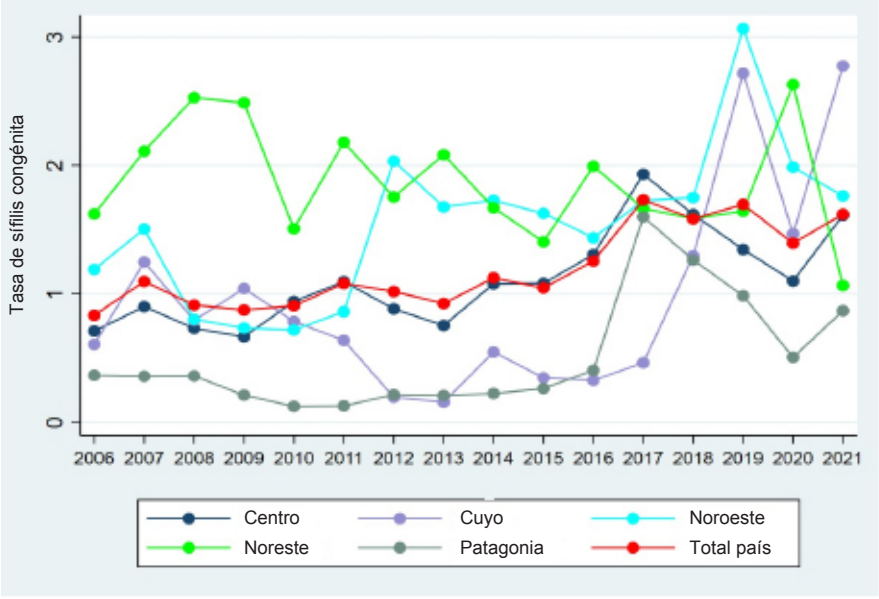


Tabla 1. Medidas resumen de las tasas de sífilis congénita y del coeficiente de Gini a nivel nacional, por regiones y por períodos. Argentina, 2006-2021

	Tasa sífilis congénita				Coeficiente de Gini			
Región / período	Media	Desviación estándar	Mediana	p25-p75	Media	Desviación estándar	Mediana	p25-p75
Centro								
2006-2010	1,02	0,62	1,01	0,49-1,34	0,43	0,01	0,43	0,42-0,43
2011-2015	1,04	0,42	0,91	0,85-1,49	0,39	0,01	0,39	0,39-0,40
2016-2021	1,29	0,84	1,6	0,36-1,80	0,41	0,02	0,41	0,40-0,43
Total período (2006-2021)	1,1	0,78	1	0,46-1,57	0,41	0,02	0,41	0,39-0,42
Cuyo								
2006-2010	1,56	1,74	0,91	0,28-2,85	0,42	0,03	0,42	0,41-0,43
2011-2015	0,43	0,15	0,4	0,30-0,55	0,38	0,01	0,38	0,37-0,39
2016-2021	1,36	1,4	0,84	0,44-2,28	0,38	0,03	0,38	0,35-0,40
Total período (2006-2021)	1,18	1,87	0,71	0,13-1,22	0,39	0,03	0,39	0,37-0,41
Noroeste								
2006-2010	0,96	0,82	0,88	0,55-0,93	0,46	0,05	0,44	0,44-0,46
2011-2015	1,27	0,89	1,38	0,36-1,64	0,41	0,02	0,4	0,39-0,42
2016-2021	1,67	1,48	1,2	0,59-1,62	0,41	0,04	0,41	0,39-0,43
Total período (2006-2021)	1,31	1,44	0,89	0,35-1,82	0,42	0,04	0,41	0,39-0,44
Noreste								
2006-2010	1,92	0,73	1,74	1,37-2,48	0,46	0,03	0,46	0,44-0,47
2011-2015	1,66	0,91	1,26	1,09-2,22	0,4	0,03	0,4	0,38-0,41
2016-2021	1,82	0,66	1,78	1,34-2,30	0,41	0,03	0,41	0,39-0,43
Total período (2006-2021)	1,97	1,87	1,48	0,86-2,37	0,42	0,04	0,41	0,39-0,44
Patagonia								
2006-2010	0,31	0,26	0,22	0,28-0,37	0,43	0,03	0,43	0,41-0,44
2011-2015	0,18	0,13	0,15	0,14-0,20	0,4	0,02	0,4	0,38-0,41
2016-2021	1,11	1,24	0,67	0,39-0,83	0,42	0,03	0,42	0,4-0,44
Total (2006-2021)	0,61	1,12	0,33	0,10-0,62	0,41	0,03	0,41	0,39-0,43
Total país								
2006-2010	1,07	1,05	0,85	0,26-1,46	0,46	0,02	0,46	0,45-0,47
2011-2015	0,87	0,8	0,55	0,28-1,32	0,42	0,01	0,42	0,42-0,42
2016-2021	1,42	1,19	0,92	0,53-1,81	0,44	0,01	0,43	0,43-0,44
Total período (2006-2021)	1,17	0,3	1,08	0,91-1,39	0,44	0,02	0,43	0,42-0,44

terciles de Gini en los períodos 2011-2015 y 2016-2021 (p <0,05).

Los resultados de la estimación de modelos indican que, a medida que aumenta el coeficiente de Gini, aumenta la tasa de SC en las jurisdicciones argentinas. Específicamente, por cada incremento en 1 desviación estándar del coeficiente de Gini (0,035) la tasa provincial de SC aumenta 0,26 (IC95% 0,11-0,42). Además, en comparación con la región Patagonia, todas las regiones presentan mayores tasas de SC (*Tabla 2*).

DISCUSIÓN

El estudio mostró una tendencia oscilante y ascendente en la tasa de SC a nivel nacional y en la mayoría de las regiones, con un incremento sostenido en el NOA y aumentos marcados recientes en Cuyo. Además, los resultados de la estimación de modelos indicaron que, a medida que aumenta la desigualdad de ingresos, aumenta la tasa de SC en las provincias, y que la región Patagonia es la que presenta menores tasas de SC.

Figura 2. Distribución de la tasa de sífilis congénita según terciles del coeficiente de Gini. Argentina, períodos 2006-2010, 2011-2015 y 2016-2021

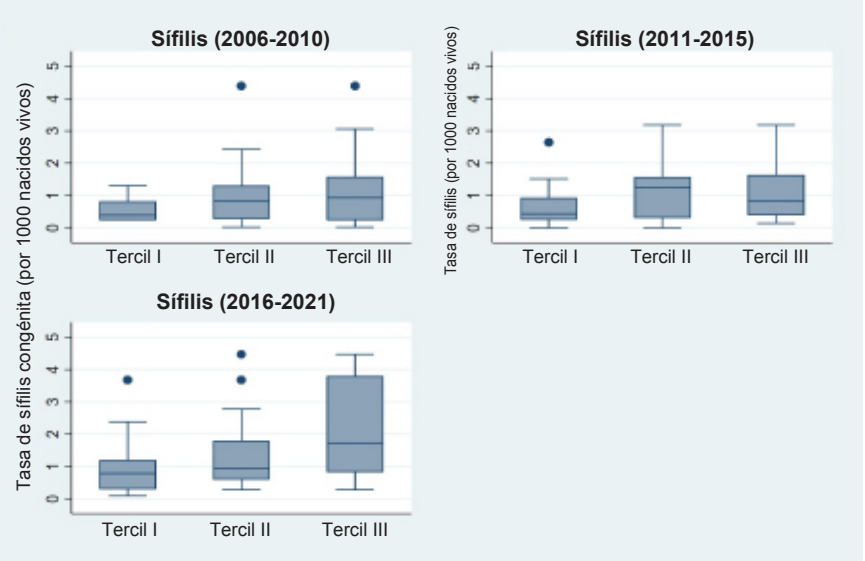


Tabla 2. Medidas de asociación entre la tasa de sífilis congénita y el coeficiente de Gini. Argentina, 2006-2021

	β	IC95%	Valor *p*
Coeficiente de Gini (puntaje Z)	0,264	0,109-0,419	0,001
Región*			
Centro	0,518	0,016-1,020	0,043
Cuyo	0,779	0,316-1,243	0,001
Noroeste	0,689	0,267-1,111	0,001
Noreste	1,103	0,656-1,550	<0,001

Modelo lineal mixto ajustado por el tamaño poblacional de las jurisdicciones, con intercepto aleatorio para los años.
IC95%: intervalo de confianza del 95 %.
** Región Patagonia como referencia.*

De manera similar a estos hallazgos, un estudio realizado en Porto Velho (Brasil) reportó un aumento en la incidencia de SC durante el período 2009-2014,[19] y un estudio realizado en Bahía (Brasil) evidenció también un incremento en la incidencia en el período 2007-2017.[9] Por el contrario, en México, tras la implementación de la estrategia regional "Eliminación de la Transmisión Materno-Infantil de VIH y SC" en 2009, se registró una disminución en la tasa de SC, alcanzando valores inferiores a la meta propuesta por la Organización Panamericana de la Salud (OPS); sin embargo, se observaron importantes variaciones regionales.[20]

En este estudio se encontró una asociación positiva entre la SC y el índice de Gini. Fajardo y Schmalbach[10] analizaron las desigualdades en la incidencia de SC relacionada con las condiciones de vida en las localidades de la ciudad de Bogotá (Colombia) y encontraron que la incidencia fue muy superior a la meta propuesta por la OPS, concentrándose la mayor incidencia en lugares con peores condiciones de vida. Ramos *et al*.[11] analizaron la variación de las tasas de incidencia de SC según la distribución espacial del Índice de Condiciones de Vida (ICV) entre barrios de la ciudad de Recife (Brasil) durante 2007 a 2016, hallando una mayor incidencia en estratos con peores condiciones de vida, así como en distritos con malas condiciones sanitarias y bajo nivel educativo del jefe de familia. Sumado a ello, Da Costa Dantas *et al*.[12] observaron una correlación espacial entre peores condiciones socioeconómicas (específicamente, inadecuado saneamiento y provisión de agua) y el aumento de SC en regiones norteñas de Brasil.

Contrariamente a los resultados de nuestro estudio, Soares y Aquino,[9] al analizar la incidencia

de SC en Bahía (Brasil) durante el período 2007-2017, identificaron una asociación positiva significativa entre la tasa de SC y el índice de desarrollo humano (IDH), pero asociaciones negativas con el índice de Gini. Además, Costa *et al*.[13] evidenciaron que un mayor coeficiente de Gini se asociaba a una menor incidencia de SC. Refieren que uno de los mecanismos podría ser que las desigualdades de ingreso exacerben desigualdades en salud en poblaciones en situaciones más vulnerables, pero no en la población total.

Múltiples factores pueden explicar la asociación observada entre la desigualdad de ingresos y el aumento de las tasas de SC. En contextos de mayor desigualdad, las gestantes socialmente más desfavorecidas suelen enfrentar diversas barreras para acceder a servicios de salud, entre ellas obstáculos geográficos, económicos, organizacionales y culturales, que generan condiciones que incrementan la probabilidad de la transmisión vertical de esta infección. La discontinuidad y el inicio tardío de los controles prenatales, más las limitaciones del sistema de salud para detectar y tratar oportunamente las infecciones de transmisión sexual en contextos de alta desigualdad, son también factores críticos en este proceso.[21,22]

Además, es posible que en ciertas regiones del país –como el NOA y NEA– factores adicionales se sumen a la desigualdad de ingresos, amplificando el riesgo de SC. Evidencia previa en países latinoamericanos sugiere que otros factores sociales, tales como los procesos migratorios, pueden afectar el seguimiento de las personas gestantes y dificultar la adherencia a los esquemas terapéuticos.[23] Además, en contextos de alta desigualdad, el sistema de salud suele presentar alta fragmentación, con subsistemas que presentan capacidades dispares en cuanto a cobertura efectiva y continuidad del cuidado.[24]

Cabe destacar que Argentina es un país con alto grado de desigualdad social, lo cual se traduce en importantes disparidades en diversos indicadores de salud,[25,26] incluidos los relacionados a la salud materno-infantil.[27] En este sentido, los resultados de este estudio, que evidencian marcadas heterogeneidades en la distribución temporal y regional de la SC, muestran también similitudes con aquellos estudios previos.

En el contexto argentino reciente, se han impulsado diversas políticas públicas orientadas a fortalecer la salud sexual y reproductiva, con potencial impacto en la reducción de la SC. Tanto los cambios del sistema informático como cambios en particular en las definiciones de caso de los eventos influyeron en la casuística de casos de SC. Así, a partir de la semana epidemiológica 18 del año 2018, el SNVS 2.0 permite la identificación unívoca de los individuos, ya que toma la información del documento nacional de identidad (DNI) del Registro Nacional de las Personas (RENAPER). En cuanto a las modificaciones en la definición de caso, a partir de 2021 y con la actualización del manual de normas en 2022, se incorporó la notificación de recién nacidos expuestos a infección por *Treponema pallidum* en aquellos casos en los que se desconoce el estado de tratamiento de la persona gestante. Estos cambios responden a la necesidad de mejorar la sensibilidad y especificidad del sistema de vigilancia. La figura S1 del material suplementario sintetiza estos cambios temporales en la notificación de SC en Argentina.

Particularmente durante el último año, se ha producido una reorientación de las políticas nacionales en este campo, con una creciente transferencia de responsabilidades hacia los gobiernos provinciales. Esta descentralización ha venido acompañada de una significativa reducción en los recursos asignados a programas estratégicos, como el de Salud Sexual y Procreación Responsable, que afecta la provisión de insumos clave –incluida la penicilina benzatina– y limita la capacidad operativa para sostener acciones de tamizaje prenatal en varias jurisdicciones.

Este estudio presenta varias limitaciones que cabe mencionar. En primer lugar, los cambios en el sistema de vigilancia y en la definición de caso podrían haber introducido fluctuaciones en la notificación de SC, afectando la interpretación de la tendencia temporal. Por otro lado, no se incluyeron en el análisis otras variables potencialmente confusoras, como el control prenatal. Asimismo, si bien el estudio contempló diferencias regionales, no se desagregó el análisis por grupos etarios o subpoblaciones específicas (como adolescentes o personas migrantes), ni se exploraron patrones al interior de las jurisdicciones, lo que podría ocultar importantes heterogeneidades internas. Además, el período analizado concluye en 2021, lo cual responde a la disponibilidad de datos, pero limita la vigencia de los resultados frente a cambios recientes en la salud pública. Por último, a fin de

evitar falacias ecológicas propias de este tipo de diseño, es importante destacar que los resultados observados a nivel jurisdiccional no pueden ser inferidos directamente al nivel individual. Entre las fortalezas cabe destacar que, según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que analiza la tendencia de SC en un período reciente y su asociación con un indicador de desigualdad de ingresos en Argentina.

Los hallazgos de este estudio muestran la necesidad de implementar acciones efectivas para prevenir la SC desde una perspectiva de equidad. Para ello, es fundamental fortalecer los programas de salud pública con intervenciones integrales que aseguren el acceso a servicios de salud accesibles y asequibles, teniendo en cuenta los determinantes sociales de la salud.

CONCLUSIÓN

En este estudio se observa que las tasas de SC presentaron en general una tendencia ascendente, aunque con comportamientos heterogéneos en las diferentes regiones. Además, se identifica que la desigualdad de ingresos está relacionada a mayores tasas de SC a nivel provincial, lo que refleja la influencia de factores sociales estructurales en esta patología en nuestro país. ■

El material complementario que acompaña este artículo se presenta tal como ha sido remitido por los autores. Se encuentra disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10710_AO_Tumas_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Herrero MB, Deluca G, Faraone S. Desigualdades sociales, inequidades y enfermedades desatendidas: sífilis congénita en la agenda de salud internacional. *Physis.* 2020;30(4):e300416.
2. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2013;91(3):217-26.
3. Gilmour LS, Walls T. Congenital Syphilis: a Review of Global Epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2023;36(2):e0012622.
4. Organización Panamericana de la Salud. Orientaciones para la eliminación de la sífilis y la sífilis congénita en las Américas - OPS/OMS. [Consulta: 28 de julio de 2025] Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/orientaciones-para-eliminacion-sifilis-sifilis-congenita-americas
5. Pascoal LB, Carellos EVM, Tarabai BHM, Vieira CC, Rezende LG, Salgado BSF, et al. Maternal and perinatal risk factors associated with congenital syphilis. *Trop Med Int Health*. 2023;28(6):442-53.
6. Tetteh A, Moore V. The rise of congenital syphilis in Canada: threats and opportunities. *Front Public Health*. 2024;12:1522698.
7. de Morais LS, Pimentel SVT, Kawa H, Fonseca SC. Temporal trend of congenital syphilis in the most populous municipality of metropolitan region II of Rio de Janeiro state. *Rev Paul Pediatr*. 2023;41:e2021337.
8. De Souza CDF, Machado MF, Correia DS, Do Carmo RF, Cuevas LE, Santos VS. Spatiotemporal clustering, social vulnerability and risk of congenital syphilis in northeast Brazil: an ecological study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2020;114(9):657-65.
9. Soares MAS, Aquino R. Associação entre as taxas de incidência de sífilis gestacional e sífilis congênita e a cobertura de pré-natal no Estado da Bahia, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2021;37(7):e00209520.
10. Fajardo AO, Eslava-Schmalbach J. Desigualdades en la incidencia de sífilis congénita relacionada con las condiciones de vida, Bogotá Colombia 2013-2014. *Cad Saude Colet*. 2020;28(4):510-7.
11. Ramos R de SP da S, Carneiro GR, de Oliveira ALS, da Cunha TN, Ramos VP. Incidence of congenital syphilis according to inequalities and living conditions in the city of Recife, Pernambuco, Brazil. *Rev Bras Saúde Mater Infantil*. 2021;21(3):785-94.
12. Dantas J da C, Marinho C da SR, Pinheiro YT, Ferreira MÂF, da Silva RAR. Temporal trend and factors associated with spatial distribution of congenital syphilis in Brazil: An ecological study. *Front Pediatr*. 2023;11:1109271.
13. Costa IB, Pimenta IDSF, Aiquoc KM, Oliveira ÂGR da C. Congenital syphilis, syphilis in pregnancy and prenatal care in Brazil: An ecological study. *PLoS One*. 2024;19(6):e0306120.
14. Borja-Aburto VH. Estudios ecológicos. *Salud Publica Mex*. 2000;42(6):533-8.
15. Argentina. Ministerio de Salud. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Indicadores Básicos. [Consulta: 21 de julio de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/salud/deis/indicadores
16. Argentina. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Distribución del ingreso. [Consulta: 21 de julio de 2025]. Disponible en: https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel4-Tema-4-31-60
17. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). Consideraciones sobre el índice de Gini para medir la concentración del ingreso. En: Sexto Taller Regional sobre Indicadores sobre el Desarrollo Social - LC/R.2046 – 2000:343-373. [Consulta: 21 de julio de 2025]. Disponible en: https://hdl.handle.net/11362/31612
18. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC.; 2017.
19. Moreira KFA, de Oliveira DM, de Alencar LN, Cavalcante DFB, Pinheiro A de S, Orfão NH. Perfil dos casos notificados de sífilis congênita. *Cogitare Enferm*. 2017;22(2):1–10.
20. Pineda-Leguízamo R, Villasis-Keever M. Sífilis congénita: un problema vigente. *Rev Mex Pediatr*. 2017;84(2):45-7.
21. Chan EYL, Smullin C, Clavijo S, Papp-Green M, Park E, Nelson M, et al. A qualitative assessment of structural barriers to prenatal care and congenital syphilis prevention in Kern County, California. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249419.
22. Brandenburger D, Ambrosino E. The impact of antenatal syphilis point of care testing on pregnancy outcomes: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247649.
23. Parada D, Wirtz A, Olarte R, Pedraza M, Hoffmann B, Blofield M. The social determinants of maternal and congenital syphilis at the Colombia–Venezuela border: a qualitative study of twenty mothers of newborns with congenital syphilis

[Preprint]. *medRxiv*. 2024.08.30.24312781.
24. Seabra I, Ferreira GRON, Sorensen W, Oliveira C, Parente AT, Gir E, et al. Spatial scenery of congenital syphilis in Brazil between 2007 and 2018: an ecological study. *BMJ Open*. 2022;12(4):e058270.
25. Scruzzi GF, Tumas N, Pou SA. Perfiles de transición epidemiológica-nutricional y carga de morbi-mortalidad por COVID-19 en Argentina: un estudio ecológico. *Cad Saude Publica*. 2021;37(7):e00345920.
26. Tumas N, Rodríguez Junyent C, Aballay LR, Scruzzi GF, Pou SA. Nutrition transition profiles and obesity burden in Argentina. *Public Health Nutr*. 2019;22(12):2237-47.
27. Tumas N, Godoy AC, Peresini V, Peisino ME, Boldrini G, Vaggione G, et al. El cuidado prenatal y los determinantes sociales: estudio ecológico en Argentina. *Poblac Salud Mesoam*. 2022;19(2):224-44.

Original article

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510710

Congenital syphilis in Argentina: temporal trends and association with income inequality, 2006–2021

Natalia Tumas[1,2,3], Graciela F. Scruzzi[2,3,4], Virginia Peresini[2,5], Ana C. Godoy[2], Ana P. Willington[2,3,4], Gaetano Vaggione[2,6], M. Eugenia Peisino[2,5], Gabriel E. Acevedo[7]

ABSTRACT

Introduction. Congenital syphilis (CS) is a persistent public health problem, and Argentina has been experiencing an increase in its incidence in recent years. Various social factors influence the distribution of CS. The objective of this study is to describe the temporal trends in CS rates and evaluate their association with income inequality in Argentina in the period 2006-2021.

Methods. An ecological study was conducted, considering the 24 Argentine jurisdictions (23 provinces plus the Autonomous City of Buenos Aires [CABA, by its Spanish acronym]) as units of analysis. CS rates were estimated by jurisdiction for each year of the study, and their temporal distribution was analyzed for the national total and by region. An exploratory analysis of the distribution of CS rates and the Gini coefficient was performed at the national level and by region. Next, mixed linear models were estimated to assess the association between the Gini coefficient and CS rates.

Results. The CS rate showed an oscillating and upward trend at the national level and in most regions, with a sustained increase in the Northwest region (NOA) and recent marked increases in Cuyo. As the Gini coefficient increases, the CS rate in the provinces increases (95% CI: 0.11-0.42).

Conclusion. CS rates generally showed an upward trend, with variations across different regions. Income inequality was associated with higher CS rates, highlighting the influence of structural social factors on this disease in Argentina. Income inequality was associated with higher CS rates at the provincial level, demonstrating the impact of structural factors on disparities in this disease in Argentina.

Keywords: *congenital syphilis; socioeconomic factors; Argentina; linear models; Gini coefficient.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10710.eng

To cite: Tumas N, Scruzzi GF, Peresini V, Godoy AC, Willington AP, Vaggione G, et al. Congenital syphilis in Argentina: temporal trends and association with income inequality, 2006–2021. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510710.

[1] Centro de Investigaciones y Estudios sobre Cultura y Sociedad (CONICET-UNC), Córdoba, Argentina; [2] Faculty of Medical Sciences, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina; [3] Faculty of Health Sciences, Universidad Católica de Córdoba, Argentina; [4] Department of Jurisdiction of Epidemiology and Level Integration, Ministerio de Salud Córdoba, Argentina; [5] Department of Epidemiology, Secretaría de Salud, Municipalidad de Córdoba, Argentina; [6] Asociación de Bienestar y Desarrollo (ABD), Barcelona, Spain; [7] School of Public Health, Faculty of Medical Sciences, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Correspondence to *Natalia Tumas: natalia.tumas@unc.edu.ar*

Funding*: This work has been developed within the framework of a research project funded by the Secretariat of Science and Technology (SeCyT), Universidad Nacional de Córdoba (SeCyT Consolidar Project RESOL-2023-258-E-UNC-SECYT#ACTIP).*

Conflict of interest: *None.*

Received*: 4-4-2025*
Accepted*: 7-24-2025*

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

INTRODUCTION

Congenital syphilis (CS) is a significant public health issue that remains an unresolved challenge.[1] Mother-to-child transmission of syphilis is caused by syphilis infection during pregnancy, which subsequently affects the newborn.[2] The consequences are severe, with a perinatal mortality rate of nearly 40% due to miscarriages and neonatal death, as well as an increased risk of premature birth and low birth weight.[3]

According to the World Health Organization (WHO), there was a significant increase in CS cases, reaching 700,000 worldwide in 2022.[4] In the Americas, the incidence of syphilis increased by 30% between 2020 and 2022, and the CS rate reached 4.98 cases per 1,000 live births, which is 10 times higher than the target set for 2030.[4]

Timely diagnosis and treatment of syphilis in pregnant women are crucial to preventing CS. Inadequate prenatal care and delayed or incomplete treatment of maternal syphilis are factors associated with CS.[5,6] In addition, social determinants have been identified that contribute to the unequal incidence of CS in different populations. These structural and social vulnerability determinants influence behavioral and clinical risk factors.[6,7]

Since the 1940s, with the discovery of penicillin, a milestone was reached in the treatment of syphilis; however, evidence suggests that its control and eradication depend primarily on understanding complex processes that involve social, cultural, environmental, biological, and economic factors. In particular, the relationship between the health of the mother, the unborn child, and living conditions is crucial in the context of CS.[1] Indeed, the scientific literature indicates that CS has a higher incidence in children of socially vulnerable women, including young, single mothers with lower levels of education and belonging to ethnic minority groups.[8] In addition, previous studies show that various indicators of social inequality are related to the occurrence of CS.[9-13] However, research on this subject in Argentina remains limited. Given this scenario, the objective of this study is to describe the temporal trends in CS rates and evaluate their association with income inequality in Argentina in the period 2006-2021.

METHODS

Study design and data sources

An ecological study was conducted,[14] which included the 24 jurisdictions of Argentina (23 provinces plus the Autonomous City of Buenos Aires [CABA, by its Spanish acronym]) as units of analysis during the period 2006-2021.

Data on CS cases and live births by jurisdiction for this period were obtained from the National Ministry of Health's Basic Indicators series, which comes from the National Health Surveillance System (SNVS, by its Spanish acronym).[15] The SNVS network of establishments is made up of 67% publicly funded institutions.

Based on data on stillbirths and live births, stillbirth rates were estimated by jurisdiction for each year of the study. Information on the Gini index was obtained from the Permanent Household Survey (EPH, by its Spanish acronym), based on databases publicly available from the National Institute of Statistics and Censuses (INDEC, by its Spanish acronym).[16] It should be noted that the Gini index is a measure of inequality in income distribution within a population. Its range varies from 0 to 1, with 0 representing complete equality and 1 representing maximum inequality.[17]

All data used in this study come from secondary sources, are publicly available, and are anonymized. This work, developed within the framework of a project accredited by the Secretariat of Science and Technology of the Universidad Nacional de Córdoba, was submitted for evaluation by the CIEIS HNC-UNC, according to note NO-2023-00566264-UNC-CE#HNC, which resolves that, in accordance with current regulations in the province of Córdoba (Provision 40, art. 5), it does not require approval by an ethics committee.

Statistical analysis

Initially, the temporal distribution of CS rates for the national total and by region during the period studied (2006-2021) was analyzed using trend graphs. Next, descriptive statistics of the CS rate and the Gini coefficient were calculated for the national total and by region for the periods 2006-2010, 2011-2015, and 2016-2021. Subsequently, the distribution of CS rates by Gini coefficient tertiles was analyzed, using box plots. Finally, linear mixed models were estimated, including years as random intercepts, regions and population size of jurisdictions as covariates, the Gini coefficient (standardized to its mean) as the exposure variable, and CS rates as the response variable. The multilevel approach applied, in which observations are nested within years,

allows for capturing variation between years and partially considering temporal correlation throughout the period analyzed. Although it does not explicitly model temporal dependence within each jurisdiction, it helps control for some of the unobserved heterogeneity linked to the temporal context. All analyses were performed using Stata™ software.[18]

RESULTS

The CS rate shows an oscillating and upward trend at the national level and in most regions, with a sustained increase in the Northwest (NOA, by its Spanish acronym). Particularly in the last five years, there has been a marked increase in Cuyo and heterogeneous behavior in Patagonia (*Figure 1, Table 1*).

Table 1 presents descriptive statistics of CS rates and the Gini coefficient at the national level and by region. Nationwide, CS rates are highest on average (1.42 CS cases per 1,000 live births) for the final five-year period (2016-2021). At the regional level, the Northeast (NEA, by its Spanish acronym) region has the highest CS rates for the entire study period (1.97 CS cases per 1,000 live births). In comparison, the Patagonia region has the lowest values (0.61 CS cases per 1,000 live births). There is considerable heterogeneity in CS rates both between regions and between periods.

Regarding the Gini coefficient, the country has a value of 0.44 for the entire period studied, with the first five years of the study (2006-2010) showing the highest values (0.46). At the regional level, the first period (2006-2010) shows coefficients slightly higher than those of subsequent periods. In general, there is not much variability in the Gini coefficient, either between regions or between periods.

Figure 2 shows that, although in all periods there is a higher concentration of CS in jurisdictions with greater income inequality (tertile III), the most remarkable heterogeneity is observed in the last years (2016-2021). Results from ANOVA tests indicate that the mean CS rates differed significantly between Gini tertiles in the periods 2011–2015 and 2016–2021 ($p < 0.05$).

The results of the model estimation indicate that as the Gini coefficient increases, the CS rate in Argentine jurisdictions increases. Specifically, for each one standard deviation increase in the Gini coefficient (0.035), the provincial CS rate rises by 0.26 (95% CI: 0.11-0.42). Furthermore, compared to the Patagonia region, all regions have higher CS rates (*Table 2*).

DISCUSSION

The study results showed a fluctuating and upward trend in the CS rate at the national level

Figure 1. Temporal distribution of the congenital syphilis rate at the national level and by region. Argentina, 2006-2021

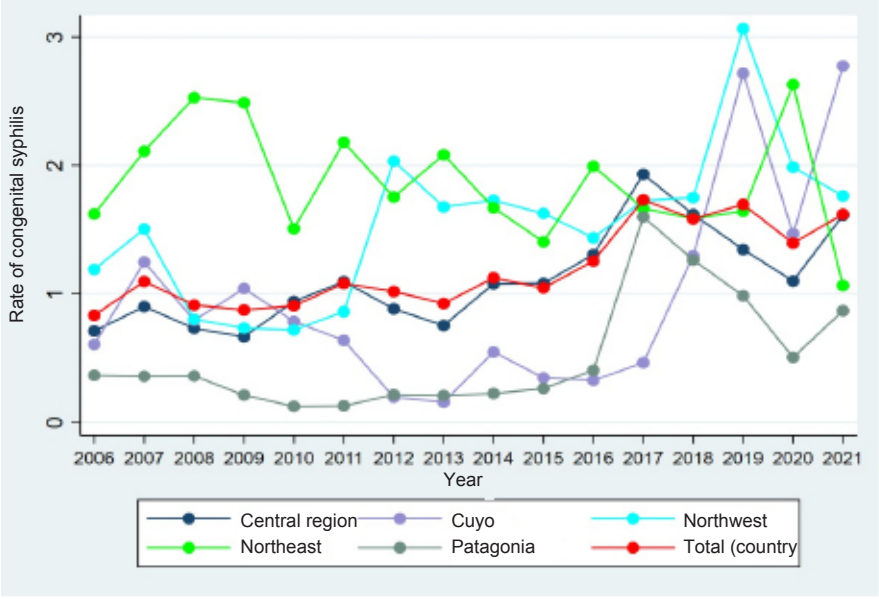


Table 1. Descriptive statistiscs of congenital syphilis rates and the Gini coefficient at the national and regional level, and by period, 2006-2021

	Congenital syphilis rate				Gini coefficient			
Region/period	**Mean**	**Standard deviation**	**Median**	**p25-p75**	**Mean**	**Standard deviation**	**Median**	**p25-p75**
Central region								
2006-2010	1.02	0.62	1.01	0.49-1.34	0.43	0.01	0.43	0.42-0.43
2011-2015	1.04	0.42	0.91	0.85-1.49	0.39	0.01	0.39	0.39-0.40
2016-2021	1.29	0.84	1.6	0.36-1.80	0.41	0.02	0.41	0.40-0.43
Total period (2006-2021)	1.1	0.78	1	0.46-1.57	0.41	0.02	0.41	0.39-0.42
Cuyo								
2006-2010	1.56	1.74	0.91	0.28-2.85	0.42	0.03	0.42	0.41-0.43
2011-2015	0.43	0.15	0.4	0.30-0.55	0.38	0.01	0.38	0.37-0.39
2016-2021	1.36	1.4	0.84	0.44-2.28	0.38	0.03	0.38	0.35-0.40
Total period (2006-2021)	1.18	1.87	0.71	0.13-1.22	0.39	0.03	0.39	0.37-0.41
Northwest								
2006-2010	0.96	0.82	0.88	0.55-0.93	0.46	0.05	0.44	0.44-0.46
2011-2015	1.27	0.89	1.38	0.36-1.64	0.41	0.02	0.4	0.39-0.42
2016-2021	1.67	1.48	1.2	0.59-1.62	0.41	0.04	0.41	0.39-0.43
Total period (2006-2021)	1.31	1.44	0.89	0.35-1.82	0.42	0.04	0.41	0.39-0.44
Northeast								
2006-2010	1.92	0.73	1.74	1.37-2.48	0.46	0.03	0.46	0.44-0.47
2011-2015	1.66	0.91	1.26	1.09-2.22	0.4	0.03	0.4	0.38-0.41
2016-2021	1.82	0.66	1.78	1.34-2.30	0.41	0.03	0.41	0.39-0.43
Total period (2006-2021)	1.97	1.87	1.48	0.86-2.37	0.42	0.04	0.41	0.39-0.44
Patagonia								
2006-2010	0.31	0.26	0.22	0.28-0.37	0.43	0.03	0.43	0.41-0.44
2011-2015	0.18	0.13	0.15	0.14-0.20	0.4	0.02	0.4	0.38-0.41
2016-2021	1.11	1.24	0.67	0.39-0.83	0.42	0.03	0.42	0.4-0.44
Total (2006-2021)	0.61	1.12	0.33	0.10-0.62	0.41	0.03	0.41	0.39-0.43
Total (country)								
2006-2010	1.07	1.05	0.85	0.26-1.46	0.46	0.02	0.46	0.45-0.47
2011-2015	0.87	0.8	0.55	0.28-1.32	0.42	0.01	0.42	0.42-0.42
2016-2021	1.42	1.19	0.92	0.53-1.81	0.44	0.01	0.43	0.43-0.44
Total period (2006-2021)	1.17	0.3	1.08	0.91-1.39	0.44	0.02	0.43	0.42-0.44

and in most regions, with a sustained increase in the NOA and recent marked increases in Cuyo. In addition, the results of the model estimation indicated that as income inequality increases, the CS rate in the provinces increases, and that the Patagonia region has the lowest CS rate.

Similar to these findings, a study conducted in Porto Velho (Brazil) reported an increase in the incidence of CS during the period 2009-2014,[19] and a survey conducted in Bahia (Brazil) also showed an increase in incidence in the period 2007-2017.[9] In contrast, in Mexico, after the implementation of the regional strategy *Elimination of mother-to-child transmission of HIV and CS in the Americas* in 2009, there was a decrease in the CS rate, reaching values below the target set by the Pan American Health Organization (PAHO); however, significant regional variations were observed.[20]

This study found a positive association between CS and the Gini coefficient. Fajardo and Schmalbach[10] analyzed inequalities in the

Figure 2. Distribution of the congenital syphilis rate by Gini coefficient tertiles. Argentina, periods 2006-2010, 2011-2015, and 2016-2021

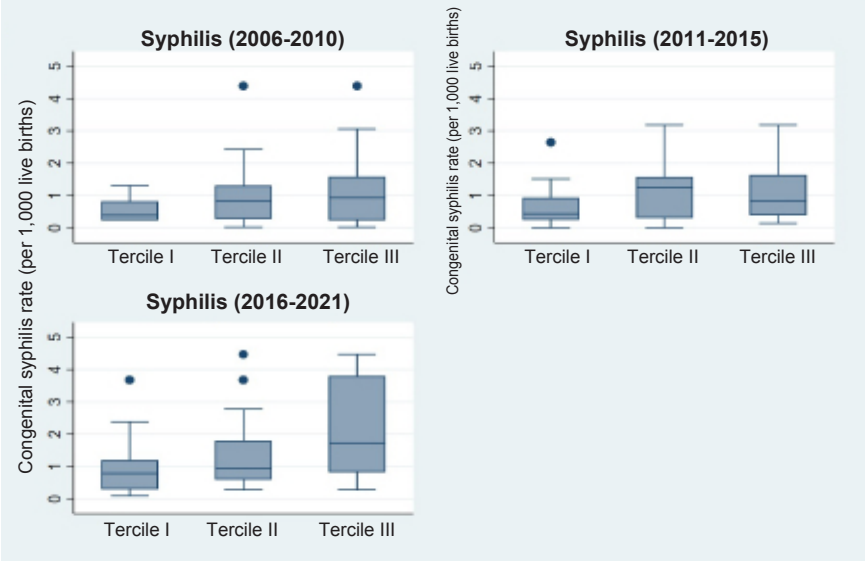


Table 2. Measures of association between the congenital syphilis rate and the Gini coefficient. Argentina, 2006-2021

	β	95%CI	*p-value*
Gini coefficient (Z score)	0.264	0.109-0.419	0.001
Region*			
Central	0.518	0.016-1.020	0.043
Cuyo	0.779	0.316-1.243	0.001
Northwest	0.689	0.267-1.111	0.001
Northeast	1.103	0.656-1.550	<0.001

Linear mixed model adjusted for the population size of the jurisdictions, with random intercept for the years.
95%CI: 95% confidence interval.
**Patagonia region as reference.*

incidence of CS related to living conditions in neighborhoods in the city of Bogotá (Colombia). They found that the incidence was much higher than the target proposed by PAHO, with the highest incidence concentrated in places with the worst living conditions. Ramos et al.[11]analyzed the variation in CS incidence rates according to the spatial distribution of the living conditions index among neighborhoods in the city of Recife (Brazil) from 2007 to 2016, finding a higher incidence in strata with poorer living conditions, as well as in districts with poor sanitary conditions and low educational levels among heads of households. In addition, Da Costa Dantas et al.[12] observed a spatial correlation between poorer socioeconomic conditions (specifically, inadequate sanitation and water supply) and an increase in CS in the northern regions of Brazil.

Contrary to the results of our study, Soares and Aquino,[9] when analyzing the incidence of CS in Bahia (Brazil) during the period 2007-2017, identified a significant positive association between the CS rate and the human development index (HDI), but a negative association with the Gini index. In addition, Costa et al.[13] showed that a higher Gini coefficient was associated with a lower incidence of CS. They suggest that one of the mechanisms could be that income inequalities exacerbate health inequalities in more vulnerable populations, but not in the total population.

Multiple factors may explain the observed association between income inequality and increased CS rates. In contexts of greater inequality, socially disadvantaged pregnant women often face various barriers to accessing health services, including geographical, economic, organizational, and cultural obstacles, which create conditions that increase the likelihood

of vertical transmission of this infection. The discontinuity and late start of prenatal controls, plus the limitations of the health system in detecting and treating sexually transmitted diseases promptly in contexts of high inequality, are also critical factors in this process.

In addition, in some areas of the country –such as the NOA and NEA– additional factors may contribute to income inequality, amplifying the risk of CS. Previous evidence from Latin American countries suggests that other social factors, such as migration processes, can affect the monitoring of pregnant women and hinder adherence to treatment regimens.[23] Furthermore, in contexts of high inequality, the health system tends to be highly fragmented, with subsystems that have disparate capacities in terms of adequate coverage and continuity of care.[24]

It is worth noting that Argentina is a country with a high degree of social inequality, which translates into significant disparities in various health indicators,[25,26] including those related to maternal and child health.[27] In this regard, the results of this study, which show marked heterogeneities in the temporal and regional distribution of CS, also show similarities with the results of previous studies.

In the recent Argentine context, various public policies have been promoted aimed at strengthening sexual and reproductive health, with potential impact on reducing CS. Both changes to the information system and changes to case definitions influenced the casuistry of CS cases. Thus, as of epidemiological week 18 of 2018, SNVS 2.0 allows for the unambiguous identification of individuals, as it takes information from the national identity document of the National Registry of Persons. As for changes in the case definition, starting in 2021 and with the update of the standards manual in 2022, the notification of newborns exposed to *Treponema pallidum* infection was incorporated in cases where the treatment status of the pregnant person is unknown. These changes aim to enhance the sensitivity and specificity of the surveillance system. *Figure S1* in the supplementary material summarizes these temporary changes in CS reporting in Argentina.

Particularly during the last year, there has been a reorientation of national policies in this area, with a growing transfer of responsibilities to provincial governments. This decentralization has been accompanied by a significant reduction in the resources allocated to strategic programs, such as sexual health and responsible procreation, which affects the provision of key supplies—including benzathine penicillin—and limits the operational capacity to sustain prenatal screening actions in several jurisdictions.

This study has several limitations that are worth mentioning. First, changes in the surveillance system and case definition could have introduced fluctuations in CS reporting, which may have affected the interpretation of the temporal trend. Second, other potentially confounding variables, such as prenatal care, were not included in the analysis. Third, although the study considered regional differences, the analysis was not disaggregated by age groups or specific subpopulations (such as adolescents or migrants), nor were patterns within jurisdictions explored, which could conceal significant internal heterogeneities. Additionally, the period analyzed ends in 2021, which is a response to data availability constraints. However, this limitation also affects the validity of the results, considering recent changes in public health. Finally, to avoid ecological fallacies typical of this type of design, it is essential to note that the results observed at the jurisdictional level cannot be directly inferred at the individual level. Among its strengths, this study is the first to analyze the trend of CS in a recent period and its association with an indicator of income inequality in Argentina.

The findings of this study show the need to implement effective actions to prevent CS from an equity perspective. To this end, it is essential to strengthen public health programs with comprehensive interventions that ensure access to affordable and accessible health services, taking into account the social determinants of health.

CONCLUSION

This study shows that overall CS rates presented an upward trend, although with heterogeneous pattern in different regions. Additionally, it identifies that income inequality is associated with higher CS rates at the provincial level, reflecting the influence of structural social factors on this condition in our country. ■

The supplementary material provided with this article is presented as submitted by the authors. It is available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10710_AO_Tumas_Anexo.pdf

REFERENCES

1. Herrero MB, Deluca G, Faraone S. Desigualdades sociales, inequidades y enfermedades desatendidas: sífilis congénita en la agenda de salud internacional. *Physis*. 2020;30(4):e300416.
2. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2013;91(3):217-26.
3. Gilmour LS, Walls T. Congenital Syphilis: a Review of Global Epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2023;36(2):e0012622.
4. Organización Panamericana de la Salud. Orientaciones para la eliminación de la sífilis y la sífilis congénita en las Américas - OPS/OMS. [Accessed on: July 28, 2025] Available at: https://www.paho.org/es/documentos/orientaciones-para-eliminacion-sifilis-sifilis-congenita-americas
5. Pascoal LB, Carellos EVM, Tarabai BHM, Vieira CC, Rezende LG, Salgado BSF, et al. Maternal and perinatal risk factors associated with congenital syphilis. *Trop Med Int Health*. 2023;28(6):442-53.
6. Tetteh A, Moore V. The rise of congenital syphilis in Canada: threats and opportunities. *Front Public Health*. 2024;12:1522698.
7. de Morais LS, Pimentel SVT, Kawa H, Fonseca SC. Temporal trend of congenital syphilis in the most populous municipality of metropolitan region II of Rio de Janeiro state. *Rev Paul Pediatr*. 2023;41:e2021337.
8. De Souza CDF, Machado MF, Correia DS, Do Carmo RF, Cuevas LE, Santos VS. Spatiotemporal clustering, social vulnerability and risk of congenital syphilis in northeast Brazil: an ecological study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2020;114(9):657-65.
9. Soares MAS, Aquino R. Associação entre as taxas de incidência de sífilis gestacional e sífilis congênita e a cobertura de pré-natal no Estado da Bahia, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2021;37(7):e00209520.
10. Fajardo AO, Eslava-Schmalbach J. Desigualdades en la incidencia de sífilis congénita relacionada con las condiciones de vida, Bogotá Colombia 2013-2014. *Cad Saude Colet*. 2020;28(4):510-7.
11. Ramos R de SP da S, Carneiro GR, de Oliveira ALS, da Cunha TN, Ramos VP. Incidence of congenital syphilis according to inequalities and living conditions in the city of Recife, Pernambuco, Brazil. *Rev Bras Saúde Mater Infantil*. 2021;21(3):785-94.
12. Dantas J da C, Marinho C da SR, Pinheiro YT, Ferreira MÂF, da Silva RAR. Temporal trend and factors associated with spatial distribution of congenital syphilis in Brazil: An ecological study. *Front Pediatr*. 2023;11:1109271.
13. Costa IB, Pimenta IDSF, Aiquoc KM, Oliveira ÂGR da C. Congenital syphilis, syphilis in pregnancy and prenatal care in Brazil: An ecological study. *PLoS One*. 2024;19(6):e0306120.
14. Borja-Aburto VH. Estudios ecológicos. *Salud Publica Mex*. 2000;42(6):533-8.
15. Argentina. Ministerio de Salud. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Indicadores Básicos. [Accessed on: July 21, 2025]. Available at: https://www.argentina. gob.ar/salud/deis/indicadores
16. Argentina. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Distribución del ingreso. [Accessed on: July 21, 2025]. Available at: https://www.indec.gob.ar/indec/ web/Nivel4-Tema-4-31-60
17. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). Consideraciones sobre el índice de Gini para medir la concentración del ingreso. In: Sexto Taller Regional sobre Indicadores sobre el Desarrollo Social - LC/R.2046–2000:343-373. [Accessed on: July 21, 2025]. Available at: https://hdl.handle.net/11362/31612
18. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC.; 2017.
19. Moreira KFA, de Oliveira DM, de Alencar LN, Cavalcante DFB, Pinheiro A de S, Orfão NH. Perfil dos casos notificados de sífilis congênita. *Cogitare Enferm*. 2017;22(2):1–10.
20. Pineda-Leguízamo R, Villasis-Keever M. Sífilis congénita: un problema vigente. *Rev Mex Pediatr*. 2017;84(2):45-7.
21. Chan EYL, Smullin C, Clavijo S, Papp-Green M, Park E, Nelson M, et al. A qualitative assessment of structural barriers to prenatal care and congenital syphilis prevention in Kern County, California. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249419.
22. Brandenburger D, Ambrosino E. The impact of antenatal syphilis point of care testing on pregnancy outcomes: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247649.
23. Parada D, Wirtz A, Olarte R, Pedraza M, Hoffmann B, Blofield M. The social determinants of maternal and congenital syphilis at the Colombia–Venezuela border: a qualitative study of twenty mothers of newborns with congenital syphilis [Preprint]. *medRxiv*. 2024.08.30.24312781.
24. Seabra I, Ferreira GRON, Sorensen W, Oliveira C, Parente AT, Gir E, et al. Spatial scenery of congenital syphilis in Brazil between 2007 and 2018: an ecological study. *BMJ Open*. 2022;12(4):e058270.
25. Scruzzi GF, Tumas N, Pou SA. Perfiles de transición epidemiológica-nutricional y carga de morbi-mortalidad por COVID-19 en Argentina: un estudio ecológico. *Cad Saude Publica*. 2021;37(7):e00345920.
26. Tumas N, Rodríguez Junyent C, Aballay LR, Scruzzi GF, Pou SA. Nutrition transition profiles and obesity burden in Argentina. *Public Health Nutr*. 2019;22(12):2237-47.
27. Tumas N, Godoy AC, Peresini V, Peisino ME, Boldrini G, Vaggione G, et al. El cuidado prenatal y los determinantes sociales: estudio ecológico en Argentina. *Poblac Salud Mesoam*. 2022;19(2):224-44.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202410518

Actividad física insuficiente en adolescentes

Paula Weissbrod[1], María I. Peñalva[2], Ariela Slarner[2], Patricia Jáuregui Leyes[1]

RESUMEN

Introducción. La actividad física insuficiente (AFI) afecta a muchos niños y adolescentes. Entender sus factores asociados es clave para mejorar su salud. El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia y los factores asociados a la AFI en adolescentes.

Población y métodos. Adolescentes de 13 a 18 años que asistieron a controles de salud en dos efectores de atención primaria durante agosto y septiembre de 2023. Se aplicó una encuesta para determinar el nivel de actividad física e identificar factores asociados a ello.

Resultados. Se incluyeron 111 adolescentes. El 61,26 % (68) del total consideró que no realiza AF suficiente; el 88 % (98) presentaba AFI. El único factor asociado significativamente con mayor actividad física fue tener que trabajar o ayudar en la casa.

Conclusión. La prevalencia de AFI fue del 88 % y la necesidad de trabajar o ayudar en casa se asoció con mayor nivel de actividad física.

Palabras clave: *adolescente; ejercicio físico; conducta sedentaria; encuestas y cuestionarios.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10518
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10518.eng

Cómo citar: Weissbrod P, Peñalva MI,Slarner A, Jáuregui Leyes P. Actividad física insuficiente en adolescentes. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202410518.

[1] Centro de Salud y Acción Comunitaria (CeSAC) 39, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; [2] Servicio de Pediatría, Hospital General de Agudos J. M. Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para *Paula Weissbrod: pweissbrod@fibertel.com.ar*

Financiamiento*: Ninguno.*

Conflicto de intereses*: Ninguno que declarar.*

Recibido*: 1-8-2024*
Aceptado*: 2-4-2025*

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

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la actividad física (AF) como cualquier movimiento corporal que consuma energía, y se recomienda realizar al menos 60 minutos diarios de AF moderada a vigorosa para niños y adolescentes de 5 a 17 años.[1] Sin embargo, muchos adolescentes no cumplen con estas recomendaciones, lo que se clasifica como actividad física insuficiente (AFI).

La AF beneficia el desarrollo integral, la mejora del rendimiento escolar y mantener hábitos saludables en la vida adulta, entre otros.[1,2] Pero los adolescentes identifican barreras para realizarla, como falta de tiempo, deberes escolares o ausencia de lugares cercanos para practicarla.[3] Factores como edad y género afectan los niveles de AF, siendo los de mayor edad y las mujeres quienes menos actividad realizan.[3,4]

A nivel mundial, más del 80 % de los adolescentes no alcanzan el nivel mínimo recomendado.[4] En Argentina, solo el 16,9 % de los estudiantes entre 13 y 15 años son físicamente activos.[5]

Esta investigación busca identificar el nivel de AFI y sus factores asociados en un grupo de adolescentes de 13 a 18 años que consultan para su control de salud en un hospital general y en un centro de salud de la zona sur de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

POBLACIÓN Y MÉTODO

Durante agosto y septiembre de 2023, se realizó un estudio observacional de corte transversal, analítico, en el Consultorio de Adolescencia del Hospital General de Agudos J. M. Penna y en el Centro de Salud y Acción Comunitaria 39, de la zona sur de la Ciudad de Buenos Aires (CABA).

Se incluyó de manera consecutiva a adolescentes de 13 a 18 años que concurrían a control de salud, que no presentaban contraindicación para realizar actividad física o problemas para entender o responder a la encuesta.

Se realizó una encuesta administrada por las investigadoras. Su llenado duró aproximadamente 5 minutos. Previo a su administración, se leyó el encabezado que presentaba la encuesta y el motivo de esta, se los invitó a participar, aclarando que al responderla daban su consentimiento para participar.

La encuesta constaba de 2 secciones: la primera recabó datos sobre edad, sexo, lugar de residencia, escolaridad, empleo, acceso y distancia a centros deportivos, percepción y preferencias sobre la AF realizada y uso de pantallas (punto de corte: máximo 4 horas diarias).[6] La segunda sección consistió en la aplicación del cuestionario PAQ-A[7] (Physical Activity Questionnaire for Adolescents) (*Material complementario*), cuyo rango de puntuación para cada ítem es de 1 a 5. Se obtiene un puntaje final que consiste en un promedio. Las puntuaciones más altas son indicativas de mayor AF; un puntaje menor a 2,75 indica AFI.[8]

Para el análisis estadístico descriptivo, en variables cuantitativas se utilizó mediana y rango intercuartílico 25-75 % (RIC 25-75 %); y para las categóricas, frecuencia y porcentajes. Para el análisis inferencial, estudiando la relación entre AFI y factores asociados, se utilizó la prueba de Wilcoxon y la de chi-cuadrado. El análisis estadístico se realizó con el programa Stata 14.2.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General de Agudos J. M. Penna.

RESULTADOS

Durante el período en estudio, consultaron para control de salud en los centros participantes 132 adolescentes de 13 a 18 años. De ellos, 116 cumplían con los criterios de inclusión, pero 5 se negaron a responder. Es así que se incluyeron 111 adolescentes. Los datos demógraficos y escolares se resumen en la *Tabla 1*.

La mediana general del PAQ-A fue de 2,11 (RIC 25-75 % 1,59-2,53). La AFI estuvo presente en el 88,28 % (98) (*Tabla 1*).

El análisis bivariado de los factores asociados a AFI en la primera etapa de la encuesta se observa en la *Tabla 2*.

El único factor que mostró asociación estadísticamente significativa fue el trabajar/ayudar en la casa (p = 0,032, AFI 37,76 % [37/98] *vs*. actividad física suficiente [AFS] 69,23 % [9/13]).

En el resto de las variables no se observó una diferencia significativa. Cabe mencionar que, de los que presentaron AFI (98), el 87,76 % (86) respondieron que les gustaba algo, bastante o mucho hacer AF; el 56,12 % (55) paga para hacer algún tipo de AF; el 73,47 % (72) tiene un alto uso recreativo de las pantallas y solo el 23,47 % (23) realiza actividad extracurricular no deportiva.

Por otro lado, el 61,26 % (68) del total consideró que no realiza AF suficiente. Los motivos mencionados son que no tienen tiempo (17/68-25 %) y que no quieren ir solos (13/68-19,12 %) (*Figura 1*).

Tabla 1. Características de los participantes

	TOTAL (n = 111)	**AFI*** (n = 98)	**AFS**** (n = 13)	***P***
EDAD, años (rango 13-18)	15 (14-16)	15 (14-16)	15 (14-17)	0,265(1)
SEXO				
Femenino	64 (57,66)	58 (59,18)	6 (46,15)	0,274(2)
LUGAR DE RESIDENCIA				
CABA	55 (49,55)	48 (48,98)	7 (53,85)	0,486(2)
Pcia. Bs. As.	56 (50,45)	50 (51,02)	6 (46,15)	
ESCOLARIDAD				
Primaria	2 (1,80)	2 (2,04)	0 (0,00)	
Secundaria 1.er ciclo	48 (43,25)	45 (45,92)	3 (23,08)	0,303(2)
Secundaria 2.do ciclo	58 (52,25)	48 (48,98)	10 (76,92)	
Facultad	3 (2,70)	3 (3,06)	0 (0,00)	
TIPO DE JORNADA				
Simple				
Turno mañana	33 (29,73)	29 (29,59)	4 (30,77)	
Turno tarde	51 (45,95)	45 (45,92)	6 (46,15)	1,000(2)
Completa	27 (24,32)	24 (24,49)	3 (23,08)	
PAQ-A mediana	**2,11 (1,59-2,53)**	**1,96 (1,53-2,36)**	**2,98 (2,87-3,22)**	<0,001(1)

Datos cuantitativos expresados en mediana y RIC 25-75 % (rango intercuartílico). Datos cualitativos expresados en n (%). Análisis estadístico:[1] Wilcoxon,[2] chi-cuadrado.
*AFI: actividad física insuficiente; **AFS: actividad física suficiente; CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Pcia. Bs. As.: Provincia de Buenos Aires.
PAQ-A: Physical Activity Questionnaire for Adolescents.

Tabla 2. Factores asociados a actividad física insuficiente

	TOTAL (n = 111)	**AFI* (n = 98)**	**AFS** (n = 13)**	***P***
Concurre a algún lugar donde pueda hacer AF	61 (54,95)	51 (52,04)	10 (76,92)	0,079(2)
Paga para hacer AF	59 (53,15)	55 (56,12)	4 (30,77)	0,077(2)
Dispone de un lugar cercano para hacer AF	105 (94,59)	93 (94,90)	12 (92,31)	0,535(2)
N.º de cuadras del lugar más cercano	3 (2-6)	3 (2-5)	5 (3-6)	0,851(1)
N.º de cuadras que considera cerca	10 (5-15)	10 (5-12)	15 (7-15)	0,121(1)
Considera que no hace AFS	68 (61,26)	63 (64,29)	5 (38,46)	0,069(2)
N.º de horas por semana de AF que considera suficiente	5 (3-10)	5 (3-9)	4 (3-10)	0,726(1)
Le gusta hacer AF (algo, bastante o mucho)	99 (89,19)	86 (87,76)	13 (100)	0,206(2)
Le gusta hacer AF escolar	84 (75,68)	73 (74,49)	11 (84,62)	0,340(2)
2 o más días por semana de AF escolar	64 (57,66)	56 (57,14)	8 (61,54)	0,292(2)
2 o más recreos en el día	98 (88,29)	87 (88,78)	11 (84,61)	0,832(2)
Hace actividad extracurricular no deportiva	26 (23,42)	23 (23,47)	3 (23,08)	0,64(2)
2 o más veces por semana	17 (15,31)	16 (16,33)	1 (1,79)	0,613(2)
Trabaja/cuida hermanos	46 (41,44)	37 (37,76)	9 (69,23)	0,032(2)
Pantalla más de 4 horas				
Uso recreativo	79 (71,17)	72 (73,47)	7 (53,85)	0,128(2)
Uso para estudio/trabajo	30 (27,03)	26 (26,53)	4 (30,77)	0,487(2)

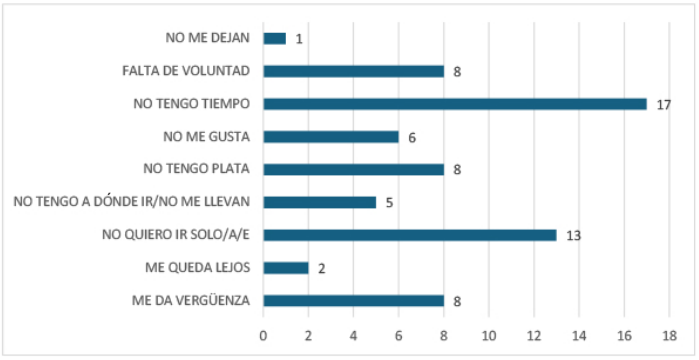
Datos cuantitativos expresados en mediana y RIC 25-75 % (rango intercuartílico). Datos cualitativos expresados en n (%). Análisis estadístico:[1] Wilcoxon,[2] chi-cuadrado.
AFI: actividad física insuficiente; AFS: actividad física suficiente; AF: actividad física.

DISCUSIÓN

El estudio reveló una alta tasa de AFI (88 %) entre los adolescentes encuestados, superior a lo reportado en estudios previos.[1,5] Este dato es preocupante teniendo en cuenta los beneficios que la AF trae a la salud integral y el desarrollo de los adolescentes.[1,2]

En cuanto a la edad, el estudio no corroboró la relación inversa entre edad y actividad física reportada en otras investigaciones.[9,10] Casi

Figura 1. Motivos por los que refieren no realizar actividad física suficiente



Se incluyen solo las respuestas de los 68 adolescentes que consideran que no realizan actividad física suficiente.

el 60 % de los adolescentes con AFI fueron mujeres, lo que concuerda con la literatura.[9,11,12]

Los motivos que refieren los adolescentes para no realizar AF coinciden con los ya descriptos.[3,9] Los más mencionados son no tener tiempo, no querer ir solos, les da vergüenza, falta de voluntad, no tener plata, entre otros.

Factores relacionados con la escolaridad, como número de clases de AF escolar, número de recreos y cercanía de lugares para realizar AF, también son mencionados en la literatura,[3,9] pero no pudieron ser corroborados en este trabajo.

El 64 % del grupo AFI refiere que debería hacer más AF, sin embargo, continúan sin hacerla. Sería conveniente realizar estudios con un enfoque cualitativo que permitan identificar las causas que llevan a los adolescentes a no realizar suficiente AF aunque saben que deberían hacerla.

Llama la atención que el grupo de adolescentes con AFS tenían que trabajar o cuidar niños en sus hogares en mayor proporción que los que tienen AFI, de manera significativa. Esto pudo motivarlos a organizarse mejor y utilizar la AF como una distracción de sus responsabilidades.

Si bien la diferencia no fue significativa, los que tenían AFI referían más uso de pantalla recreativa que los que realizaban AFS, en coincidencia con lo relatado en la literatura.[6,12] Aunque no se encontró evidencia suficiente sobre la efectividad de intervenciones escolares para reducir el tiempo de pantallas,[13] se infiere que fomentar la AF contribuiría a una reducción del tiempo en pantallas mejorando la salud física y mental de los jóvenes.

Existen estudios que analizan la relación del nivel socioeconómico y la AF.[10,12] Concluyen que, a menor nivel socioeconómico, menor es la AF. Dado que este estudio se desarrolló en una población de bajos recursos, sería relevante replicarlo en contextos con recursos más altos para comparar las barreras que enfrentan los adolescentes en cuanto a la AF.

Existen programas de políticas públicas y enfocados en las escuelas, pero sus resultados varían y su evidencia es limitada en cuanto al aumento de la AF y la disminución del tiempo frente a pantallas.[14,15]

El estudio utilizó una herramienta validada al español para medir la actividad física, lo que constituye una fortaleza. La principal limitación es que se aplicó en una población homogénea de bajos recursos, por lo que se recomienda replicar el estudio en diferentes contextos socioeconómicos.

En conclusión, se confirma que los adolescentes tienen un alto nivel de AFI, pero son numerosos los factores que influyen en la cantidad de AF que realizan y varían en diferentes poblaciones. Identificarlos en cada población es un recurso valioso para establecer estrategias de políticas públicas y locales que permitan modificar conductas y mejorar la salud integral de los jóvenes. ■

El material complementario que acompaña este artículo se presenta tal como ha sido remitido por los autores. Se encuentra disponible en:

https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10518_CB_Weissbrod_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OMS sobre actividad física y hábitos sedentarios: de un vistazo. Ginebra: OMS; 2020.

2. Centers for Disease Control and Prevention. Physical Activity Basics and Your Health. 2024. [Consulta: 10 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.cdc.gov/physical-activity-basics/about/index.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/spanish/los-beneficios-de-la-actividad-fisica
3. Serra Puyal J, Generelo Lanaspa E, Zaragoza Casterad J. Barreras para la realización de actividad física en adolescentes en la provincia de Huesca. *Rev Int Med Cienc Act Fís Deporte*. 2010;10(39):470-82.
4. Guthold R, Stevens G, Riley L, Bull F. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1·6 million participants. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(1):23-35.
5. Argentina. Secretaría de Gobierno de Salud. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Encuesta Mundial de Salud Escolar (EMSE). Resumen Ejecutivo Total Nacional [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud y Desarrollo Social; 2018. [Consulta: 24 de marzo de 2024]. Disponible en: https://fagran.org.ar/wp-content/uploads/2020/01/cnt-emse-2018.pdf
6. Cristi-Montero C, Rodríguez R. Paradoja: "activo físicamente pero sedentario, sedentario pero activo físicamente". Nuevos antecedentes, implicaciones en la salud y recomendaciones. *Rev Med Chil*. 2014;142(1):72-8.
7. Martínez-Gómez D, Martínez-de-Haro V, Pozo T, Welk G, Villagra A, Calle M, et al. Fiabilidad y validez del cuestionario de actividad física PAQ-A en adolescentes españoles. *Rev Esp Salud Publica.* 2009;83(3):427-39.
8. Benítez-Porres J, Alvero-Cruz J, Sardinha L, López-Fernández I, Carnero E. Cut-off values for classifying active children and adolescents using the Physical Activity Questionnaire: PAQ-C and PAQ-A. *Nutr Hosp.* 2016;33(5):564.
9. Montoya Trujillano A, Pinto Rebatta D, Taza Mendoza A, Meléndez Olivari E, Alfaro Fernández P. Nivel de actividad física según el cuestionario PAQ-A en escolares de secundaria en dos colegios de San Martin de Porres – Lima. *Rev Hered Rehabil.* 2016;1(1):21.
10. Marques A, Henriques-Neto D, Peralta M, Martins J, Demetriou Y, Schönbach DMI, et al. Prevalence of Physical Activity among Adolescents from 105 Low, Middle, and High-Income Countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):3145.
11. Hall-López J, Ochoa-Martínez P. Brecha de género en la participación de tareas motrices de educación física. *Retos.* 2023;48:298-303.
12. Piñeros M, Pardo C. Actividad física en adolescentes de cinco ciudades colombianas: Resultados de la encuesta mundial de Salud a Escolares. *Rev Salud Publica*. 2010;12(6):903-14.
13. Sequí-Dominguez I, Cavero-Redondo I, Alvarez-Bueno C, Lopez-Gil J, Martinez-Vizcaíno V, Pascual-Morena C. Effectiveness of eHealth Interventions Promoting Physical Activity in Children and Adolescents: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res*. 2024;26:e41649.
14. Peralta M, Henriques-Neto D, Bordado J, Loureiro N, Diz S, Marques A. Active Commuting to School and Physical Activity Levels among 11 to 16 Year-Old Adolescents from 63 Low-and Middle-Income Countries. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(4):1276.
15. Vancampfort D, Van Damme T, Firth J, Smith L, Stubbs B, Rosenbaum S, et al. Correlates of physical activity among 142,118 adolescents aged 12-15 years from 48 low- and middle-income countries. *Prev Med*. 2019;127:105819.

Brief report

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202410518

Insufficient physical activity in adolescents

Paula Weissbrod[1], María I. Peñalva[2], Ariela Slarner[2], Patricia Jáuregui Leyes[1]

ABSTRACT

Introduction. Insufficient physical activity (IPA) affects a significant number of children and adolescents. Understanding its associated factors is key to improving their health. This study aimed to determine the prevalence and characteristics associated with IPA in adolescents.

Population and methods. Adolescents aged 13 to 18 years who attended health checkups at two primary care centers during August and September 2023. A survey was applied to determine the physical activity level and its associated factors.

Results. A total of 111 adolescents were included in the study. Of the total, 61.26% (68) considered themselves to have not done enough physical activity; 88% (98) had an IPA. The only factor significantly associated with greater physical activity was having to work or help around the house.

Conclusion. The prevalence of IPA was 88%, and the need to work or help at home was associated with higher levels of physical activity.

Keywords: *adolescent; physical exercise; sedentary behavior; surveys and questionnaires.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10518.eng

To cite: Weissbrod P, Peñalva MI, Slarner A, Jáuregui Leyes P. Insufficient physical activity in adolescents. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6): e202410518.

[1] Centro de Salud y Acción Comunitaria (CeSAC) 39, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; [2] Department of Pediatrics, Hospital General de Agudos J. M. Penna, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to *Paula Weissbrod: pweissbrod@fibertel.com.ar*

Financing*: None.*

Conflict of interest*: None.*

Received*: 8-1-2024*
Accepted*: 4-2-2025*

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

INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) defines physical activity (PA) as any energy-consuming bodily movement, and at least 60 minutes of moderate to vigorous PA daily is recommended for children and adolescents aged 5 to 17 years.[1] However, many adolescents do not meet these recommendations, which is classified as insufficient physical activity (IPA).

PA benefits integral development, improved school performance, and the maintenance of healthy habits in adult life, among other things.[1,2] However, adolescents identify barriers to PA, such as lack of time, schoolwork, or lack nearby places to practice it. Some factors, such as age and gender, affect PA levels, and older adolescents and women are the least active.[3,4]

Over 80% of adolescents worldwide do not reach the minimum recommended level.[4] In Argentina, only 16.9% of students between the ages of 13 and 15 are physically active.[5]

This research aims to identify the level of IPA and its associated factors in adolescents aged 13 to 18 who consult for their health control in a general hospital and a health center in the southern area of the Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

POPULATION AND METHOD

A cross-sectional, analytical, observational study was conducted in August and September 2023 at the Adolescent Clinic of Hospital General de Agudos J. M. Penna and Centro de Salud y Acción Comunitaria 39, located in the southern area of the Autonomous City of Buenos Aires (CABA, by its Spanish acronym).

Adolescents aged 13 to 18 who attended a health checkup and did not present contraindications for physical activity or problems understanding or responding to the survey were consecutively included.

The researchers administered a survey. It took approximately 5 minutes. Before its administration, the headline presenting the survey and its purpose was read, and participants were invited to participate, with clarification that by answering the survey, they were giving their consent to participate.

The survey consisted of two sections: the first section collected data on age, sex, place of residence, education, employment, access to and distance from sports facilities, perceptions, and preferences regarding physical activity (PA) performed, as well as screen use (cut-off point: maximum of 4 hours per day).[6] The second section consisted of the application of the PAQ-A[7] (Physical Activity Questionnaire for Adolescents) questionnaire (Supplementary Material), with a score range of 1 to 5 for each item and a final score calculated as the average. Higher scores are indicative of greater PA; a score of less than 2.75 indicates IPA.[8]

For the descriptive statistical analysis, median and interquartile range 25-75% (IQR 25-75%) were used for quantitative variables, while frequencies and percentages were used for categorical variables. The Wilcoxon test and the chi-square test were used for inferential analysis to examine the relationship between IPA and associated factors. Statistical analysis was performed with the Stata 14.2™ program.

The Ethics Committee of the Hospital General de Agudos J. M. Penna approved the work.

RESULTS

During the study period, 132 adolescents aged 13 to 18 visited the participating centers for health check-ups. Of these, 116 met the inclusion criteria; however, 5 individuals refused to participate. Thus, 111 adolescents were included. Demographic and school data are summarized in *Table 1*.

The overall median PAQ-A was 2.11 (RIC 25-75 % 1.59-2.53). IPA was present in 88.28% (98) (*Table 1*).

Table 2 shows the bivariate analysis of the factors associated with IPA in the first stage of the survey.

The only factor that showed a statistically significant association was working or helping at home ($p = 0.032$, IPA 37.76% [37/98] vs. sufficient physical activity [SPA] 69.23% [9/13]).

No significant differences were observed for the remaining variables. It is worth mentioning that of those who presented IPA (98), 87.76% (86) responded that they liked doing PA somewhat, quite a lot, or a lot; 56.12% (55) pay to do some PA; 73.47% (72) have a high recreational use of screens, and only 23.47% (23) do non-sport extracurricular activity.

On the other hand, 61.26% (68) of the total respondents considered that they do not engage in enough physical activity. The reasons mentioned were that they do not have time (17/68, 25%) and that they do not want to go alone (13/68, 19.12%) (*Figure 1*).

Table 1. Characteristics of the participants

	Total (n = 111)	IPA* (n = 98)	SPA** (n = 13)	*p*-value
AGE, years (range 13-18)	15 (14-16)	15 (14-16)	15 (14-17)	0.265(1)
SEX				
Female	64 (57.66)	58 (59.18)	6 (46.15)	0.274(2)
PLACE OF RESIDENCE				
CABA	55 (49.55)	48 (48.98)	7 (53.85)	0.486(2)
Buenos Aires province	56 (50.45)	50 (51.02)	6 (46.15)	
EDUCATIONAL LEVEL				
Primary	2 (1.80)	2 (2.04)	0 (0.00)	
Secondary, 1st cycle	48 (43.25)	45 (45.92)	3 (23.08)	0.303(2)
Secondary, 2nd cycle	58 (52.25)	48 (48.98)	10 (76.92)	
Faculty	3 (3.06)	3 (2.70)	0 (0.00)	
TYPE OF SCHEDULE				
Single				
Morning shift	33 (29.73)	29 (29.59)	4 (30.77)	1.000(2)
Afternoon shift	51 (45.95)	45 (45.92)	6 (46.15)	
Complete	27 (24.32)	24 (24.49)	3 (23.08)	
PAQ-A	**2.11 (1.59-2.53)**	**1.96 (1.53-2.36)**	**2.98 (2.87-3.22)**	**<0.001(1)**

Quantitative data is expressed as the median and interquartile range (IQR), 25-75%. Qualitative data expressed as n (%). Statistical analysis: (1)Wilcoxon, (2)chi-square.
**IPA: insufficient physical activity; **SPA: sufficient physical activity; CABA: Autonomous City of Buenos Aires (by its Spanish acronym). PAQ-A: Physical Activity Questionnaire for Adolescents.*

Table 2. Factors associated with insufficient physical activity

	TOTAL (n = 111)	IPA* (n = 98)	SPA** (n = 13)	*p*-value
Go where they can do PA	61 (54.95)	51 (52.04)	10 (76.92)	0.079(2)
Pay to do PA	59 (53.15)	55 (56.12)	4 (30.77)	0.077(2)
They have a nearby place to do PA	105 (94.59)	93 (94.90)	12 (92.31)	0.535(2)
N.° of blocks from the nearest location	3 (2-6)	3 (2-5)	5 (3-6)	0.851(1)
N.° of blocks they consider nearby	10 (5-15)	10 (5-12)	15 (7-15)	0.121(1)
Considers that they do not do SPA	68 (61.26)	63 (64.29)	5 (38.46)	0.069(2)
N.° of hours per week of PA that they consider sufficient	5 (3-10)	5 (3-9)	4 (3-10)	0.726(1)
Like to do PA (some. a lot. or quite a lot)	99 (89.19)	86 (87.76)	13 (100)	0.206(2)
Like to do PA at school	84 (75.68)	73 (74.49)	11 (84.62)	0.340(2)
Days per week of PA at school	64 (57.66)	56 (57.14)	8 (61.54)	0.292(2)
≥2 breaks in a day	98 (88.29)	87 (88.78)	11 (84.61)	0.832(2)
Practice an extracurricular non-sporting activity	26 (23.42)	23 (23.47)	3 (23.08)	0.64(2)
≥2 times per week	17 (15.31)	16 (16.33)	1 (1.79)	0.613(2)
Work/care for siblings	46 (41.44)	37 (37.76)	9 (69.23)	0.032(2)
Screen time more than 4 hours				
Recreational use	79 (71.17)	72 (73.47)	7 (53.85)	0.128(2)
Use for study/work	30 (27.03)	26 (26.53)	4 (30.77)	0.487(2)

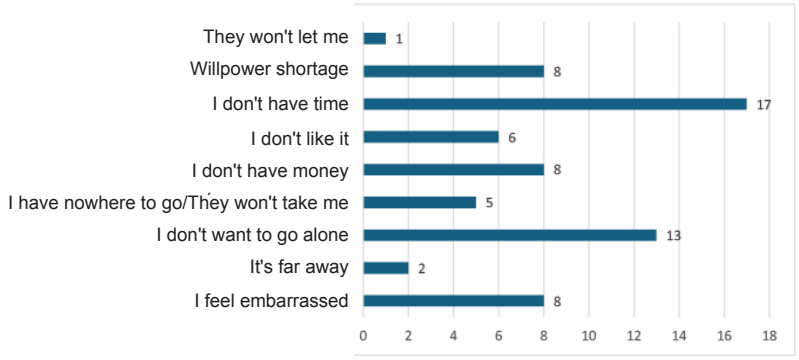
Quantitative data expressed as median and IQR (interquartile range), 25-75%. Qualitative data expressed as n (%). Statistical analysis: (1)Wilcoxon, (2)chi-square.
IPA: insufficient physical activity; SPA: sufficient physical activity; PA: physical activity.

DISCUSSION

The study revealed a high rate of IPA (88%) among the surveyed adolescents, which is higher than the rate reported in previous studies.[1,5] This is a cause for concern considering the benefits PA brings to the overall health and development of adolescents.[1,2]

Regarding age, the study did not confirm the inverse relationship between age and physical activity as reported in other studies.[9,10] Almost

Figure 1. Reasons for not doing enough physical activity



Only the answers of the 68 adolescents who consider themselves to be insufficiently physically active are included.

60% of the adolescents with IPA were female, which agrees with the literature.[9,11,12]

Adolescents' reasons for not engaging in PA coincide with those already described.[3,9] The most frequently mentioned are not having time, not wanting to go alone, embarrassment, lack of will, and lack of money, among others.Factors related to schooling, such as the number of school PA classes, the number of recesses, and the proximity of places to perform PA, are also mentioned in the literature,[3,9] but could not be corroborated in this study. We include only the responses of the 68 adolescents who reported not engaging in sufficient physical activity, as reported in other studies.[9,10]

Sixty-four percent of the IPA group reported that they should do more PA, but they still do not. It would be advisable to conduct studies with a qualitative approach to identify the causes that lead adolescents not to engage in sufficient PA, even though they know it is beneficial.

It was found that a group of adolescents with IPA had to work or take care of children at home in a significantly higher proportion than those without IPA. This may have motivated them to organize themselves more effectively and use PA as a means of distraction from their responsibilities.

Although the difference was not significant, those who had IPA reported more recreational screen use than those who had SPA, in agreement with what has been reported in the literature.[6,12]

Although insufficient evidence was found on the effectiveness of school interventions in reducing screen time,[13] it is inferred that encouraging PA would contribute to reducing screen time by improving young people's physical and mental health.

Some studies investigate the relationship between socioeconomic status and PA.[10,12] They conclude that the lower the socioeconomic level, the lower the PA. Given that this study was conducted in a low-income population, it would be relevant to replicate it in contexts with higher resources to compare the barriers faced by adolescents in terms of PA.

There are public policy and school-based programs, but their results vary, and the evidence regarding their effectiveness in increasing PA and decreasing screen time is limited.[14,15]

The study utilized a validated Spanish-language tool to measure physical activity, as well as a strength. The main limitation is that it was applied in a homogeneous, low-income population; therefore, it is recommended that the study be replicated in different socioeconomic contexts.

In conclusion, adolescents have a high level of IPA; however, various factors influence this level, but the amount of PA they perform varies in different populations. Identifying them in each population is a valuable resource for establishing public and local policy strategies to modify behaviors and improve the overall health of young people. ■

The supplementary material provided with this article is presented as submitted by the authors. It is available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10518_CB_Weissbrod_Anexo.pdf

REFERENCES

1. Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OMS sobre actividad física y hábitos sedentarios: de un vistazo. Ginebra: OMS; 2020.

2. Centers for Disease Control and Prevention. Physical Activity Basics and Your Health. 2024. [Accessed on: April 10, 2024]. Available at: https://www.cdc.gov/physical-activity-basics/about/index.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/spanish/los-beneficios-de-la-actividad-fisica
3. Serra Puyal J, Generelo Lanaspa E, Zaragoza Casterad J. Barreras para la realización de actividad física en adolescentes en la provincia de Huesca. *Rev Int Med Cienc Act Fís Deporte*. 2010;10(39):470-82.
4. Guthold R, Stevens G, Riley L, Bull F. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1·6 million participants. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(1):23-35.
5. Argentina. Secretaría de Gobierno de Salud. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Encuesta Mundial de Salud Escolar (EMSE). Resumen Ejecutivo Total Nacional [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud y Desarrollo Social; 2018. [Accessed on: March 24, 2024]. Available at: https://fagran.org.ar/wp-content/uploads/2020/01/cnt-emse-2018.pdf
6. Cristi-Montero C, Rodríguez R. Paradoja: "activo físicamente pero sedentario, sedentario pero activo físicamente". Nuevos antecedentes, implicaciones en la salud y recomendaciones. *Rev Med Chil*. 2014;142(1):72-8.
7. Martínez-Gómez D, Martínez-de-Haro V, Pozo T, Welk G, Villagra A, Calle M, et al. Fiabilidad y validez del cuestionario de actividad física PAQ-A en adolescentes españoles. *Rev Esp Salud Publica*. 2009;83(3):427-39.
8. Benítez-Porres J, Alvero-Cruz J, Sardinha L, López-Fernández I, Carnero E. Cut-off values for classifying active children and adolescents using the Physical Activity Questionnaire: PAQ-C and PAQ-A. *Nutr Hosp*. 2016;33(5):564.
9. Montoya Trujillano A, Pinto Rebatta D, Taza Mendoza A, Meléndez Olivari E, Alfaro Fernández P. Nivel de actividad física según el cuestionario PAQ-A en escolares de secundaria en dos colegios de San Martin de Porres – Lima. *Rev Hered Rehabil*. 2016;1(1):21.
10. Marques A, Henriques-Neto D, Peralta M, Martins J, Demetriou Y, Schönbach DMI, et al. Prevalence of Physical Activity among Adolescents from 105 Low, Middle, and High-Income Countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):3145.
11. Hall-López J, Ochoa-Martínez P. Brecha de género en la participación de tareas motrices de educación física. *Retos*. 2023;48:298-303.
12. Piñeros M, Pardo C. Actividad física en adolescentes de cinco ciudades colombianas: Resultados de la encuesta mundial de Salud a Escolares. *Rev Salud Publica*. 2010;12(6):903-14.
13. Sequí-Dominguez I, Cavero-Redondo I, Alvarez-Bueno C, Lopez-Gil J, Martinez-Vizcaíno V, Pascual-Morena C. Effectiveness of eHealth Interventions Promoting Physical Activity in Children and Adolescents: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res*. 2024;26:e41649.
14. Peralta M, Henriques-Neto D, Bordado J, Loureiro N, Diz S, Marques A. Active Commuting to School and Physical Activity Levels among 11 to 16 Year-Old Adolescents from 63 Low-and Middle-Income Countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(4):1276.
15. Vancampfort D, Van Damme T, Firth J, Smith L, Stubbs B, Rosenbaum S, et al. Correlates of physical activity among 142,118 adolescents aged 12-15 years from 48 low- and middle-income countries. *Prev Med*. 2019;127:105819.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510694

Un vuelo retrasado por la niebla y la historia de *sir* Michael Anthony Epstein (1921-2024) e Yvonne Margaret Barr (1932-2016)

Alejandro Donoso Fuentes[1], *Daniela Arriagada Santis*[1]

RESUMEN

El virus de Epstein-Barr, descubierto en 1964, fue el primer virus oncogénico humano identificado que puede persistir asintomáticamente de por vida. Se asocia con un amplio espectro de enfermedades en la población pediátrica, incluidas patologías benignas como la mononucleosis infecciosa o graves como la linfohistiocitosis hemofagocítica, entre otras.

El profesor *sir* Anthony Epstein (1921-2024), patólogo y virólogo inglés, fue su codescubridor junto con la viróloga irlandesa Yvonne Barr (1932-2016). Se revisa la historia y detallan las particularidades de carácter serendípico que finalizaron con la identificación del virus, junto a la biografía de ambos científicos, quienes dieron origen a este célebre epónimo, el cual perdura hasta nuestros días.

Palabras clave: sir *Anthony Epstein; Yvonne Barr; virus de Epstein-Barr; infectología; historia de la medicina.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10694
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10694.eng

Cómo citar: Donoso Fuentes A, Arriagada Santis D. Un vuelo retrasado por la niebla y la historia de *sir* Michael Anthony Epstein (1921-2024) e Yvonne Margaret Barr (1932-2016). *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510694.

[1] *Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz I, La Florida, Santiago, Chile.*

Correspondencia para *Alejandro Donoso F: adonosofuentes@gmail.com*

Financiamiento*: Ninguno.*

Conflicto de intereses: *Ninguno que declarar.*

Recibido*: 16-3-2025*
Aceptado*: 27-3-2025*

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

MONONUCLEOSIS INFECCIOSA. ANTECEDENTES HISTÓRICOS EN CHILE Y ARGENTINA

Hace un siglo, el nombre de mononucleosis infecciosa (MI) era uno de los más utilizados, pues era el que mejor reflejaba sus características. No obstante, existían más de una decena de otras denominaciones que los médicos empleaban. En la *Revista Chilena de Pediatría* de 1930 se encuentra la primera referencia bibliográfica de esta enfermedad[1] y, tan solo dos años después, en la misma revista, fue publicado por el pediatra O. Wiederhold el primer caso clínico, quien en aquella oportunidad lo llamó *fiebre ganglionar de Pfeiffer*. Para su tratamiento, los mejores resultados se observaban con el uso de sulfatiazol y suero de convalecientes de MI o escarlatina.[1] El agente causal era atribuido a diversos gérmenes, tanto bacterianos ("estreptococo relacionado con la escarlatina") como virales ("virus filtrable, que reproducía la enfermedad en monos luego de ser inoculados con sangre de pacientes con MI").

Cuatro décadas después, en los *Archivos Argentinos de Pediatría* de septiembre de 1972, el Dr. Oscar Turró y cols.,[2] del Hospital de Pediatría Dr. Pedro de Elizalde, comunicaron las características clínicas y de laboratorio de seis lactantes con MI internados durante 1970, destacando la rareza y el grave pronóstico en el niño de primera infancia. Los autores señalan que "se piensa que es determinada por el virus de Epstein-Barr". A continuación, se revisa la historia que terminó con la identificación del virus causante.

BREVE HISTORIA DEL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

El Dr. Denis Burkitt (1911-1993), cirujano militar irlandés, fue destinado durante la Segunda Guerra Mundial (1943) a Uganda, protectorado británico en África Oriental.[3]

Luego del fin de la conflagración, optó por quedarse trabajando en un hospital público de Kampala. En el año 1957, evaluó por primera vez a un paciente pediátrico con la mandíbula muy inflamada, pero no pudo establecer un diagnóstico; pocas semanas después vio otro caso similar. Incrédulo de que esto fuera una coincidencia, comenzó a revisar casuísticas de varios hospitales del país y terminó encontrando 38 casos de niños del África ecuatorial con el mismo tipo de "mandíbula hinchada".[4,5]

El 22 de marzo de 1961, el Dr. Burkitt visitó Inglaterra y llevó a cabo una conferencia en el Hospital Middlesex de Londres cuyo tópico fue "El cáncer infantil más común en África tropical: un síndrome hasta ahora no reconocido". Entre el público se encontraba el Dr. Michael Anthony Epstein (1921-2024), quien investigaba el rol de los virus en el desarrollo del cáncer.[4,6] El Dr. Epstein se sintió intrigado y, a la vez, entusiasmado de lo que escuchó, como se puede apreciar en el siguiente texto referente a su impresión de la ponencia:

Había estado trabajando en el Hospital Middlesex en el entonces muy poco popular virus causante de cáncer de los pollos (virus del sarcoma de Rous). Cuando Burkitt mencionó la peculiar geografía del tumor determinada por la temperatura y las precipitaciones, inmediatamente consideré la posible participación de un virus causante de cáncer humano propagado por un vector dependiente del clima y decidí, mientras Burkitt hablaba, detener mi trabajo actual y buscar un agente de ese tipo.

Fue así como comenzó la colaboración profesional entre ellos. En un inicio, el Dr. Epstein viajó a Kampala para visitar al Dr. Burkitt y coordinar, en forma más precisa, el trabajo conjunto. El Dr. Epstein le pidió al Dr. Burkitt muestra de tejidos, las cuales envió en forma periódica por avión desde Uganda a su laboratorio en Londres para análisis (más tarde recibió el nombre de "linfoma de Burkitt"). De esta manera, los afamados investigadores médicos iniciaron una rutina que se extendería durante casi 3 años.[6,7] El Dr. Epstein buscó incansablemente, pero no pudo aislar mediante técnicas de cultivo estándar u obtener mediante microscopia electrónica evidencias del elusivo virus luego de haber inyectado extracto del tejido en huevos de gallina, en ratones y en células humanas.[7,8]

Por aquella época, mediante una subvención del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos de 45 000 dólares, el Dr. Epstein reclutó, a fines de 1963, a la joven Dra. Yvonne Barr (1932-2016) para la preparación del cultivo celular y al Dr. Bert Geoffrey Achong (1928-1996) para que lo ayudara en la búsqueda, gracias a sus conocimientos de microscopia electrónica.[9,10]

Sin embargo, un evento serendípico ocurriría en el laboratorio londinense del Dr. Epstein.[11]

El viernes 5 de diciembre de 1963, el vuelo nocturno de la British Overseas Airways Corporation, proveniente desde Kampala, fue desviado hacia la ciudad de Manchester, debido a una densa niebla. Este inconveniente tuvo

como resultado que la muestra número 26 (tejido de mandíbula superior de una niña de 9 años) arribara al laboratorio del Dr. Epstein un día después. Al observar la muestra, notó que el fluido de transporte, que normalmente era transparente, estaba turbio. No obstante, en vez de atribuirlo a una contaminación bacteriana, el Dr. Epstein lo examinó en el microscopio y vio una gran cantidad de células de linfoma viables que flotaban libremente, las cuales, debido a la demora del viaje, se habían desprendido de la muestra.[7,11] Fue así como decidió entregárselas a su asistente, la Dra. Barr, para que tratara de cultivarlas, tarea que ejecutó de manera exitosa. Luego de seis semanas, logró células linfoides malignas, formando la línea celular inmortal (EB-1), lo que le proporcionó suficiente cultivo para proseguir sus estudios en busca del virus causante.[4,7]

Esto se puede conocer a través de las propias palabras del Dr. Epstein:

Las células que flotaban libremente de esta muestra retrasada se pusieron en suspensión y la primera línea celular que creció debidamente se denominó EB para distinguirla de las células HeLa, OMK, BHK (HeLa: Henrietta Lacks; OMK: Owl Monkey Kidney; BHK: baby hamster kidney) y otras células en el laboratorio... Esta fue la primera vez que alguna célula de la serie linfocítica humana se había cultivado in vitro*... El descubrimiento se envió rápidamente para su publicación con mis asistentes de investigación, Bert Achong, que ayudó con la microscopia electrónica, e Yvonne Barr, que ayudó con el cultivo celular.*[9]

Posteriormente, en el mes de febrero de 1964 con la ayuda del Dr. Achong, estas células fueron examinadas en el microscopio electrónico y se pudo apreciar la existencia de unas partículas "como manchas redondas" a las que el Dr. Epstein catalogó inmediatamente, dada su morfología típica, como perteneciente al grupo herpes (*Figura 1*).

Notablemente, el virus fue identificado exactamente tres años y una semana después del primer encuentro de Epstein y Burkitt. El día 28 de marzo de 1964, se comunicó en solo dos escuetas páginas en *The Lancet*[12] este trascendental hallazgo.

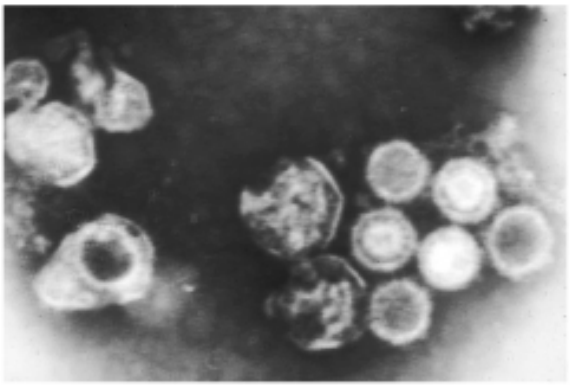
Prontamente, el Dr. Epstein decidió contactarse con los virólogos Werner y Gertrude Hendel, los cuales trabajaban en el Hospital Infantil de Filadelfia, quienes pudieron demostrar que el virus se encontraba presente en la totalidad de los niños enfermos y, sorprendentemente, una gran mayoría de los sanos eran portadores.[13]

El vínculo con la MI fue descubierto por ambos virólogos en el Hospital de Niños de Filadelfia en 1967.[14]

Michael Anthony Epstein (1921-2024)

Michael Anthony Epstein (*Figura 2*) nació el 18 de mayo de 1921 en Londres; fue uno de los tres hijos del escritor Mortimer Epstein (1880-1946) y de la trabajadora de beneficencia Olga Oppenheimer. Estudió medicina en el Trinity College de Cambridge y en la Escuela de Medicina del Hospital Middlesex en Londres.[11] Se especializó en patología y virología, centrando

Figura 1. Microscopia electrónica del virus de Epstein-Barr (1980)



National Cancer Institute. Fotografía liberada a dominio público por su autora, Linda Bartlett (Photographer). En https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Epstein-barr_virus.jpg.

sus intereses en cómo los virus pueden causar enfermedades. Tras obtener el título de médico, trabajó en la India como parte del Cuerpo Médico del Ejército Real (1945-1947) y luego como patólogo adjunto en el Hospital de Middlesex, en el cual llegó a ser jefe del Departamento de Patología Experimental en 1965.[11] Durante sus primeros años de carrera como asistente de investigación, su trabajo científico no se focalizó en el cáncer en humanos, sino que trabajó con el virus del sarcoma de Rous.[7]

Tras su descubrimiento del virus de Epstein-Barr, este se apoderó rápidamente de su vida laboral. El Dr. Epstein pasó el resto de su carrera tratando de entender su mecanismo oncogénico y en la creación de una vacuna mientras se desempeñaba como profesor de Patología (1968-1985) y jefe de departamento de Patología (1968-1983) en la Universidad de Bristol en el Reino Unido.[7] Desde 1986 al 2001 fue miembro del célebre Wolfson College en Oxford.[15]

Entre sus distinciones, en 1979 fue elegido miembro de la Royal Society, de la que fue vicepresidente entre 1986 y 1991, y en 1992 recibió la Medalla Real de la Sociedad. En 1982 recibió el Premio por Logros Distinguidos en Investigación del Cáncer. En 1985 fue nombrado Comandante de la Orden del Imperio Británico y en 1991 por sus servicios a la medicina fue nombrado caballero por la reina Isabel II y finalmente miembro fundador de la Academia de Ciencias Médicas en 1998.

El Dr. Epstein sentía pasión por la enseñanza de la ciencia en las escuelas; era un enérgico activista a favor de la educación científica y, en marzo de 2002, fue uno de los científicos y filósofos que enviaron una carta al primer ministro Tony Blair para protestar contra la enseñanza del creacionismo (creencia filosófica según la cual el universo y la vida se originaron de actos particulares de creación divina) en las escuelas. El 2009 se unió a un llamado para que se realizaran cambios en el currículo científico de las escuelas y apoyó la idea de instaurar un día festivo para el cumpleaños del naturalista Charles Darwin (1809-1882).

En 1950 se casó con Lisbeth Knight con quien tuvo tres hijos, y se separó en 1965. Al momento de su deceso, lo sobrevivía su pareja de muchos años, la viróloga Kate N. Ward.[11]

Su última conferencia fue en el año 2014 a la edad de 92 años en el Wolfson College en Oxford. El Dr. Epstein falleció recientemente, a pocos meses de cumplir 103 años, el día 6 de febrero de 2024.[11]

Yvonne Margaret (de soltera Barr) Balding (1932-2016)

La viróloga irlandesa Yvonne Barr (*Figura 2*) nació el 11 de marzo de 1932 en la ciudad de Carlow, ubicada el sureste de la isla. Estudió Zoología en la prestigiosa Universidad Trinity College de Dublin. Tras graduarse, ocupó varios puestos en laboratorios de investigación veterinaria y médica en el Reino Unido y Canadá, donde estudió la lepra humana y el virus del moquillo canino o *distemper*, entre otros.[5,16]

A la edad de 31 años, se incorporó como asistente de laboratorio del Dr. Epstein en el Bland-Sutton Institute of Pathology, Middlesex

Figura 2. A. Anthony Epstein (1921-2024). B. Yvonne Barr (1932-2016)



Hospital, de Londres.

Se casó en 1965 con el australiano Stuart F. Balding (1932-2019) e, inmediatamente después de completar su doctorado en la Universidad de Londres en 1966, emigró a Melbourne, Australia, donde crio a sus dos hijos.[16] Fue en ese país donde abandonaría, definitivamente, la investigación científica, en parte, se cree que debido a la discriminación sexista que había sufrido hasta entonces. Se decidió a enfocar toda su pujanza en la docencia de los niños, para lo cual obtuvo el Diplomado en Educación. Esto quedó registrado según lo referido por su hija Kristen Balding: "Me dijo que era un club de hombres. Me dio la impresión de que había tenido problemas para conseguir una plaza fija, así que se pasó a la enseñanza".[5,16]

La ahora Sra. Balding enseñó Biología (además de Física, Química y Matemáticas) en diversas escuelas secundarias privadas durante dos décadas, permaneciendo casi en el anonimato, pues nadie sabía que aquella profesora de ciencias había sido una de las codescubridoras del virus de Epstein-Barr.

La profesora Balding murió, sin mayor trascendencia pública, en la ciudad de Melbourne el 13 de febrero de 2016 a la edad de 83 años. En la lápida su familia evocó su contribución a la sociedad.[16]

Una de las últimas imágenes públicas de la doctora está disponible en un video (https://youtu.be/8MXFUHBRQjo) con oportunidad de la conmemoración del medio siglo del descubrimiento del virus (2014) y el cual se inicia con el saludo: "Hola, mi nombre es Yvonne Balding y soy la B del virus de Epstein-Barr". ■

REFERENCIAS

1. Ureta RE. Mononucleosis infecciosa. *Rev Chil Pediatr*. 1944;15(2): 81-119.
2. Turró O, Biagioli E, Torales R, Jaureguiberri JC, Ruiz A. Mononucleosis infecciosa en el lactante. *Arch Argent Pediat*. 1972;70(7):222-8.
3. Sugden B. Epstein-Barr virus: the path from association to causality for a ubiquitous human pathogen. *PLoS Biol*. 2014;12(9):e1001939.
4. Magrath I. Denis Burkitt and the African lymphoma. *Ecancermedicalscience*. 2009;3:159.
5. ¿Por qué sabemos tan poco sobre Yvonne Barr, la codescubridora del virus de Epstein-Barr? AMIF Innovación por la vida, 7 de noviembre de 2022. [Consulta: 27 de febrero de 2025]. Disponible en: https://amiif.org/por-que-sabemos-tan-poco-sobre-yvonne-barr-la-codescubridora-del-virus-de-epstein-barr/
6. Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(12):789-802.
7. Watts G. Sir Michael Anthony Epstein. *Lancet*. 2024;403(10431):1018.
8. Epstein A. On the discovery of Epstein-Barr virus: a memoir. *Epstein-Barr Virus Rep*. 1999;6:58-63.
9. Chasty B, Cadogan M. Yvonne Barr. Life in the Fastlane, 13 de abril de 2022. [Consulta: 2 de marzo de 2025]. Disponible en: https://litfl.com/yvonne-barr/
10. Epstein A. Why and How Epstein-Barr Virus Was Discovered 50 Years Ago. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390(Pt 1):3-15.
11. Bagcchi S. Sir Michael Anthony Epstein. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(5):455.
12. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 1964;1(7335):702-3.
13. Ansede M. Who was the woman who discovered a virus that exists in 95% of humans? El País, 21 de octubre de 2022. [Consulta: 6 de marzo de 2025]. Disponible en https://english.elpais.com/science-tech/2022-10-21/who-was-the-woman-who-discovered-a-virus-that-exists-in-95-of-humans.html
14. Henle G, Henle W, Diehl V. Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1968;59(1):94-101.
15. Ambinder RF, Xian RR. Sir Michael Anthony Epstein (1921-2024). *Science*. 2024;384(6693):274.
16. Gaston Estraga E. Yvonne Barr, codescubridora del virus que infecta a casi toda la población mundial. Mujeres con ciencia, 2023. [Consulta: 11 de marzo de 2025]. Disponible en: https://mujeresconciencia.com/2023/03/23/yvonne-barr-codescubridora-del-virus-que-infecta-a-casi-toda-la-poblacion-mundial/

Special article

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510694

A fog-delayed flight and the story of Sir Michael Anthony Epstein (1921–2024) and Yvonne Margaret Barr (1932–2016)

Alejandro Donoso Fuentes[1], *Daniela Arriagada Santis*[1]

ABSTRACT

The Epstein-Barr virus, was discovered in 1964, and was the first identified human oncogenic virus that can persist asymptomatically for life. It is associated with a broad spectrum of diseases in the pediatric population, including benign pathologies such as infectious mononucleosis or severe ones such as hemophagocytic lymphohistiocytosis, among others.

Professor Sir Anthony Epstein (1921-2024), an English pathologist and virologist, was its co-discoverer with the Irish virologist Yvonne Barr (1932-2016). We will review the history, and the particularities of the serendipitous character that ended with the virus identification, together with the biography of both scientists who gave rise to this famous eponym, which endures to this day.

Keywords: *Sir Anthony Epstein; Yvonne Barr; Epstein-Barr virus; infectology; history of medicine.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10694.eng

To cite: Donoso Fuentes A, Arriagada Santis D. A fog-delayed flight and the story of Sir Michael Anthony Epstein (1921–2024) and Yvonne Margaret Barr (1932–2016). *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510694.

[1] *Pediatric Critical Patient Unit, Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz I, La Florida, Santiago, Chile.*

Correspondence to *Alejandro Donoso F: adonosofuentes@gmail.com*

Financing*: None.*

Conflict of interest*: None.*

Received*: 3-16-2025*
Accepted*: 3-27-2025*

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

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS. HISTORICAL BACKGROUND IN CHILE AND ARGENTINA

A century ago, the term "infectious mononucleosis (IM)" was most commonly used, as it best reflected its characteristics. However, there were more than a dozen other names used by physicians. The first bibliographic reference to this disease is found in the *Revista Chilena de Pediatría* of 1930,[1] and, only two years later, in the same journal, the first clinical case was published by the pediatrician O. Wiederhold, who at that time called it *Pfeiffer's ganglion fever*. The best result for its treatment was observed with the use of sulfathiazole and serum from IM or scarlet fever convalescents.[1] The cause was attributed to several germs, both bacterial ("scarlet fever-related *Streptococcus*") and viral ("filterable virus, which reproduced the disease in monkeys after being inoculated with blood from IM patients").

Four decades later, in the *Archivos Argentinos de Pediatría* of September 1972, Dr. Oscar Turró et al.,[2] from the Hospital de Pediatría Dr. Pedro de Elizalde, reported the clinical and laboratory characteristics of six infants with IM hospitalized during 1970, highlighting the strangeness and severe prognosis in early childhood children. The authors note that "it is thought to be determined by Epstein-Barr virus." The following article is a review of the history of the identifying the causative virus.

BRIEF HISTORY OF THE EPSTEIN-BARR VIRUS

Dr. Denis Burkitt (1911-1993), an Irish military surgeon, was staying at Uganda during World War II (1943), a British protectorate in East Africa.[3]

After the end of the conflagration, he chose to continue working at a public hospital in Kampala. In 1957, he evaluated a pediatric patient with a very swollen jaw for the first time but could not establish a diagnosis; a few weeks later, he saw another similar case. Disbelieving that this was a coincidence, he began to review case histories from various hospitals in the country and found 38 cases of children from equatorial Africa with the same type of "swollen jaw".[4,5]

On March 22, 1961, Dr. Burkitt visited England and held a conference in Middlesex Hospital, London, whose topic was "The most common childhood cancer in tropical Africa: a hitherto unrecognized syndrom." Among the audience was Dr. Michael Anthony Epstein (1921-2024), who was investigating the role of viruses in cancer development.[4,6]

Dr. Epstein was intrigued and, at the same time, enthusiastic about what he heard, as can be seen in the following text regarding his impression of the presentation:

I had been working at Middlesex Hospital on the then very unpopular chicken cancer-causing virus (Rous sarcoma virus). When Burkitt mentioned the peculiar geography of the tumor as determined by temperature and rainfall, I immediately considered the possible involvement of a human cancer-causing virus spread by a climate-dependent vector. While Burkitt was speaking, I decided to stop my current work and look for such an agent.

This is how the professional collaboration between them began. Initially, Dr. Epstein traveled to Kampala to visit Dr. Burkitt and, more precisely, coordinate their work together. Dr. Epstein asked Dr. Burkitt for tissue samples, which he periodically flew from Uganda to his laboratory in London for analysis (later named "Burkitt's lymphoma"). Thus, the famed medical researchers began a routine over nearly 3 years.[6,7] Dr. Epstein searched tirelessly but however he couldn´t isolate the virus by standard culture techniques or obtain by electron microscopy evidence of the elusive virus after injecting tissue extract into chicken eggs, mice, and human cells.[7,8]

In late 1963, Dr. Epstein recruited the young Dr. Yvonne Barr (1932 -1932) through a $45,000 grant from the U.S. National Institutes of Health for cell culture preparation and Dr. Bert Geoffrey Achong (1928-1996) to assist him in the search, thanks to his knowledge of electron microscopy.[9,10]

However, a serendipitous event was to occur in Dr. Epstein's London laboratory.[11]

On Friday, December 5, 1963, the British Overseas Airways Corporation night flight from Kampala was diverted to Manchester due to heavy fog. As a result of this inconvenience, sample number 26 (upper jaw tissue from a 9-year-old girl) arrived at Dr. Epstein's laboratory a day later. Upon observing the sample, he noticed that the transport fluid, which was usually clear, was turbid. However, instead of attributing it to bacterial contamination, Dr. Epstein examined it under the microscope and saw many free-floating viable lymphoma cells detached from the sample due to the travel delay.[7,11] He gave them to his assistant, Dr. Barr, to try to culture them, which she did successfully. After six weeks, she obtained malignant lymphoid cells, forming the immortal cell line (EB-1), which provided him with

enough culture to continue his studies searching for the virus.[4,7]

We learn this from Dr. Epstein's own words:

The free-floating cells from this delayed sample were put into suspension, and the first properly grown cell line was named EB to distinguish it from HeLa, OMK, BHK (HeLa: Henrietta Lacks; OMK: Owl Monkey Kidney; BHK: baby hamster kidney), and other cells in the laboratory... This was the first time that any cell of the human lymphocytic series had been cultured in vitro.... The discovery was quickly submitted for publication with my research assistants, Bert Achong, who helped with electron microscopy, and Yvonne Barr, who helped with cell culture.[9]

Subsequently, in February 1964, with Dr. Achong´s help, these cells were examined under electron microscope, and it was possible to appreciate the existence of particles "like round spots", which Dr. Epstein immediately classified, given their typical morphology, as belonging to the herpes group (*Figure 1*).

The virus was identified three years and one week after Epstein and Burkitt's first meeting. On March 28, 1964, this momentous finding was reported in just two short pages in *The Lancet*.[12]

Dr. Epstein soon contacted virologists Werner and Gertrude Hendel, who worked at the Children's Hospital of Philadelphia. They demonstrated that the virus was present in all sick children and, surprisingly, that most healthy children were carriers.[13]

Both virologists discovered the link to IM at the Children's Hospital of Philadelphia in 1967.[14]

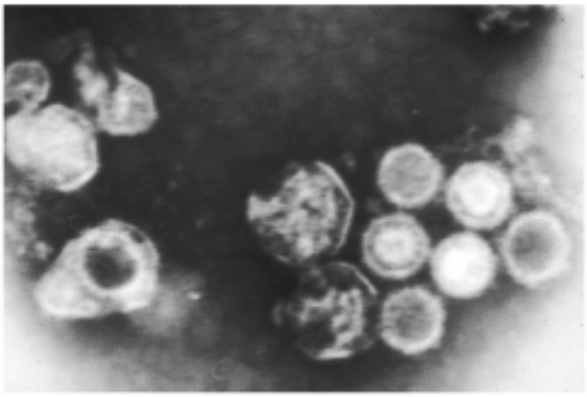
Michael Anthony Epstein (1921-2024)

Michael Anthony Epstein (*Figure 2*) was born on May 18, 1921, in London; he was one of three sons of writer Mortimer Epstein (1880-1946) and charity worker Olga Oppenheimer. He studied medicine at Trinity College, Cambridge, and the Middlesex Hospital Medical School in London.[11] He specialized in pathology and virology, focusing his interests on how viruses can cause disease. After qualifying as a medical doctor, he worked in India as part of the Royal Army Medical Corps (1945-1947) and then as an assistant pathologist at Middlesex Hospital, where he became head of the Department of Experimental Pathology in 1965.[11] During his early career as a research assistant, his scientific work was not focused on human cancer. Still, he worked with the Rous sarcoma virus.[7]

After he discovered the Epstein-Barr virus, it quickly took over his working life. Dr. Epstein spent the rest of his career trying to understand its oncogenic mechanism and in the creation of a vaccine while serving as professor of pathology (1968-1985) and head of the Department of Pathology (1968-1983) at the University of Bristol in the United Kingdom.[7] From 1986 to 2001, he was a fellow of the famous Wolfson College in Oxford.[15]

Among his honors, in 1979, he was elected a Fellow of the Royal Society, of which he was Vice-President from 1986 to 1991, and in 1992, he received the Society's Royal Medal. In 1982, he received the Award for Distinguished Achievement in Cancer Research. In 1985, he was made a Commander of the Order of the

Figure 1. Electron microscopy of Epstein-Barr virus (1980)



National Cancer Institute. Linda Bartlett (photographer) released a photograph into the public domain. It is available from https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Epstein-barr_virus.jpg.

British Empire, and in 1991, for his medical services, he was knighted by Queen Elizabeth II, and finally, a founding member of the Academy of Medical Sciences in 1998.

Dr. Epstein had a passion for teaching science in schools; he was an energetic activist for science education and, in March 2002, he was one of the scientists and philosophers who sent a letter to Prime Minister Tony Blair to protest against the teaching of creationism (the philosophical belief that the universe and life originated from particular acts of divine creation) in schools. In 2009, he joined a call for changes to the science curriculum in schools and supported the idea of a public holiday for the birthday of naturalist Charles Darwin (1809-1882).

In 1950, he married Lisbeth Knight, with whom he had three children, and separated in 1965. At the time of his death, he was survived by his longtime partner, virologist Kate N. Ward.[11]

His last lecture was in 2014 at 92 at Wolfson College in Oxford. Dr. Epstein passed away recently, just a few months shy of his 103rd birthday, on February 6, 2024.[11]

Yvonne Margaret (née Barr) Balding (1932-2016)

The Irish virologist Yvonne Barr (*Figure 2*) was born on March 11, 1932, in Carlow, located southeast of the island. She studied zoology at prestigious Trinity College Dublin. After graduating, she held several positions in veterinary and medical research laboratories in the United Kingdom and Canada, where she studied human leprosy and canine distemper virus, among others.[5,16]

At 31, she joined Dr. Epstein's laboratory as an assistant at the Bland-Sutton Institute of Pathology, Middlesex Hospital, London.

In 1965, she married the Australian Stuart F. Balding (1932-2019), and immediately after completing her doctorate at the University of London in 1966, she emigrated to Melbourne, Australia, where she raised her two children.[16] It was in that country where she would abandon scientific research, in part, it is believed, due to the sexist discrimination she had suffered until then. She decided to focus all her efforts on teaching children, for which she obtained an education diploma. Her daughter Kristen Balding recorded this: "She told me it was a boys' club. I thought he had trouble getting a tenured position, so she went into teaching."[5,16]

Mrs. Balding taught biology (in addition to physics, chemistry, and mathematics) in several private high schools for two decades, remaining almost anonymous. No one knew that this science teacher had been one of the co-discoverers of the Epstein-Barr virus.

Professor Balding died, without much public significance, in the city of Melbourne on February 13, 2016, at the age of 83. At the gravestone, her family evoked her contribution to society.[16]

One of the last public images of the doctor is available in a video (https:// youtu.be/8MXFUHBRQjo) on the commemoration of the half-century of the discovery of the virus (2014) and which opens with the greeting, "Hello, my name is Yvonne Balding, and I am the B for Epstein-Barr virus."

Figure 2. A. Anthony Epstein (1921-2024). B. Yvonne Barr (1932-2016)



REFERENCES

1. Ureta RE. Mononucleosis infecciosa. *Rev Chil Pediatr*. 1944;15(2): 81-119.
2. Turró O, Biagioli E, Torales R, Jaureguiberri JC, Ruiz A. Mononucleosis infecciosa en el lactante. *Arch Argent Pediat*. 1972;70(7):222-8.
3. Sugden B. Epstein-Barr virus: the path from association to causality for a ubiquitous human pathogen. *PLoS Biol.* 2014;12(9):e1001939.
4. Magrath I. Denis Burkitt and the African lymphoma. *Ecancermedicalscience*. 2009;3:159.
5. ¿Por qué sabemos tan poco sobre Yvonne Barr, la codescubridora del virus de Epstein-Barr? AMIF Innovación por la vida, 7 de noviembre de 2022. [Accessed on: February 27, 2025]. Available at: https://amiif.org/por-que-sabemos-tan-poco-sobre-yvonne-barr-la-codescubridora-del-virus-de-epstein-barr/
6. Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(12):789-802.
7. Watts G. Sir Michael Anthony Epstein. *Lancet.* 2024;403(10431):1018.
8. Epstein A. On the discovery of Epstein-Barr virus: a memoir. *Epstein-Barr Virus Rep*. 1999;6:58-63.
9. Chasty B, Cadogan M. Yvonne Barr. Life in the Fastlane, 13 de abril de 2022. [Accessed on: March 2, 2025]. Available at: https://litfl.com/yvonne-barr/
10. Epstein A. Why and How Epstein-Barr Virus Was Discovered 50 Years Ago. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;390(Pt 1):3-15.
11. Bagcchi S. Sir Michael Anthony Epstein. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(5):455.
12. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet.* 1964;1(7335):702-3.
13. Ansede M. Who was the woman who discovered a virus that exists in 95% of humans? El País, 21 de octubre de 2022. [Accessed on: March 6, 2025]. Available at: https://english.elpais.com/science-tech/2022-10-21/who-was-the-woman-who-discovered-a-virus-that-exists-in-95- of-humans.html
14. Henle G, Henle W, Diehl V. Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1968;59(1):94-101.
15. Ambinder RF, Xian RR. Sir Michael Anthony Epstein (1921-2024). *Science*. 2024;384(6693):274.
16. Gaston Estraga E. Yvonne Barr, codescubridora del virus que infecta a casi toda la población mundial. Mujeres con ciencia, 2023. [Accessed on: March 11, 2025]. Available at: https://mujeresconciencia.com/2023/03/23/yvonne-barr-codescubridora-del-virus-que-infecta-a-casi-toda-la-poblacion-mundial/

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510666

Nefrotoxicidad asociada a quimioterapia: un problema que llegó para quedarse

Miguel Liern[1]

RESUMEN

En los últimos dos años, la Unidad de Nefrología de nuestro hospital registró un porcentaje creciente de consultas correspondientes a daño renal vinculado a tratamientos con quimioterapia. Este incremento podría relacionarse con diagnósticos más precisos, mayor desarrollo de terapias específicas y una mejor tasa de supervivencia.

La quimioterapia prolonga y mejora la vida de personas con cáncer, pero también puede afectar negativamente la función renal, por ello, es clave detectar de manera temprana los factores nefrotóxicos predisponentes, como el daño renal preexistente, la infiltración renal neoplásica, la presencia de metabolitos tóxicos y el sistema de transporte tubular empleado por estos fármacos, con su consecuente acumulación en el intersticio renal. Resulta fundamental instalar las medidas de prevención renal sugeridas en el marco del tratamiento quimioterápico, utilizar estos fármacos en las dosis recomendadas y realizar un monitoreo clínico estricto**.**

Palabras clave: *quimioterapia; lesión renal aguda; cáncer; efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10666
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10666.eng

Cómo citar: Liern M. Nefrotoxicidad asociada a quimioterapia: un problema que llegó para quedarse. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510666.

[1] *Unidad de Nefrología, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

Correspondencia para *Miguel Liern: jliern@yahoo.com*

Financiamiento*: Ninguno.*

Conflicto de intereses*: Ninguno que declarar.*

Recibido*: 10-2-2025*
Aceptado*: 31-3-2025*

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

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos dos años, la Unidad de Nefrología de nuestro hospital registró un promedio de 9350 consultas ambulatorias e interconsultas, de las cuales el 0,8 % correspondió a daño renal asociado a quimioterapia. Estos datos estadísticos, coincidentes con la literatura internacional,[1] muestran un incremento progresivo con respecto a años anteriores, lo cual podría deberse, entre otras causas, a una mejor sensibilidad y especificidad diagnóstica, a un número superior de esquemas terapéuticos desarrollados y a una mayor sobrevida.

De uno u otro modo, lo cierto es que la nefrooncología representa actualmente un paradigma de dudas y acciones a las que estamos enfrentados los nefrólogos.

GENERALIDADES

Para interpretar el mecanismo de nefrotoxicidad por quimioterapia, debemos tener en claro que la fisiología renal cumple dos premisas:

- Equilibrar la carga iónica, para mantener la electroneutralidad del medio interno.
- Regular la carga osmolar, para mantener la volemia efectiva.

El desarrollo de ambas acciones requiere de un filtrado glomerular (FG) normal que actúe como sustrato hidroelectrolítico.

EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

Existe una injuria renal potencial a la que están expuestos los pacientes con patologías oncológicas no solo por la quimioterapia, sino también por el uso concomitante de antibióticos (vancomicina), antivirales (aciclovir), antifúngicos (anfotericina), contraste endovenoso, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), etc. Por la suma de estos motivos, el cuidado de los pacientes con cáncer requiere recomendaciones de seguimiento claras. Al respecto, es de buena práctica evaluar la función glomerular y tubular en los pacientes con cáncer mensualmente los primeros 6 meses de tratamiento quimioterápico y, con laboratorios dentro de valores normales, continuar con controles anuales durante por lo menos 5 años.[2]

CLASIFICACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DE LA NEFROTOXICIDAD ASOCIADA A LA QUIMIOTERAPIA

Tubulopatías

Cuando los fármacos oncológicos son absorbidos por las células tubulares, pueden causar daño renal, ocasionalmente grave e irreversible.

Túbulo proximal

Se sabe que el cisplatino, la ifosfamida y sus metabolitos son directamente tóxicos sobre las células del túbulo proximal. Se desarrolla una acidosis tubular renal con hipopotasemia e hipofosfatemia; el síndrome de Fanconi representa la máxima expresión clínica de estas alteraciones.[3]

Además, debido a la reabsorción defectuosa de sodio, estos fármacos pueden desencadenar una excesiva pérdida de este electrolito, conocido como síndrome perdedor de sal renal (SPSR).[4]

Asa de Henle

La injuria tubular conduce a la reabsorción defectuosa en el cotransportador Na-K-2Cl (NKCC) con un incremento anormal de estos 3 electrolitos en el túbulo renal a nivel distal y una mayor reabsorción de sodio en este segmento tubular. La impermeabilidad del cloro en dicho sector genera una carga negativa que obliga, para conservar la electroneutralidad, a la secreción distal de potasio y de hidrogeniones, provocando hipopotasemia y alcalosis metabólica. Asimismo, el trastorno en la reabsorción de sodio altera la generación del gradiente de concentración medular provocando poliuria y, en consecuencia, hipovolemia.[5] Paralelamente, se afecta la reabsorción pasiva, por diferencia de gradiente, de calcio y magnesio, que conduce a una pérdida urinaria aumentada de estos electrolitos. El cisplatino es el modelo de nefrotóxico en el asa de Henle, cuyas alteraciones pueden presentarse por tiempo indeterminado.[6]

Conducto colector

Además del manejo de sodio, potasio y agua, el conducto colector participa en la homeostasis del magnesio, a través de canales de magnesio de potencial receptor transitorio melastatina subtipo 6 (TRPM6), ubicados en la membrana apical del túbulo contorneado distal renal y activamente relacionados con el canal catiónico TRPM, permeable al magnesio. El cetuximab y el panitumumab, anticuerpos monoclonales, reducen la actividad de estos receptores TRPM6.[7]

La regulación fina del balance hídrico tiene lugar también en este segmento tubular, donde la vasopresina, mediante la unión a su receptor V2, inicia una cascada de señalizaciones que resulta

en la inserción de acuaporinas (canales de agua) en la membrana apical del conducto colector, favoreciendo la reabsorción de agua.

La actividad exacerbada de este receptor se evidencia durante el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD). Este síndrome puede presentarse con el uso de vincristina y vinblastina,[8] cuya toxicidad directa sobre el eje hipotálamo-hipófisis altera la regulación osmótica normal de la secreción de la hormona antidiurética (HAD), y también por cisplatino y ciclofosfamida, que inducen la liberación de esta hormona independientemente de la osmolaridad sérica.[9,10]

Las tubulopatías referidas causan las siguientes diselectrolitemias (*Figuras 1a y b*).

Hiponatremia

Es el trastorno electrolítico más común en pacientes con cáncer, con una prevalencia de hasta el 50 %. El SIHAD y el SPSR son sus causas más frecuentes.[11]

Hipernatremia

Se desarrolla cuando existe un defecto en la síntesis o liberación de HAD (diabetes insípida central, DIC) o cuando se presenta falta de respuesta tubular a la vasopresina (diabetes insípida nefrogénica, DIN). La ifosfamida, la ciclofosfamida y el metotrexate (MTX) se asocian con ambas disnatremias.[12]

Hipomagnesemia

Se ha observado en pacientes con enfermedad oncológica, con frecuencias hasta del 45 %. Su incidencia aumenta en los que reciben cisplatino, ifosfamida, ciclosporina y tacrolimus.[13]

Entre las manifestaciones cardiológicas consecuentes, se incluyen cambios en el electrocardiograma (ECG) (ensanchamiento del complejo QRS, aplanamiento de la onda T), arritmias ventriculares y auriculares. Otros síntomas son debilidad generalizada, tetania, convulsiones, etc.

En algunos pacientes, los niveles de magnesio pueden permanecer por debajo del valor normal por tiempo prolongado, aun luego de discontinuado el tratamiento farmacológico.[3]

Hipofosfatemia

La hipofosfatemia secundaria a hiperfosfaturia, debida a la lesión del túbulo proximal, está descripta con el uso de ifosfamida y 2-sulfaniletansulfonato de sodio (MESNA), un compuesto tipo tiol que reacciona químicamente con los metabolitos de la ifosfamida y ciclofosfamida (acroleína y otros). El compromiso completo de dicha porción tubular comprende características clínicas y bioquímicas que corresponden al síndrome de Fanconi, cuyo mecanismo no está definido por completo.

Los síntomas de hipofosfatemia generalmente ocurren en niveles <1,0 mg/dl e incluyen disfunción miocárdica, insuficiencia respiratoria, debilidad muscular, rabdomiólisis y hemólisis.[14]

Hiperfosfatemia

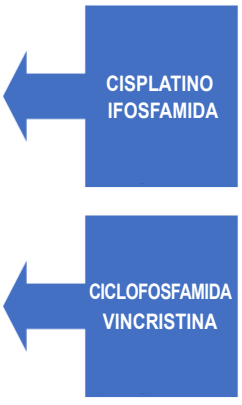
El síndrome de lisis tumoral (SLT) es la causa más frecuente, dado que los linfoblastos

Figura 1a. Manifestaciones clínicas hidroelectrolíticas causadas por la nefrotoxicidad asociada a la quimioterapia: diabetes insípida nefrogénica, secreción inadecuada de hormona antidiurética

Síntomas clínicos frecuentes: poliuria u oliguria, deshidratación, fiebre, vómitos, anorexia, alteración del sensorio, convulsiones.

DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA
- Poliuria
- Densidades urinarias <1,005
- Osmolaridad urinaria <300 mOsm/kg
- Sodio sérico >150 mEq/L

SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA
- Oliguria
- Euvolemia o hipervolemia
- Natremia <135 mEq/L
- Aumento del sodio urinario >40 mEq/L
- Osmolaridad urinaria >100 mOsm/kg H_2O
- Osmolaridad plasmática <280 mOsm/kg H_2O
- Función tiroidea y suprarrenal normales



contienen cuatro veces más fósforo intracelular que los linfocitos maduros. La liberación masiva de fósforo en sangre generalmente ocurre 24 a 48 h después de administrada la quimioterapia, alcanzando concentraciones que superan la capacidad excretora del riñón.[15]

Hiperpotasemia

Dado que la mayor concentración del potasio corporal está contenida en el espacio intracelular, la hemólisis intravascular y/o el pasaje del electrolito hacia el extracelular (SLT, rabdomiólisis, etc.) producen hiperpotasemia grave. Por su parte, la ciclosporina es un fármaco que puede causar acidosis tubular renal tipo 4 (ATR tipo 4), caracterizada por una alteración en la producción o acción de la aldosterona.[16]

Hipopotasemia

Se define como la concentración de potasio sérico <3,5 mEq/l. La hipopotasemia grave, <2,5 mEq/l, provoca rabdomiólisis y valores <2,0 mEq/l generan parálisis muscular y arritmias ventriculares (taquicardia/fibrilación ventricular). Su mecanismo responde al aumento de la excreción renal de potasio causada por cisplatino, ifosfamida y pamidronato.[11]

Hipercalcemia

La hipercalcemia activa los receptores sensibles al calcio, produciendo una reabsorción reducida de cloruro de sodio en el asa de Henle y, en consecuencia, una disminución del mecanismo de contracorriente y de la capacidad de concentración renal. Además, mitiga la respuesta a la HAD en el conducto colector, produciendo poliuria.

Los fármacos utilizados en hipercalcemias secundarias a lesiones osteolíticas, como el pamidronato y el zoledronato, pueden causar necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi y glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) variante colapsante.[17]

Injuria renal aguda (IRA)

La injuria renal intrínseca ocurre por lesión tubular; en general, aparece de manera dosis-dependiente directa.

También existen otros modelos de daño renal, como la obstrucción tubular por depósitos de cristales, como se describe con el MTX y la microangiopatía trombótica (MAT) caracterizada por anemia hemolítica, trombocitopenia y afectación de órgano blanco.[18] El cisplatino, la mitomicina C y el bevacizumab son algunos ejemplos de fármacos que causan estos eventos.[19]

Nefritis intersticial aguda (NIA)

La ifosfamida (cloroacetaldehido), el cisplatino, el MTX, los inhibidores de la calcineurina (ICN), ciclosporina y tacrolimus pueden causar este tipo de nefropatía, caracterizada por la presencia de infiltrados inflamatorios, edema y tubulitis en el compartimento intersticial.[20]

Motiva su sospecha la presencia de eosinofilia junto a eosinofiluria (eosinófilos >1 % del total de leucocitos urinarios) y diferentes grados de proteinuria predominantemente tubular. Clínicamente, se evidencia deterioro de la función renal, con poliuria e hipostenuria.[21]

Nefropatía por cristales

El uso de MTX puede provocar la precipitación de sus cristales en la luz tubular y en el túbulo intersticio renal, causando obstrucción del flujo urinario y nefropatía por cristales, respectivamente. Los factores que contribuyen al desarrollo de estos depósitos son el pH urinario, la creatinina sérica basal y el estado de hidratación del paciente.[22]

Síndrome nefrótico

Ocurre ante un daño podocitario agudo y grave, con proteinuria masiva e hipoalbuminemia. Su correlato histológico es la enfermedad por cambios mínimos y la GEFS. Estas lesiones han sido adjudicadas a varios fármacos, entre ellos el pamidronato y el interferón.[23]

Hiperfiltración

El bevacizumab, everolimus y sirolimus generan un aumento progresivo y patológico del FG, como manifestación directa de su nefrotoxicidad.[24]

La definición de hiperfiltración glomerular (HFG) ha variado entre valores de FG mayores de 125 a 140 ml/min/1,73 m^2 o una fracción de filtración (producto del cociente entre el filtrado glomerular y el flujo sanguíneo renal) mayor a 20 ml/min. La HFG por unidad nefronal es una manifestación fisiopatológica temprana de la enfermedad renal crónica y, en general, constituye un mecanismo compensatorio de la pérdida de masa renal.[25]

Inicialmente, las anormalidades tubulares primarias, consecuencia de la quimioterapia, condicionan mayor reabsorción de sodio en el

túbulo contorneado proximal y menor llegada de este catión a la mácula densa, desactivando la retroalimentación túbulo-glomerular y produciendo vasodilatación de la arteriola aferente con vasoconstricción de la eferente, perpetuando así el mecanismo de HFG y el aumento de la presión hidrostática intraglomerular con mayor tensión mecánica y ruptura de la membrana basal glomerular que, junto con la pérdida podocitaria, causan incremento progresivo de la proteinuria y finalmente GEFS.[26]

Angiogénesis: hipertensión arterial (HTA)-MAT

Los fármacos que inhiben el crecimiento del endotelio vascular (por ej.: bevacizumab), al impedir la angiogénesis, interrumpen el desarrollo neoplásico. Sin embargo, estos fármacos causan proteinuria como un marcador temprano de su toxicidad, presente en el 5 % al 15 %, y un aumento grave de la tensión arterial, producto de la MAT. Este último evento clínico eventualmente puede requerir la interrupción terapéutica.[27]

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se denomina SLT al conjunto de anormalidades metabólicas y alteraciones clínicas desencadenadas ante la destrucción de células malignas en forma espontánea o inducida por el tratamiento.[28] Presenta trastornos del metabolismo hidroelectrolítico (hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hiperuricemia) junto al desarrollo de lesión renal aguda. Como resultado de la hiperfosfatemia, se produce precipitación y depósitos de sales de fosfato cálcico en tejidos blandos y espacios intersticiales, que causan hipocalcemia. Además, la hiperuricemia favorece la precipitación obstructiva de cristales de urato intratubulares.[29]

Los signos y síntomas ocurren entre las 24 **h** y las 72 h posteriores al inicio de la quimioterapia, aunque también se ha observado un curso insidioso durante semanas. El compromiso renal incluye IRA con o sin oliguria, hematuria y nefrolitiasis.[30]

Las *Tablas 1a* y *b* señalan las medidas generales y específicas para el manejo de los eventos nefrotóxicos desarrollados y la *Figura 2* desarrolla un flujograma que ilustra el plan de tratamiento normatizado.

MECANISMOS DE NEFROTOXICIDAD DE FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS

Como se describe a continuación, la quimioterapia causa injuria frecuentemente vascular, glomerular y túbulo intersticial (*Tablas 2a* y *b*).

Platinos

Cisplatino

Es un fármaco altamente nefrotóxico con afectación renal en el 80 % de los niños tratados con él. Se destaca la hipomagnesemia en casi el 100 % de los casos.[32] La toxicidad renal es atribuida al estrés oxidativo, la activación de mediadores inflamatorios y la apoptosis celular.[33]

- Sobre el túbulo: el cisplatino afecta principalmente el segmento S3 del túbulo proximal, pero también puede dañar el asa de

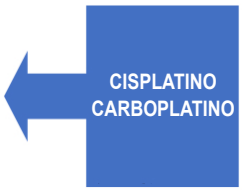
Tabla 1. Tratamiento del síndrome de lisis tumoral[31]

Expansión de volumen	Hipocalcemia	Hiperfosfatemia	Alopurinol	Rasburicasa	Terapia reemplazo renal
Dextrosa/solución salina isotónica, entre 2-3 l/día/m^2, comenzando 2 días antes y hasta 3 días después de la quimioterapia. -Diuréticos de asa: indicados para mantener el flujo urinario a una velocidad de 100 ml/m^2/h.	Sintomática con QT prolongado: infundir gluconato de calcio 10 %, 1 a 2 mEq/k/hora en 10 a 20 min. Hipocalcemia aguda moderada a leve: -Carbonato o citrato de calcio vía oral a 50-75 mg de calcio elemental/kg/día. -Vitamina D 1000-2000 UI.	-Quelantes de fosfato, especialmente los no cálcicos, como el sevelamer. En casos graves con riesgo de vida: terapias de reemplazo renal (preferencia por hemodiálisis).	-Dosis: 100 mg/m^2/dosis VO o 300 mg/m^2/día EV en 3 dosis diarias. -La terapia se inicia 1 a 2 días antes de la quimioterapia y se continúa hasta 3-7 días después de su conclusión.	-La dosis recomendada es de 0,15-0,2 mg/kg/día durante un máximo de 5 días.	Hemofiltración continua. Tienen un aclaramiento más efectivo de fosfato.

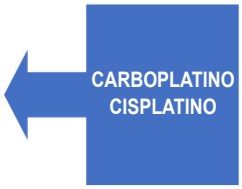
mg: miligramos; kg: kilogramo.

Figura 1b. Manifestaciones clínicas hidroelectrolíticas causadas por la nefrotoxicidad asociada a la quimioterapia: síndrome perdedor de sal, síndrome de Falconi

SÍNDROME PERDEDOR DE SAL RENAL
- Poliuria osmótica
- Sodio sérico <130 mEq/L
- Sodio urinario >100 mEq/L
- Osmolaridad plasmática <280 mOsm/kg H_2O
- Osmolaridad urinaria >300 mOsm/kg H_2O
- Eventual deshidratación hiponatrémica



SÍNDROME DE FANCONI
- Acidosis metabólica hiperclorémica
- Excreción fraccional de uratos >11 %
- Glucosuria
- Aminoaciduria
- Proteinuria tubular
- Excreción fraccional de fosforo >15 %
- Potasemia <3,5 mEq/L
- Fosfatemia <3,5 mg/dl
- Uricemia <2 mg/dl



Henle y los segmentos distales.
La participación de los transportadores orgánicos de cationes (OCT-2) es determinante para que el cisplatino cause daño intracelular a nivel tubular con aumento de la β-2 microglobulinuria y de la albuminuria.[34]

- Sobre el glomérulo: provoca vasoconstricción arteriolar, seguida de reducción del FG y consecuente injuria renal aguda no oligúrica. Por otra parte, produce compromiso

Tabla 2a. Tratamientos preventivos para la nefrotoxicidad causada por fármacos oncológicos

FÁRMACO ONCOLÓGICO	HIDRATACIÓN	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	TRR
CISPLATINO	-Hidratación adecuada 24 h antes y después del tratamiento. -Eventualmente forzar la diuresis con solución salina (100 ml/h) antes, durante y después del cisplatino.	-Amifostina-tiosulfato de sodio: protectores aprobados por la FDA para reducir el daño renal por cisplatino. Ambos pueden proteger contra las lesiones de los radicales libres. -Uso limitado en la práctica clínica. -MESNA (mercaptoetil sulfonato sódico)	-Varios factores influyen en la eliminación del fármaco durante la diálisis: 1. Tipo y frecuencia de diálisis 2. Peso molecular del fármaco 3. Unión a proteínas -ELIMINACIÓN APROXIMADA DE FÁRMACOS -Diálisis peritoneal: 10 % -Hemodiálisis: 30-50 %
IFOSFAMIDA CICLOFOSFAMIDA	-Hiperhidratación: se sugiere una infusión de solución salina isotónica 3000 ml/m^2 pre- y postalquilante.	-No evita la IRA, previene cistitis hemorrágica.	-Ambos agentes alquilantes se eliminan con diálisis.
METOTREXATE	-Administración preventiva de líquidos intravenosos y alcalinización de la orina. -Bicarbonato de sodio desde 12 h previas al MTX y seguir por 72 h. -Las infusiones alcalinas elevan el pH urinario hasta 7,0 para aumentar solubilidad del MTX y sus metabolitos.	-La Leucovorina o ácido folínico. -Indicación 24 h a 36 h después del MTX.	-La hemodiálisis con membranas de alto flujo en modalidad continua de diálisis o sesiones repetidas. -La mayor parte del MTX es intracelular y los niveles tienden a elevarse rápidamente después del cese de la diálisis.

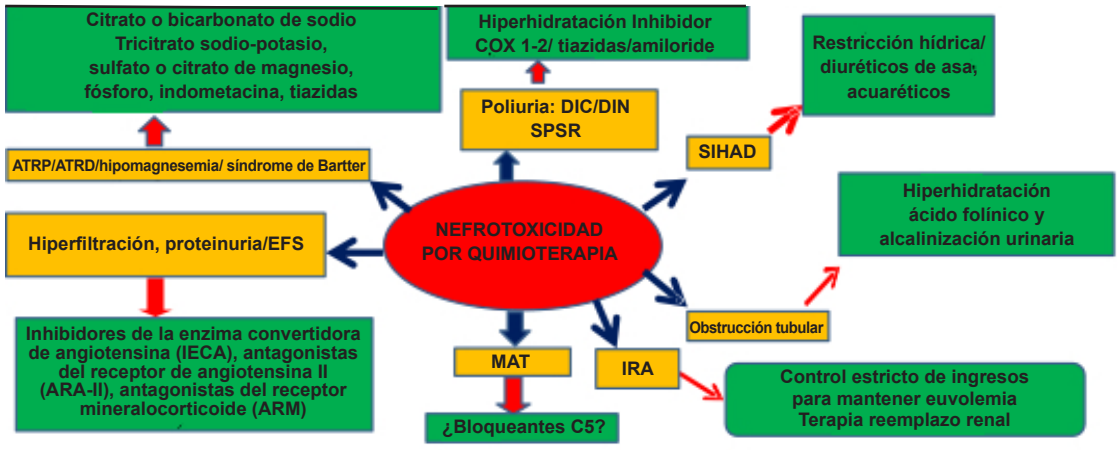
mg: miligramos, kg: kilogramo, TRR: terapia de reemplazo renal
FDA: Food and Drud Administration; IRA: injuria renal aguda; MTX: metotrexate.

Tabla 2b. Tratamiento de las diselectrolitemias

Droga oncológica	Sitio de afectación		Estado	Tratamientos
Cisplatinos Carboplatino	**Asa de Henle/TCD**	**Hipomagnesemia**	Hipomagnesemia asintomática grave (magnesemia sérica inferior o igual a 1 mg/dl o 0,4 mmol/l): infundir lentamente durante 12 h a 14 h. -Hipomagnesemia >1,2 mg/dl o 0,5 mmol/l): se puede usar magnesio oral (sulfato o citrato de magnesio).	**Utilizar sulfato de magnesio**
Cisplatino Carboplatino Ifosfamida Ciclofosfamida Azacutidina	**TCP/TC/TCD**	**Hiponatremia**	-Hiponatremia hipoosmolar aguda: -Priorizar la corrección de la hipovolemia infundiendo bolos de solución fisiológica isoosmolar hasta alcanzar la euvolemia. -Sintomática: ClNa 3 %: 1,5-2 mEq/l/h en las primeras 2 h a una velocidad no superior a 0,5 mEq/l/h, no aumentar más de 12 mEq/l dentro de las primeras 24 h.	-Hiponatremia-hiperosmolar: -Evitar soluciones con ClNa al 3 %, empeora estado hiperosmolar. -Considerar la indicación de diálisis.
Cisplatino Ifosfamida Metrotexate	**TC**	**Hipernatremia**	-Hipernatremia hipervolémica o euvolémica: -Corregir el déficit de agua por vía oral con agua libre o por vía intravenosa con agua dextrosa al 5 %. -El sodio sérico no debe corregirse más de 12 mEq/l durante las 24 h iniciales.	-Hipernatremia hipovolémica: en shock: -Expansión del volumen intravascular con 0,9 % o 0,45 % (20 ml/kg). -Luego reposición 50 % en primeras 24 h y el 50 % restante en las siguientes 48 h.
Ifosfamida MESNA Cisplatino Carboplatino Azacutidina	**TCP**	**Hipofosfatemia**	-Leve (1,8-2,5 mg/dl): sales orales de fosfato mono y dipotásico. -Moderada (1-1,9 mg/dl): infundir fosfato de sodio o potasio 4 a 8 mg/kg a pasar EV en 4-6 h. -En casos graves con riesgo de vida: terapias de reemplazo renal (preferencia por hemodiálisis).	-Pacientes críticos: fosfato de sodio o potasio 4 a 8 mg/kg. -Velocidad de 0,08 a 0,16 mmol/kg, dependiendo de la gravedad del déficit, durante 6 h.
Cisplatino Carboplatino Azacutidina Ifosfamida Pamindronato	**TCP/TCD**	**Hipopotasemia**	-Utilizar ClK o bicarbonato/citrato de potasio (según medio interno). -Dosis estimativa: 1-2 mEq/kg -También puede ser útil el uso de diuréticos ahorradores de potasio.	
	TCD/SLT	**Hiperpotasemia**	-Betaagonistas: salbutamol 4 u/kg en nebulización. -Glucosa 0,5 g/kg/hora + insulina 1 UI (SBC o EV). -Bicarbonato de sodio con su dilución fisiológica 1/6 M reducen drásticamente el potasio sérico en 30 a 60 minutos. -Resinas de intercambio catiónico (sulfonato de sodio con poliestireno) 1 g/kg.	-Anomalías en el ECG (T pico, QRS prolongado, ondas P ausentes): Infusión de gluconato de calcio 10 %: 0,5 ml/kg EV lento en 15 min para estabilizar las membranas cardíacas. -La hemodiálisis remueve 50 mEq/h y la diálisis peritoneal 10 mEq/h.

mg: miligramos; kg: kilogramo; ClNa: cloruro de sodio; ClK: cloruro de potasio; mmol: milimol; TCP: túbulo contorneado proximal; TCD: túbulo contorneado distal; TC: túbulo colector; SLT: síndrome lisis tumoral; ECG: electrocardiograma.

Figura 2. Flujograma terapéutico



DIC: diabetes insípida central; SIHAD: secreción inadecuada hormona antidiurética; DIN: diabetes insípida nefrogénica; SPSR: síndrome perdedor de sal renal; EFS: esclerosis focal segmentaria; MAT: microangiopatía trombótica; IRA: injuria renal aguda; ATRP: acidosis tubular renal proximal; ATRD: acidosis tubular renal distal; C5: C5 convertasa/receptor C5a.

tubulointersticial, secundario al daño en el asa de Henle y/o en los túbulos colectores, que altera el mecanismo de contracorriente generando poliuria e hipostenuria.[35]

- Sobre los pequeños vasos: representa la forma más grave de lesión de células endoteliales vasculares sistémica, pudiendo desarrollar los síntomas característicos del síndrome urémico hemolítico o de la púrpura trombocitopénica trombótica.[36]

Carboplatino

Es un medicamento de segunda generación, con efectos similares al cisplatino, pero de menor nefrotoxicidad, dado que carece de afinidad por el transportador de cationes orgánicos tipo 2 (OCT-2). No obstante, la hipomagnesemia constituye la principal manifestación de toxicidad tubular.[37]

Agentes alquilantes

Ifosfamida

Produce la acroleína, metabolito activo responsable de producir cistitis hemorrágica y el cloroacetaldehído, metabolito nefrotóxico.[38]

Los factores de riesgo para desarrollar toxicidad renzal incluyen: enfermedad renal preexistente, infiltración tumoral del riñón, radioterapia sobre el tejido renal, edad menor a 5 años y dosis acumulada superior a 60-80 g/m^2.[39] Causa acidosis tubular renal proximal, SIHAD y, en menor medida, diabetes insípida nefrogénica (DIN).[40]

Ciclofosfamida

Estructuralmente similar a la ifosfamida, pero con metabolitos menos nefrotóxicos,[41] su efecto secundario más relevante es la hiponatremia dilucional, resultado del SIHAD. El mecanismo no está completamente aclarado, pero los aumentos de la secreción de la vasopresina y de la permeabilidad de las acuaporinas junto a la regulación positiva del receptor V2 parecen involucrados.[42]

Antimetabolitos

El MTX es un antimetabolito que inhibe competitivamente a la enzima dihidrofolato reductasa, convirtiendo el dihidrofolato en tetrahidrofolato. Así, el uso de MTX bloquea la síntesis de ADN, inhibiendo la división celular.[43]

Causa vasoconstricción de la arteriola aferente con reducción del FG y obstrucción tubular por precipitación de cristales. Ambos mecanismos fisiopatogénicos se potencian con la presencia de orinas ácidas y conducen generalmente a una IRA reversible.[44]

Inmunomoduladores

Los inmunomoduladores como la interleucina 2, e interferones alfa, beta y gamma pueden afectar los pequeños vasos sanguíneos y causar proteinuria significativa leve, aunque en algunos casos puede ser masiva.[45]

Inhibidores de las vías del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)

El bevacizumab, inhibidor del VEGF y

los inhibidores de tirosina-cinasa (sunitinib y sorafenib), que actúan bloqueando la señalización del receptor del VEGF, pueden causar desde proteinuria significativa hasta síndrome nefrótico. También ocasionan vasculitis y HTA.[46]

Los inhibidores de tirosina-cinasa (sunitinib y sorafenib), que actúan bloqueando la señalización del receptor del VEGF, pueden causar desde proteinuria significativa hasta síndrome nefrótico.[47]

Bifosfonatos

Pamidronato: es un tratamiento coadyuvante en hipercalcemias secundarias a lesiones osteolíticas o a la resorción ósea osteoclástica. Genera desde proteinuria significativa hasta glomeruloesclerosis colapsante, especialmente con el uso de dosis altas durante tratamientos prolongados.[48]

Inhibidores (mTOR)

Rapamicina: puede causar el eventual desarrollo de proteinuria patológica como consecuencia de un mecanismo de HFG a partir de cambios hemodinámicos (aumento del flujo sanguíneo renal y de la presión intraglomerular). Esta proteinuria es un efecto secundario reconocido y, si bien generalmente se normaliza al interrumpir el fármaco, ocasionalmente puede hacerse masiva reflejando un patrón de GEFS.[49]

Antraciclinas

Doxorrubicina (adriamicina): este antibiótico antitumoral antraciclínico posee efecto inhibitorio sobre la síntesis de ADN. Su potencial nefrotoxicidad, evidenciada como MAT, NIA y GEFS, se considera eventos adversos limitantes graves, los cuales pueden ocurrir durante la terapia o incluso años después.[50]

CONCLUSIONES

La quimioterapia prolonga y salva la vida de pacientes con enfermedades malignas, sin embargo, su empleo puede resultar perjudicial para el riñón. Por lo expuesto, es esencial el reconocimiento temprano de los factores específicos de riesgo nefrotóxico como la HFG, la biotransformación renal a metabolitos activos tóxicos, el aumento de la concentración de fármacos en la médula y el intersticio renal, la captación apical y el transporte basolateral de las drogas a través de los transportadores aniónicos y catiónicos orgánicos.

Finalmente, es vital la indicación de la dosis correcta y la realización de un monitoreo estricto durante la terapia. ■

REFERENCIAS

1. Garcıa-Carro C, Draibe J, Soler MJ. Onconephrology: update in anticancer drug-related nephrotoxicity. *Nephron.* 2023;147(2):65-77.
2. Skinner R, Wallace WHB, Levitt GA. Long□term follow□ up of children treated for cancer: why is it necessary, by whom, where and how? *Arch Dis Child*. 2007;92(3):257-60.
3. Rosner MH, Dalkin AC. Electrolyte disorders associated with cancer. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(1):7-17.
4. Palmer BF, Clegg DJ. Cerebral salt wasting is a real cause of hyponatremia: Commentary. *Kidney360.* 2022;4(4):e445-7.
5. Kooijmans E, Bökenkamp A, Tjahjadi N, Tettero J, van Dulmen□den Broeder E, Van der Pal, et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(3):CD008944.
6. Kidera Y, Kawakami H, Sakiyama T, Okamoto K, Tanaka K, Takeda M, et.al. Risk Factors for Cisplatin-Induced Nephrotoxicity and Potential of Magnesium Supplementation for Renal Protection. *PLoS One*. 2014;9(7):e101902.
7. Schlingmann KP, Weber S, Peters M, Niemann Nejsum L, Vitzthum H, Klingel K, et al. Hypomagnesemia with secondary hipocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. *Nat Genet*. 2002;31(2):66-70.
8. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):144-53.
9. Tan AC, Marx GM. Cisplatin-induced syndrome of inapropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) with life-threatening hyponatraemia. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017222948.
10. Febvey-Combes O, Guitton J, Marec-Berard P, Faure-Conter C, Blanc E, Chabaud S, et.al. Renal toxicity of ifosfamide in children with cancer: an exploratory study integrating aldehyde dehydrogenase enzymatic activity data and a wide-array urinary metabolomics approach. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):196.
11. Yarandi N, Shirali AC. Onconephrology: Core Curriculum 2023. *Am J Kidney Dis*. 2023;82(6):743-61.
12. Santos MLC, de Brito B,B da Silva FAF, Botelho ACDS, de Melo F.F Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview. *World J Clin Oncol*. 2020;11(4):190-204.
13. Saillant A, Try M, Laparra A, Lecoq AL, Zaidan M. Principaux troubles hydro-électrolytiques chez le patient de cancérologie. *Bull Cancer*. 2024;111(7-8):687-700.
14. Kita Y, Shirai S, Koyama T, Makinouchi R, Machida S, Matsui K, et.al. Fanconi syndrome with karyomegalic interstitial nephritis after ifosfamide treatment for osteosarcoma: a case report. *CEN Case Rep*. 2025;14(1):65-70.
15. Grewal K, Herrity E, Pasic I. Tumour lysis syndrome. *CMAJ*. 2023;195(14):E515.
16. AL-Omairi A, Abdulnasser Obaid M, Agrawal I, Abdalla A, Al Rawas A. Calcineurin Inhibitor-Induced Type IV Renal Tubular Acidosis in Post-Bone Marrow Transplant: Review of Pathophysiology and Principles of Management. *Cureus,* 2023;15(6):e40215.
17 Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int*. 2008;74(1):1385-93.
18. Genest D Patriquin C, Licht C, John R , Reich H. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2023;81(5):591-605.
19. Aklilu AM, Shirali AC. Chemotherapy-Associated Thrombotic

Microangiopathy. *Kidney360*. 2023;4(3):409-22.
20. Martínez-Valenzuela L, Draibe J, Fulladosa X, Gomà M, Gómez F, Antón P, et al. Acute Tubulointerstitial Nephritis in Clinical Oncology: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2326.
21. Chen C, Xie D, Gewirtz D, Li N. Nephrotoxicity in Cancer Treatment: An Update. *Adv Cancer Res*. 2022;155:77-129.
22. Perazella M, Herlitz L. The Crystalline Nephropathies. Kidney Int Rep. 2021;6(12): 2942-57.
23. Rosner MH, Perazella MA. Acute kidney injury in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1770-81.
24. Müller-Krebs S, Weber L, Tsobaneli J, Kihm L, Reiser J, Zeier M, et al. Cellular Effects of Everolimus and Sirolimus on Podocytes. *PLoS One*. 2013;8(11):e80340.
25. Helal I, Fick-Brosnahan G, Reed-Gitomer B, Schrier R. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(5):293-300.
26. Kataoka H, Nitta K, Hoshino J. Glomerular hyperfiltration and hypertrophy: an evaluation of maximum values in pathological indicators to discriminate “diseased” from “normal”. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1179834.
27. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1129-36.
28. Criscuolo M, Fianchi L, Dragonetti G, Pagano L. Tumor lysis syndrome: review of pathogenesis, risk factors and management of a medical emergency. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(2):197-208.
29. Lupușoru G, Ailincăi I, Frățilă J, Ungureanu O, Văcăroiu LL, Lupușoru M, et al. Tumor Lysis Syndrome: An Endless Challenge in Onco-Nephrology. *Biomedicines*. 2022;10(5):1012.
30. Cheung W, Hon K, Fung CH, Leung A. Tumor lysis syndrome in childhood malignancies. *Drugs Context*. 2020;9:2019-8-2.
31 Li D, Qin C, Wang H, Du D, Wang Y, Du Q, et al. Assessing the risk of tumor lysis syndrome associated with the use of antineoplastic agents: a real-world pharmacovigilance study based on the FDA Adverse Event Reporting System database. *Ther Adv Drug Saf*. 2024;15: 20420986241274909.
32. Barton CD, Pizer B, Jones C, Oni L, Pirmohamed M, Hawcutt DB. Identifying cisplatin-induced kidney damage in paediatric oncology patients. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(9):1467-74.
33. McMahon KR, Harel-Sterling M, Pizzi M, Huynh L, Hessey E, Zappitelli M. Long-term renal follow-up of children treated with cisplatin, carboplatin, or ifosfamide: a pilot study. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(12):2311-20.
34. Yokoo S, Yonezawa A, Masuda S, Fukatsu A, Katsura T, Inui K. Differential contribution of organic cation transporters, OCT2 and MATE1, in platinum agent-induced nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol*. 2007;74(3):477-87.
35. Zhang J, Ye Z, Tew K, Townsend D. Cisplatin chemotherapy and renal function Adv Cancer Res. 2021;152:305-27.
36. Van der Gaag S, Labots M, Swart E, Crul M. Reducing renal function assessment prior to platinum-based chemotherapy: a real-world evaluation. *Acta Oncol*. 2024;63:169-74.
37. Burger H, Zoumaro-Djayoon A, Boersma AWM, Helleman J, Berns EMJJ, Mathijssen RHJ, et al. Differential transport of platinum compounds by the human organic cation transporter hOCT2 (hSLC22A2). *Br J Pharmacol.* 2010;159(4):898-908.
38. Buttemer S, Pai M, Lau K. Ifosfamide induced Fanconi syndrome. *BMJ Case Rep.* 2011;2011:bcr1020114950.
39. Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(8):1220-33.
40. Mc Donald D, Sherlock M, Thompson C J. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuresis (SIHAD) in cancer. *Endocr Oncol*. 2022;2(1):R78-89.
41. Parikh S, Pettit L, AbdelGadir H. Severe hyponatraemia in two patients with breast cancer caused by low-dose cyclophosphamide and precipitated by aprepitant. *BMJ Case Rep*. 2022;15(3):e248408.
42. Workeneh BT, Jhaveri KD, Rondon-Berrios H. Hyponatremia in the cancer patient. *Kidney Int*. 2020;98(4):870-82.
43. Tentoni N, Hwang T, Villanueva G, Combs R, Lowe J, Ramsey L, et.al. Early therapeutic drug monitoring of methotrexate and its association with acute kidney injury: A retrospective cohort study. *Cancer Med.* 2024;13(17):e70176.
44. Daetwyler E, Bargetzi M, Otth M, Scheinemann K. Late effect of high-dose methotrexate treatment in childhood cancer survivors - a systematic review. *BMC Cancer*. 2022;22(1):267.
45. Juliar BA, Stanaway IB, Sano F, Fu H, Smith K, Akilesh S, et.al. Interferon-γ induces combined pyroptotic angiopathy and APOL1 expression in human kidney disease. *Cell Rep*. 2024;43(6):114310.
46. Li M, Kroetz D. Bevacizumab-Induced Hypertension: Clinical Presentation and Molecular Understanding. *Pharmacol Ther*. 2018;182:152-60.
47. Machado F, Kuriki P, Fujihara C, Fanelli C, Arias S, Malheiros D, et.al. Chronic VEGF Blockade Worsens Glomerular Injury in the Remnant Kidney Model. *PLoS One*. 2012;7(6):e39580.
48. Jackson C, Freeman ALJ, Szlamka Z, Spiegelhalter DJ. The adverse effects of bisphosphonates in breast cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246441.
49. Liern M, Dereyes V, Fayad A, Vallejo G. Uso del sirolimus en pacientes con síndrome nefrótico córtico-resistente primario. *Nefrologia (Madr)*. 2012;32(3):321-8.
50. Pilco-Ferreto N, Calaf G. Influence of doxorubicin on apoptosis and oxidative stress in breast cancer cell lines. *Int J Oncol*. 2016;49(2):753-62.

Review

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510666

Chemotherapy-associated nephrotoxicity: a persistent clinical challenge

Miguel Liern[1]

ABSTRACT

In the last two years, the Nephrology Unit of our hospital recorded an increasing percentage of consultations corresponding to renal damage related to chemotherapy treatments. This increase could be attributed to more precise diagnoses, the development of targeted therapies, and improved survival rates.

Chemotherapy prolongs and improves the lives of people with cancer, but it can also negatively affect renal function. Therefore, it is essential to detect predisposing nephrotoxic factors early, such as pre-existing renal damage, neoplastic renal infiltration, the presence of toxic metabolites, and the tubular transport system used by these drugs, with their consequent accumulation in the renal interstitium. It is essential to implement the renal prevention measures recommended in the context of chemotherapy treatment, to administer these drugs at the recommended doses, and to conduct strict clinical monitoring.

Keywords: *chemotherapy; acute kidney injury; cancer; drug-related side effects and adverse reactions.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10666.eng

To cite: Liern M. Chemotherapy-associated nephrotoxicity: a persistent clinical challenge. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510666.

[1] *Nephrology Unit, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.*

Correspondence to *Miguel Liern: jliern@yahoo.com*

Financing: *None.*

Conflict of interest: *None.*

Received: *2-10-2025*
Accepted: *3-31-2025*

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

INTRODUCTION

Over the last two years, the Nephrology Unit at our hospital has recorded an average of 9,350 outpatient consultations and interconsultations, of which 0.8% have been associated with renal damage resulting from chemotherapy. These statistical data, consistent with international literature,[1] show a progressive increase compared to previous years, which could be attributed, among other factors, to improved diagnostic sensitivity and specificity, a higher number of therapeutic schemes developed, and more prolonged survival.

In one way or another, the fact is that onco-nephrology currently represents a paradigm of doubts and actions that we nephrologists are facing.

FUNDAMENTALS

To interpret the mechanism of chemotherapy nephrotoxicity, we must recall that renal physiology fulfills two premises:

- Balancing the ionic charge to maintain electroneutrality within the internal medium.
- Regulating the osmolar load to maintain effective volemia.

The development of both actions requires a normal glomerular filtration rate (GFR), which serves as a hydroelectrolytic substrate.

EVALUATION AND MONITORING

There is a potential renal injury to which patients with oncologic pathologies are exposed not only by chemotherapy but also by the concomitant use of antibiotics (vancomycin), antivirals (acyclovir), antifungals (amphotericin), intravenous contrast, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), etc. For all these reasons, the care of cancer patients requires clear follow-up recommendations. In this regard, it is good practice to evaluate glomerular and tubular function in cancer patients on a monthly basis during the first 6 months of chemotherapy treatment. If laboratory values are within normal ranges, annual controls should be continued for at least 5 years.[2]

CLINICAL AND PATHOLOGIC CLASSIFICATION OF CHEMOTHERAPY-ASSOCIATED NEPHROTOXICITY

Tubulopathies

When oncology drugs are absorbed by tubular cells, they can cause renal damage, occasionally severe and irreversible.

Proximal tubule

Cisplatin, ifosfamide, and their metabolites are known to be directly toxic to proximal tubule cells. Renal tubular acidosis with hypokalemia and hypophosphatemia develops; Fanconi syndrome represents the most severe clinical expression of these alterations.[3]

In addition, due to defective sodium reabsorption, these drugs can trigger an excessive loss of this electrolyte, known as renal salt wasting syndrome (RSWS).[4]

Henle's loop

Tubular insult leads to defective reabsorption at the Na-K-2Cl cotransporter (NKCC), resulting in an abnormal increase in these three electrolytes in the renal tubule at the distal level and increased reabsorption of sodium in this tubular segment. The impermeability of chlorine in this sector generates a negative charge, which, to conserve electroneutrality, forces the distal secretion of potassium and hydrogen ions, resulting in hypokalemia and metabolic alkalosis. Likewise, the disorder in sodium reabsorption alters the generation of the medullary concentration gradient, causing polyuria and, consequently, hypovolemia.[5] In parallel, the passive reabsorption of calcium and magnesium is affected by the gradient difference, which leads to an increased urinary loss of these electrolytes. Cisplatin is the model of nephrotoxicity in the loop of Henle, whose alterations may be present for an indeterminate time.[6]

Collector duct

In addition to sodium, potassium, and water handling, the collecting duct participates in magnesium homeostasis through transient receptor potential melastatin subtype 6 (TRPM6) magnesium channels, located in the apical membrane of the renal distal convoluted tubule and actively related to the magnesium-permeable TRPM cation channel. Cetuximab and panitumumab, monoclonal antibodies, reduce the activity of these TRPM6 receptors.[7]

Fine regulation of the water balance also occurs in this tubular segment, where vasopressin initiates a signaling cascade by binding to its V2 receptor, resulting in the insertion of aquaporins (water channels) in the apical membrane of the collecting duct, which favors water reabsorption.

Exacerbated activity of this receptor is evident during the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). This syndrome can

occur with the use of vincristine and vinblastine, whose direct toxicity on the hypothalamic-pituitary axis alters the normal osmotic regulation of antidiuretic hormone (ADH) secretion. It can also be induced by cisplatin and cyclophosphamide, which independently release this hormone regardless of serum osmolarity.[9,10]

The referred tubulopathies cause the following dyselectrolitemia (*Figure 1a y b*).

Hyponatremia

It is the most common electrolyte disorder in cancer patients, with a prevalence of up to 50%. SIADH and SPSR are its most frequent causes.[11]

Hypernatremia

It develops when there is a defect in the synthesis or release of ADH (central diabetes insipidus, DIC) or when there is a lack of tubular response to vasopressin (nephrogenic diabetes insipidus, NDI). Ifosfamide, cyclophosphamide, and methotrexate (MTX) are associated with both dysnatremias.[12]

Hypomagnesemia

It has been observed in patients with oncologic disease, with frequencies up to 45%. Its incidence increases in those receiving cisplatin, ifosfamide, cyclosporine, and tacrolimus.[13]

Consequent cardiac manifestations include electrocardiogram (EKG) changes, such as widening of the QRS complex and flattening of the T wave, as well as ventricular and atrial arrhythmias. Other symptoms include generalized weakness, tetany, convulsions, and others.

In some patients, magnesium levels may remain below the normal range for an extended period, even after discontinuation of pharmacological treatment.[3]

Hypophosphatemia

Hypophosphatemia secondary to hyperphosphaturia due to proximal tubule lesion is described with the use of ifosfamide and sodium 2-sulfomethanesulfonate (MESNA). This thiol-like compound chemically reacts with metabolites of ifosfamide and cyclophosphamide, including acrolein and others. The complete involvement of this tubular portion encompasses clinical and biochemical features characteristic of Fanconi syndrome, the mechanism of which is not entirely understood.

Symptoms of hypophosphatemia usually occur at levels <1.0 mg/dl and include myocardial dysfunction, respiratory failure, muscle weakness, rhabdomyolysis, and hemolysis.[14]

Hyperphosphatemia

Tumor lysis syndrome (TLS) is the most frequent cause since lymphoblasts contain four times more intracellular phosphorus than mature lymphocytes. The massive release of phosphorus into the blood typically occurs 24 to 48 hours after chemotherapy administration, reaching concentrations that exceed the kidney's excretory capacity.[15]

Hyperkalemia

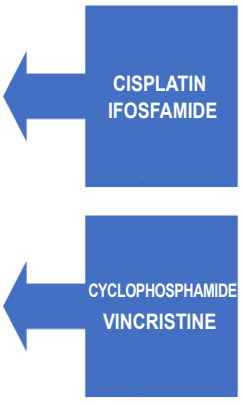
Since the highest concentration of the body's potassium is contained in the intracellular

Figure 1a. Clinical hydroelectrolytic manifestations caused by chemotherapy-associated nephrotoxicity: nephrogenic diabetes insipidus, inadequate antidiuretic hormone secretion

Frequent clinical symptoms: polyuria or oliguria, dehydration, fever, vomiting, anorexia, altered sensorium, seizures.

NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS
- Polyuria
- Urinary densities <1,005
- Urinary osmolarity <300 mOsm/kg
- Serum sodium >150 mEq/L

INADEQUATE ANTIDIURETIC HORMONE SECRETION
- Oliguria
- Euvolemia or hypervolemia
- Natremia <135 mEq/L
- Increased urinary sodium >40 mEq/L
- Urinary osmolarity >100 mOsm/kg H_2O
- Plasma osmolarity <280 mOsm/kg H_2O
- Normal thyroid and adrenal function



space, intravascular hemolysis and/or passage of electrolytes into the extracellular space (TLS, rhabdomyolysis, etc.) produce severe hyperkalemia. For its part, cyclosporine is a drug that can cause renal tubular acidosis type 4 (RTA type 4), characterized by an alteration in the production or action of aldosterone.[16]

Hypokalemia

It is defined as a serum potassium concentration of less than 3.5 mEq/L. Severe hypokalemia, <2.5 mEq/L, causes rhabdomyolysis, and values <2.0 mEq/L generate muscular paralysis and ventricular arrhythmias (ventricular tachycardia/fibrillation). Its mechanism responds to the increased renal excretion of potassium caused by cisplatin, ifosfamide, and pamidronate.[11]

Hypercalcemia

Hypercalcemia activates calcium-sensitive receptors, causing a reduced reabsorption of sodium chloride in the loop of Henle and, consequently, a decrease in the countercurrent mechanism and renal concentrating capacity. Additionally, it mitigates the response to ADH in the collecting duct, resulting in polyuria.

Drugs used in hypercalcemia secondary to osteolytic lesions, such as pamidronate and zoledronate, can cause acute tubular necrosis, Fanconi syndrome, and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) collapsing variant.[17]

Acute kidney injury (AKI)

Intrinsic renal injury occurs due to tubular injury and typically appears in a dose-dependent manner.

There are also other patterns of renal damage, such as tubular obstruction due to crystal deposits, as described with methotrexate and thrombotic microangiopathy (TMA), characterized by hemolytic anemia, thrombocytopenia, and target organ involvement.[18] Cisplatin, mitomycin C, and bevacizumab are some examples of drugs that cause these events.[19]

Acute interstitial nephritis (AIN)

Ifosfamide (chloroacetaldehyde), cisplatin, methotrexate (MTX), calcineurin inhibitors (CNIs), including cyclosporine and tacrolimus, can cause this type of nephropathy, characterized by the presence of inflammatory infiltrates, edema, and tubulitis in the interstitial compartment.[20]

The presence of eosinophilia, together with eosinophiluria (eosinophils >1% of total urinary leukocytes) and varying degrees of predominantly tubular proteinuria, raises suspicion. Clinically, there is evidence of impaired renal function, with polyuria and hyposthenuria.[21]

Crystal nephropathy

The use of MTX can lead to the precipitation of its crystals in the tubular lumen and renal interstitium, causing urinary flow obstruction and crystal nephropathy, respectively. Factors contributing to the development of these deposits are urinary pH, basal serum creatinine, and the patient's hydration status.[22]

Nephrotic syndrome

It occurs in the presence of acute and severe podocyte damage, with massive proteinuria and hypoalbuminemia. Its histological correlation is minimal change in disease and FSGS. These lesions have been attributed to several drugs, including pamidronate and interferon.[23]

Hyperfiltration

Bevacizumab, everolimus, and sirolimus induce a progressive and pathological increase in glomerular filtration rate (GFR), a direct manifestation of their nephrotoxicity.[24]

The definition of glomerular hyperfiltration (GH) has varied between GFR values greater than 125 to 140 ml/min/1.73 m^2 or a filtration fraction (the product of the ratio of glomerular filtration rate to renal blood flow) greater than 20 ml/min. GH per nephron unit is an early pathophysiologic manifestation of chronic kidney disease and, in general, constitutes a compensatory mechanism of renal mass loss.[25]

Initially, primary tubular abnormalities, a consequence of chemotherapy, cause greater sodium reabsorption in the proximal convoluted tubule and less arrival of this cation to the *macula densa*, deactivating the tubulo-glomerular feedback and producing vasodilatation of the afferent arteriole with vasoconstriction of the efferent one, thus perpetuating the mechanism of GH and the increase of intraglomerular hydrostatic pressure with greater mechanical stress and rupture of the glomerular basement membrane that, together with the podocyte loss, cause progressive increase of proteinuria and finally FSGS.[26]

Angiogenesis: arterial hypertension (AHT)-TMA

Drugs that inhibit vascular endothelial growth factor (e.g., bevacizumab) by preventing angiogenesis interrupt neoplastic development. However, these drugs cause proteinuria as an early marker of their toxicity, present in 5% to 15%, and a severe increase in blood pressure, a product of TMA. The latter clinical event may eventually require therapeutic interruption.[27]

Tumor lysis syndrome (TLS)

TLS is the name given to the set of metabolic abnormalities and clinical alterations triggered by the spontaneous or treatment-induced destruction of malignant cells.[28] It is characterized by disorders of hydroelectrolytic metabolism, including hyperkalemia, hyperphosphatemia, and hyperuricemia, which are often accompanied by the development of acute renal injury. As a result of hyperphosphatemia, precipitation and deposition of calcium phosphate salts occur in soft tissues and interstitial spaces, leading to hypocalcemia. Additionally, hyperuricemia promotes the obstructive precipitation of urate crystals within the tubules.[29]

Signs and symptoms occur 24 hours and 72 hours after initiation of chemotherapy, although an insidious course has also been observed for weeks. Renal involvement includes acute renal failure (ARF) with or without oliguria, hematuria, and nephrolithiasis.[30]

Table 1 outlines the general and specific measures for managing nephrotoxic events, and *Figure 2* presents a flow chart illustrating the standardized treatment plan.

MECHANISMS OF NEPHROTOXICITY OF CHEMOTHERAPY DRUGS

As described below, chemotherapy frequently causes vascular, glomerular, and interstitial tubule injury (*Table 2a* and *b*).

Platinum

Cisplatin

It is a highly nephrotoxic drug with renal involvement in 80% of the children treated with it. Hypomagnesemia is present in almost 100% of cases.[32] Renal toxicity is attributed to oxidative stress, activation of inflammatory mediators, and cellular apoptosis.[33]

- On the tubule: Cisplatin mainly affects the S3 segment of the proximal tubule but can also damage the loop of Henle and distal segments.
  The involvement of organic cation transporters (OCT-2) is a determinant of cisplatin-induced intracellular damage at the tubular level, characterized by increased β2-microglobulinuria and tubulointerstitial involvement, secondary to damage to the proximal tubules, leading to albuminuria.[34]

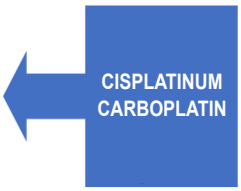
Table 1. Treatment of tumor lysis syndrome[31]

Volume expansion	Hypocalcemia	Hyperphosphatemia	Allopurinol	Rasburicase	Renal replacement therapy
Dextrose/isotonic saline solution, between 2-3 L/day/m^2, starting 2 days before and up to 3 days after chemotherapy. - Loop diuretics: indicated to maintain urinary flow at a rate of 100 mL/m^2/h. - Intravenous fluids: indicated for patients with severe dehydration.	Symptomatic with prolonged QT: Infuse calcium gluconate 10%, 1 to 2 mEq/kg/hour over 10 to 20 minutes. Acute moderate to mild hypocalcemia: -Calcium carbonate or citrate orally at 50-75 mg of elemental calcium/kg/day. -Vitamin D 1,000-2,000 IU.	Phosphate binders, especially non-calcium ones, such as sevelamer. In severe, life-threatening cases: renal replacement therapies (preference for hemodialysis).	-Dosage: 100 mg/m^2/dose PO or 300 mg/m^2/day IV in 3 daily doses. -Therapy is initiated 1 to 2 days before chemotherapy and continued until 3-7 days after its completion.	-The recommended dose is 0.15-0.2 mg/kg/day for a maximum of 5 days.	Continuous hemofiltration. They have more effective phosphate clearance.

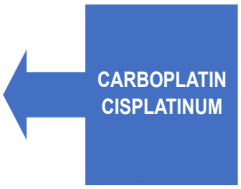
mg: milligrams; kg: kilogram.

Figure 1b. Hydroelectrolytic clinical manifestations caused by chemotherapy-associated nephrotoxicity: salt wasting syndrome, Falconi's syndrome

RENAL SALT WASTING SYNDROME
- Osmotic polyuria
- Serum sodium <130 mEq/L
- Urinary sodium >100 mEq/L
- Plasma osmolarity <280 mOsm/kg H_2O
- Urinary osmolarity >300 mOsm/kg H_2O
- Eventual hyponatremic dehydration



FANCONI SYNDROME
- Hyperchloremic metabolic acidosis
- Fractional excretion of urate >11%.
- Glucosuria
- Aminoaciduria - Tubular proteinuria
- Fractional excretion of phosphorus >15%.
- Kalemia <3.5 mEq/L
- Phosphatemia <3.5 mg/dl
- Uricemia <2 mg/d



- On the glomerulus: It causes arteriolar vasoconstriction, followed by a reduction in GF and consequent acute non-oliguric renal injury. On the other hand, it causes tubulointerstitial involvement, secondary to damage to the loop of Henle and/or the collecting tubules, which alters the countercurrent mechanism, generating polyuria and hyposthenuria.[35]
- On small vessels: Represents the most severe

Table 2a. Preventive treatments for nephrotoxicity caused by oncological drugs

ONCOLOGICAL DRUG	HYDRATION	PHARMACOLOGICAL TREATMENT	RRT
CISPLATIN	-Adequate hydration 24 h before and after treatment. -Eventually force diuresis with a saline solution (100 ml/h) before, during, and after the treatment with cisplatin.	-Amifostine-sodium thiosulfate: FDA-approved protectants to reduce the risk of renal damage by cisplatin. Both can protect against free radical damage. -Limited use in clinical practice. -MESNA (sodium mercaptoethyl sulfonate)	-Various factors influence drug elimination during dialysis: 1. Type and frequency of dialysis 2. Molecular weight of the drug 3. Protein binding -APPROXIMATE ELIMINATION OF PHARMACEUTICALS Peritoneal dialysis: 10% -Hemodialysis: 30-50 %.
IFOSFAMIDE CYCLOPHOS-PHAMIDE	Hyperhydration: an infusion of an isotonic saline solution of 3000 ml/m² is recommended before and after the administration of the alkylating agent.	-It does not prevent ARF, prevents hemorrhagic cystitis.	-Both alkylating agents are eliminated by dialysis.
METHOTREXATE	-Preventive administration of intravenous fluids and alkalinization of urine. -Sodium bicarbonate from 12 h before MTX and continue for 72 h. -Alkaline infusions raise urinary pH to 7.0 to increase MTX solubility. and their metabolites.	-Leucovorin or folinic acid. -Indication 24 h to 36 h after MTX.	-Hemodialysis with high-flux membranes in continuous dialysis mode or repeated sessions. -Most of the MTX is intracellular, and levels tend to rise rapidly after dialysis cessation.

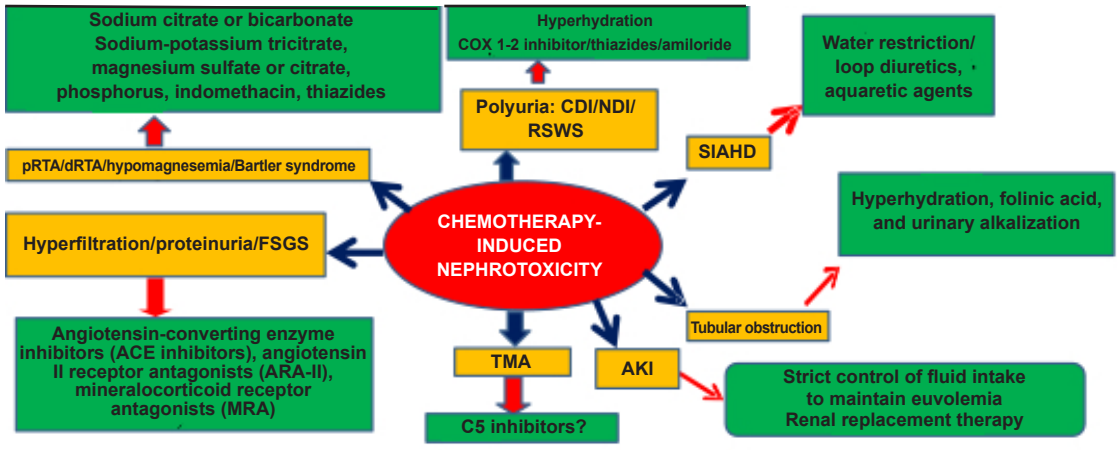
mg: milligrams, kg: kilogram, RRT: renal replacement therapy, FDA: Food and Drug Administration; ARF: acute kidney failure; MTX: methotrexate.

Table 2b. Treatment of dyselectrolytemias

Onchology drug	Site affected	Status	Treatments
Cisplatins Carboplatin	**Loop of Henle/DCT** **Hypomagnesemia**	Severe asymptomatic hypomagnesemia (serum magnesium ≤1 mg/dL or 0.4 mmol/L): infuse slowly over 12 to 14 h. -Hypomagnesemia >1.2 mg/dL or 0.5 mmol/L): oral magnesium (magnesium sulfate or citrate) may be used.	Use magnesium sulfate
Cisplatin Carboplatin Ifosfamide Cyclophosphamide Azacutidine	**PCT/CT/DCT** **Hyponatremia**	-Acute hypoosmolar: hyponatremia -Prioritize correction of hypovolemia by infusing boluses of isoosmolar saline solution until euvolemia is achieved. -Symptomatic: NaCl 3%: 1.5-2 mEq/L in the first 2 hours at a rate not exceeding 0.5 mEq/L, do not increase more than 12 mEq/L within the first 24 hours.	-Hyperosmolar hyponatremia: -Avoid solutions with 3% NaCl, as this worsens the hyperosmolar state. -Consider the indication for dialysis.
Cisplatin Ifosfamide Methotrexate	**CT** **Hypernatremia**	Hypervolemic or euvolemic hypernatremia: Correct the water deficit orally with free water or intravenously with 5% dextrose solution. Serum sodium should not be corrected by more than 12 mEq/L during the initial 24 hours.	-Hypovolemic hypernatremia in shock: -Intravascular volume expansion with 0.9% or 0.45% (20 ml/kg). -Then replace 50% in the first 24 hours and the remaining 50% in the following 48 hours.
Ifosfamide MESNA Cisplatin Carboplatin	**PCT** **Hypophosphatemia**	-Mild (1.8-2.5 mg/dl): oral mono- and dipotassium phosphate salts. -Moderate (1-1.9 mg/dl): Infuse sodium or potassium phosphate 4 to 8 mg/kg intravenously over 4-6 hours. -In severe, life-threatening cases: renal replacement therapy (preferably hemodialysis).	-Critical patients: sodium or potassium phosphate 4 to 8 mg/kg. -Rate of 0.08 to 0.16 mmol/kg, depending on the severity of the deficit, for 6 hours.
Cisplatin Carboplatin Azacutidine Ifosfamide Pamidronate	**PCT/DCT** **Hypokalemia**	-Use KCl or potassium bicarbonate/citrate (depending on the internal environment). -Estimated dose: 1-2 mEq/kg. -Potassium-sparing diuretics may also be helpful.	
	DCT/TLS **Hyperkalemia**	-Beta agonists: salbutamol 4 ug/kg in nebulization. -Glucose 0.5 g/kg/hour + insulin 1 IU (SB or IV). -Sodium bicarbonate in physiological dilution (1/6 M) drastically reduces serum potassium levels within 30 to 60 minutes. -Cation exchange resins (sodium sulfonate with polystyrene) 1 g/kg.	-EKG abnormalities (peaked T wave, prolonged QRS, absent P waves Calcium gluconate infusion 10%: 0.5 ml/kg IV slowly over 15 min to stabilize cardiac membranes. -Hemodialysis removes 50 mEq/h and peritoneal dialysis 10 mEq/h.

mg, milligrams; kg: kilogram; NaCl: sodium chloride; KCl: potassium chloride; mmol: millimol; PCT: proximal convoluted tubule; DCT: distal convoluted tubule; TC: collecting tubule; TLS: tumor lysis syndrome; EKG: electrocardiogram.

Figure 2. Therapeutic flowchart



CDI: central diabetes insipidus; SIAHD: syndrome of inappropiate antidiuretic hormone-secretion; NDI: nefrogenic diabetes insipidus; RSWS: renal salt wasting syndrome; FSGS: focal segmental glomerulosclerosis; TMA: thrombotic microangiopathy; AKI: acute kidney injury; pRTA: proximal renal tubular acidosis; dRTA: distal renal tubular acidosis; C5: C5 convertase/C5a receptor.

form of systemic vascular endothelial cell injury and may develop the characteristic symptoms of hemolytic uremic syndrome or thrombotic thrombocytopenic purpura.[36]

Carboplatin

It is a second-generation drug with similar effects to cisplatin but with lower nephrotoxicity since it lacks affinity for the organic cation transporter type 2 (OCT-2). However, hypomagnesemia constitutes the primary manifestation of tubular toxicity.[37]

Alkylating agents

Ifosfamide

It produces acrolein, an active metabolite responsible for producing hemorrhagic cystitis, and chloroacetaldehyde, a nephrotoxic metabolite.[38]

Risk factors for developing renal toxicity include pre-existing renal disease, tumor infiltration of the kidney, radiation therapy to renal tissue, age less than 5 years, and cumulative dose greater than 60-80 g/m^2.[39] This drug causes proximal renal tubular acidosis, SIADH, and, to a lesser extent, nephrogenic diabetes insipidus (NDI).[40]

Cyclophosphamide

Structurally similar to ifosfamide but with fewer nephrotoxic metabolites,[41] its most significant side effect is dilutional hyponatremia, a result of SIADH. The mechanism is not fully elucidated, but increases in vasopressin secretion and aquaporin permeability, along with positive regulation of the V2 receptor, are involved.[42]

Antimetabolites

MTX is an antimetabolite that competitively inhibits the enzyme dihydrofolate reductase, converting dihydrofolate to tetrahydrofolate. Thus, the use of MTX blocks DNA synthesis, inhibiting cell division.[43]

It causes vasoconstriction of the afferent arteriole, resulting in a reduction of the glomerular filtration rate (GFR) and tubular obstruction due to the precipitation of crystals. Both pathophysiological mechanisms are potentiated by the presence of acidic urine, leading to generally reversible AKI.[44]

Immunomodulators

Immunomodulators, such as interleukin-2 and interferons alpha, beta, and gamma, can affect small blood vessels and cause mild to massive proteinuria.[45]

Vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway

VEGF inhibitors, such as bevacizumab, and tyrosine kinase inhibitors, including sunitinib and sorafenib, which act by blocking VEGF receptor signaling, can cause a range of effects, from significant proteinuria to nephrotic syndrome. They also cause vasculitis and hypertension.[46]

Tyrosine kinase inhibitors (sunitinib and

sorafenib), which act by blocking VEGF receptor signaling, may cause significant proteinuria to nephrotic syndrome.[47]

Bisphosphonates

Pamidronate is a coadjuvant treatment in hypercalcemia secondary to osteolytic lesions or osteoclastic bone resorption. It ranges from significant proteinuria to collapsing glomerulosclerosis, especially with the use of high doses during prolonged treatments.[48]

Inhibitors (mTOR)

Rapamycin may lead to the eventual development of pathological proteinuria because of an GH mechanism resulting from hemodynamic changes, including increased renal blood flow and intraglomerular pressure. This proteinuria is a recognized side effect, and although it usually normalizes upon discontinuation of the drug, it may occasionally become massive, reflecting a pattern of FSGS.[49]

Anthracyclines

Doxorubicin (adriamycin): This anthracycline antitumor antibiotic has an inhibitory effect on DNA synthesis. Its potential nephrotoxicity, evidenced by TMA, AIN, and FSGS, is considered serious, limiting adverse events that may occur during therapy or even years later.[50]

CONCLUSIONS

Chemotherapy prolongs and saves lives. However, their use can be detrimental to the kidneys. Therefore, early recognition of specific nephrotoxic risk factors, such as GH, renal biotransformation to toxic active metabolites, increased drug concentration in the renal medulla and interstitium, and apical uptake and basolateral transport of drugs via organic anionic and cationic transporters, is crucial.

Finally, it is essential to administer the correct dosage and to monitor the patient during therapy closely. ■

REFERENCES

1. Garcıa-Carro C, Draibe J, Soler MJ. Onconephrology: update in anticancer drug-related nephrotoxicity. *Nephron.* 2023;147(2):65-77.
2. Skinner R, Wallace WHB, Levitt GA. Long□term follow□up of children treated for cancer: why is it necessary, by whom, where, and how? *Arch Dis Child*. 2007;92(3):257-60.
3. Rosner MH, Dalkin AC. Electrolyte disorders associated with cancer. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(1):7-17.
4. Palmer BF, Clegg DJ. Cerebral salt wasting is a real cause of hyponatremia: Commentary. *Kidney360.* 2022;4(4):e445-7.
5. Kooijmans E, Bökenkamp A, Tjahjadi N, Tettero J, van Dulmen□den Broeder E, Van der Pal, et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(3):CD008944.
6. Kidera Y, Kawakami H, Sakiyama T, Okamoto K, Tanaka K, Takeda M, et.al. Risk Factors for Cisplatin-Induced Nephrotoxicity and Potential of Magnesium Supplementation for Renal Protection. *PLoS One*. 2014;9(7):e101902.
7. Schlingmann KP, Weber S, Peters M, Niemann Nejsum L, Vitzthum H, Klingel K, et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. *Nat Genet*. 2002;31(2):66-70.
8. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):144-53.
9. Tan AC, Marx GM. Cisplatin-induced syndrome of inapropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) with life-threatening hyponatraemia. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017222948.
10. Febvey-Combes O, Guitton J, Marec-Berard P, Faure-Conter C, Blanc E, Chabaud S, et.al. Renal toxicity of ifosfamide in children with cancer: an exploratory study integrating aldehyde dehydrogenase enzymatic activity data and a wide-array urinary metabolomics approach. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):196.
11. Yarandi N, Shirali AC. Onconephrology: Core Curriculum 2023. *Am J Kidney Dis*. 2023;82(6):743-61.
12. Santos MLC, de Brito B,B da Silva FAF, Botelho ACDS, de Melo F.F Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview. *World J Clin Oncol*. 2020;11(4):190-204.
13. Saillant A, Try M, Laparra A, Lecoq AL, Zaidan M. Principaux troubles hydro-électrolytiques chez le patient de cancérologie. *Bull Cancer*. 2024;111(7-8):687-700.
14. Kita Y, Shirai S, Koyama T, Makinouchi R, Machida S, Matsui K, et.al. Fanconi syndrome with karyomegalic interstitial nephritis after ifosfamide treatment for osteosarcoma: a case report. *CEN Case Rep*. 2025;14(1):65-70.
15. Grewal K, Herrity E, Pasic I. Tumour lysis syndrome. *CMAJ*. 2023;195(14):E515.
16. AL-Omairi A, Abdulnasser Obaid M, Agrawal I, Abdalla A, Al Rawas A. Calcineurin Inhibitor-Induced Type IV Renal Tubular Acidosis in Post-Bone Marrow Transplant: Review of Pathophysiology and Principles of Management. *Cureus,* 2023;15(6):e40215.
17. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int*. 2008;74(1):1385-93.
18. Genest D Patriquin C, Licht C, John R , Reich H. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2023;81(5):591-605.
19. Aklilu AM, Shirali AC. Chemotherapy-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Kidney360*. 2023;4(3):409-22.
20. Martínez-Valenzuela L, Draibe J, Fulladosa X, Gomà M, Gómez F, Antón P, et al. Acute Tubulointerstitial Nephritis in Clinical Oncology: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci. 2021; 22(5):* 2326.
21. Chen C, Xie D, Gewirtz D, Li N. Nephrotoxicity in Cancer Treatment: An Update. *Adv Cancer Res*. 2022;155:77-129.
22. Perazella M, Herlitz L. The Crystalline Nephropathies. *Kidney Int Rep*. 2021;6(12): 2942-57.
23. Rosner MH, Perazella MA. Acute kidney injury in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1770-81.
24. Müller-Krebs S, Weber L, Tsobaneli J, Kihm L, Reiser J, Zeier M, et al. Cellular Effects of Everolimus and Sirolimus

on Podocytes. *PLoS One*. 2013;8(11):e80340.
25. Helal I, Fick-Brosnahan G, Reed-Gitomer B, Schrier R. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(5):293-300.
26. Kataoka H, Nitta K, Hoshino J. Glomerular hyperfiltration and hypertrophy: an evaluation of maximum values in pathological indicators to discriminate “diseased” from “normal”. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1179834.
27. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1129-36.
28. Criscuolo M, Fianchi L, Dragonetti G, Pagano L. Tumor lysis syndrome: review of pathogenesis, risk factors and management of a medical emergency. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(2):197-208.
29. Lupușoru G, Ailincăi I, Frățilă J, Ungureanu O, Văcăroiu LL, Lupușoru M, et al. Tumor Lysis Syndrome: An Endless Challenge in Onco-Nephrology. *Biomedicines*. 2022;10(5):1012.
30. Cheung W, Hon K, Fung CH, Leung A. Tumor lysis syndrome in childhood malignancies. *Drugs Context*. 2020;9:2019-8- 2.
31 Li D, Qin C, Wang H, Du D, Wang Y, Du Q, et al. Assessing the risk of tumor lysis syndrome associated with the use of antineoplastic agents: a real-world pharmacovigilance study based on the FDA Adverse Event Reporting System database. *Ther Adv Drug Saf*. 2024;15: 20420986241274909.
32. Barton CD, Pizer B, Jones C, Oni L, Pirmohamed M, Hawcutt DB. Identifying cisplatin-induced kidney damage in paediatric oncology patients. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(9):1467-74.
33. McMahon KR, Harel-Sterling M, Pizzi M, Huynh L, Hessey E, Zappitelli M. Long-term renal follow-up of children treated with cisplatin, carboplatin, or ifosfamide: a pilot study. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(12):2311-20.
34. Yokoo S, Yonezawa A, Masuda S, Fukatsu A, Katsura T, Inui K. Differential contribution of organic cation transporters, OCT2 and MATE1, in platinum agent-induced nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol*. 2007;74(3):477-87.
35. Zhang J, Ye Z, Tew K, Townsend D. Cisplatin chemotherapy and renal function. *Adv Cancer Res*. 2021;152:305-27.
36. Van der Gaag S, Labots M, Swart E, Crul M. Reducing renal function assessment prior to platinum-based chemotherapy: a real-world evaluation. *Acta Oncol*. 2024;63:169-74.
37. Burger H, Zoumaro-Djayoon A, Boersma AWM, Helleman J, Berns EMJJ, Mathijssen RHJ, et al. Differential transport of platinum compounds by the human organic cation transporter hOCT2 (hSLC22A2). *Br J Pharmacol*. 2010;159(4):898-908.
38. Buttemer S, Pai M, Lau K. Ifosfamide induced Fanconi syndrome. *BMJ Case Rep*. 2011;2011:bcr1020114950.
39. Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(8):1220-33.
40. Mc Donald D, Sherlock M, Thompson C J. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuresis (SIHAD) in cancer. *Endocr Oncol*. 2022;2(1):R78-89.
41. Parikh S, Pettit L, AbdelGadir H. Severe hyponatraemia in two patients with breast cancer caused by low-dose cyclophosphamide and precipitated by aprepitant. *BMJ Case Rep*. 2022;15(3):e248408.
42. Workeneh BT, Jhaveri KD, Rondon-Berrios H. Hyponatremia in the cancer patient. *Kidney Int*. 2020;98(4):870-82.
43. Tentoni N, Hwang T, Villanueva G, Combs R, Lowe J, Ramsey L, et.al. Early therapeutic drug monitoring of methotrexate and its association with acute kidney injury: A retrospective cohort study. *Cancer Med*. 2024;13(17):e70176.
44. Daetwyler E, Bargetzi M, Otth M, Scheinemann K. Late effect of high-dose methotrexate treatment in childhood cancer survivors - a systematic review. *BMC Cancer*. 2022;22(1):267.
45. Juliar BA, Stanaway IB, Sano F, Fu H, Smith K, Akilesh S, et.al. Interferon-γ induces combined pyroptotic angiopathy and APOL1 expression in human kidney disease. *Cell Rep*. 2024;43(6):114310.
46. Li M, Kroetz D. Bevacizumab-Induced Hypertension: Clinical Presentation and Molecular Understanding. *Pharmacol Ther*. 2018;182:152-60.
47. Machado F, Kuriki P, Fujihara C, Fanelli C, Arias S, Malheiros D, et.al. Chronic VEGF Blockade Worsens Glomerular Injury in the Remnant Kidney Model. *PLoS One*. 2012;7(6):e39580.
48. Jackson C, Freeman ALJ, Szlamka Z, Spiegelhalter DJ. The adverse effects of bisphosphonates in breast cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246441.
49. Liern M, Dereyes V, Fayad A, Vallejo G. Uso del sirolimus en pacientes con síndrome nefrótico córtico-resistente primario. *Nefrologia (Madr)*. 2012;32(3):321-8.
50. Pilco-Ferreto N, Calaf G. Influence of doxorubicin on apoptosis and oxidative stress in breast cancer cell lines. *Int J Oncol*. 2016;49(2):753-62.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510643

Hipertensión pulmonar secundaria a déficit de vitamina C. Reporte de caso

Malena Silberkasten[1], Erika San Martin[1], Jimena V. Cuello[1], María V. Britto[1], María E. Andrés[1]

RESUMEN

El escorbuto es una enfermedad poco frecuente provocada por la deficiencia exógena de ácido ascórbico. Debe ser considerada en grupos de riesgo, como en pacientes con trastornos en el neurodesarrollo que presentan dietas restrictivas por selectividad alimentaria. Aunque la hipertensión pulmonar asociada a deficiencia de vitamina C es extremadamente rara, su aparición es posible. Debe sospecharse ante la aparición de signos y síntomas como edema, taquicardia, palpitaciones y disnea. En la mayoría de los casos, esta condición es transitoria y puede ser revertida con el diagnóstico temprano y la adecuada suplementación con ácido ascórbico.

Se presenta el caso de un paciente con trastorno del espectro autista y deficiencia de vitamina C que desarrolló hipertensión pulmonar.

Palabras clave: *escorbuto; trastorno del espectro autista; vitamina C; hipertensión pulmonar.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10643
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10643.eng

Cómo citar: Silberkasten M, San Martín E, Cuello JV, Britto MV, Andrés ME. Hipertensión pulmonar secundaria a déficit de vitamina C. Reporte de caso. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510643.

[1] Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para *Malena Silberkasten: malenasilber@gmail.com*

Financiamiento*: Ninguno.*

Conflicto de intereses*: Ninguno que declarar.*

Recibido*: 10-1-2025*
Aceptado*: 11-4-2025*

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

INTRODUCCIÓN

El escorbuto es una enfermedad infrecuente, causada por la deficiencia de ácido ascórbico, micronutriente esencial para el ser humano. Sus principales fuentes son las frutas y vegetales frescos, entre las que se destacan los cítricos, el kiwi, las frutillas, el brócoli y el morrón.[1]

La vitamina C participa en el proceso de síntesis de colágeno, fundamental para el mantenimiento de la integridad de la piel, mucosas, vasos sanguíneos, huesos y dientes. También, interviene en la síntesis de hormonas como los corticoides y la aldosterona, la absorción de hierro no hemínico, la regulación del metabolismo de la tirosina y en la producción de energía celular a través de la carnitina. Actúa como antioxidante, reduciendo el daño celular por radicales libres, y tiene una participación en la regulación del sistema inmune mejorando la actividad de macrófagos, neutrófilos y células NK.[1]

La hipertensión pulmonar (HP) por deficiencia de ácido ascórbico se explica mediante dos mecanismos fisiopatológicos. En primer lugar, la vitamina C es esencial para la hidroxilación de residuos de prolina en el factor inducible por hipoxia I alfa (HIF-1 alfa), un factor de transcripción sensible al oxígeno que se estimula en condiciones hipóxicas. El hierro también modula la vía del HIF; por lo tanto, la deficiencia combinada de vitamina C y hierro puede aumentar la gravedad de la vasoconstricción pulmonar. En segundo lugar, la vitamina C mejora la producción de óxido nítrico (NO) endotelial, un potente vasodilatador pulmonar. Por lo tanto, ante la ausencia de vitamina C se produce vasoconstricción pulmonar.[2]

A pesar de su baja prevalencia en la actualidad, el escorbuto puede encontrarse en pacientes con trastornos en el neurodesarrollo, como el trastorno del espectro autista (TEA), donde la selectividad alimentaria extrema puede conducir a déficit nutricionales. En estos casos, la deficiencia de vitamina C puede ser difícil de diagnosticar, pero tiene un impacto clínico significativo.[3]

Las recomendaciones diarias de vitamina C varían según la edad: 30 mg/día en los primeros seis meses de vida y se incrementan hasta alcanzar los 60-80 mg/día en la edad adulta.[1,4,5]

El propósito de este reporte es alertar a los pediatras sobre el riesgo de escorbuto en poblaciones con dietas restrictivas y la potencial asociación con HP, enfatizando la importancia de una evaluación clínica y nutricional exhaustiva en estos pacientes.

CASO CLÍNICO

Paciente de 5 años diagnosticado con TEA consultó por impotencia funcional de miembros inferiores de 2 meses de evolución asociada a irritabilidad en el último mes. Durante este período, realizó múltiples consultas en servicios de urgencias, donde se descartaron patologías traumatológicas, reumatológicas y oncológicas.

En la anamnesis, se destacaba una marcada selectividad alimentaria, con ausencia de consumo de frutas y verduras frescas.

El examen físico en el momento del ingreso mostraba regular estado general, con taquicardia en reposo (130 latidos por minuto), petequias, edema y dolor a la flexión de los miembros inferiores. Peso 14,500 kg (puntaje Z -1,93), talla de pie 102 cm (puntaje Z -1,8), índice de masa corporal (IMC) 13,94 (puntaje Z -1,12).

El laboratorio reveló anemia leve (hemoglobina 11 g/dL), deficiencia de vitamina D (7,2 ng/mL) y vitamina C (0,41 mg/dL), valores de vitamina B12 y ácido fólico dentro de rangos normales (827 pg/mL y 17,4 ng/mL, respectivamente). Debido a la presencia de taquicardia y edemas, se realizó ecocardiograma que mostró HP grave, con una presión estimada del ventrículo derecho (VD) de 60 mmHg y una insuficiencia tricuspídea moderada.

Ante estos hallazgos, se estableció el diagnóstico de hipovitaminosis múltiple, destacándose la deficiencia de vitamina C, vitamina D y anemia ferropénica. Se realizó tratamiento con vitamina D oral (2000 UI/día durante 3 meses), vitamina C oral (500 mg/día durante 14 días y mantenimiento a 100 mg/día) y sulfato ferroso oral (3 mg/kg/día durante 3 meses).

Luego de tres semanas de tratamiento, el paciente mostró notable mejoría, con resolución de edemas y petequias en miembros inferiores, y recuperación de la bipedestación sin asistencia.

Durante la internación, se realizaron múltiples ecocardiogramas con mejoría paulatina de la presión pulmonar sin requerir diuréticos ni medicación vasodilatadora. Al cumplir 4 meses de tratamiento, el ecocardiograma reveló una presión estimada del VD de 24 mmHg, sin HP.

En la última consulta, evidenció mejoría antropométrica: peso 17,500 kg (puntaje Z -0,72), talla de pie 102 cm (puntaje Z -2,20), IMC 16,82 (puntaje Z +1,11), debido a mejor actitud alimentaria.

DISCUSIÓN

El escorbuto es una patología poco frecuente. Sin embargo, existen grupos de riesgo como pacientes con trastornos en el neurodesarrollo con dietas restrictivas por selectividad alimentaria, lactantes alimentados exclusivamente con leche de vaca, pacientes con enfermedades intestinales que afectan la absorción de nutrientes y trastornos de la conducta alimentaria.[3,5]

En dichos casos, el pediatra debe estar alerta para realizar una anamnesis detallada acerca de la alimentación que recibe el niño.

El TEA es un trastorno neurológico frecuente, y los niños que lo presentan suelen tener selectividad alimentaria con aumento de riesgo de deficiencia de vitaminas esenciales, incluida la vitamina C.

Los signos y síntomas del escorbuto se desarrollan luego de 1 a 3 meses de ingesta inadecuada de vitamina C (<10 mg/día).[5]

La clínica inicial suele ser inespecífica con astenia, adinamia y fatiga. Luego, se presentan los signos mucocutáneos, pérdida de piezas dentales y, más avanzada la enfermedad, puede desarrollarse irritabilidad, depresión, artralgias, mialgias y hemartrosis.[1]

El diagnóstico se suele basar en la historia alimentaria, la sintomatología característica y la rápida regresión de los síntomas con la administración de vitamina C.[5] Aunque se recomienda confirmar el diagnóstico con la determinación de la concentración plasmática de vitamina C, esta presenta limitaciones debido a que se realiza en pocos centros, requiere conservación en frío y debe procesarse de forma inmediata. Además, los niveles plasmáticos no siempre reflejan la gravedad del cuadro, ya que una ingesta mínima de vitamina C puede alterar los resultados. Los niveles <0,6 mg/dL son considerados límite, mientras que niveles <0,2 mg/dL indican deficiencia de vitamina C.[1,5,6]

Se recomiendan ingestas de 30 mg/día los primeros 6 meses de vida hasta alcanzar los 60-80 mg/día en la adolescencia y adultez.[1,5]

Reportes recientes han sugerido que la deficiencia de vitamina C podría asociarse con HP.

En la población pediátrica, la HP suele estar asociada principalmente con enfermedades cardíacas y pulmonares. Entre las causas menos comunes, se incluyen trastornos hematológicos, hepáticos, metabólicos, oncológicos, genéticos y reumatológicos. La presentación de HP en el contexto de deficiencias vitamínicas es extremadamente rara, aunque se ha reportado en casos con deficiencias de vitaminas D, B1 y C.[7]

Existen varios mecanismos por los cuales la deficiencia de vitamina C podría afectar la vasculatura pulmonar. El escorbuto clásico se manifiesta con anomalías óseas y afectación mucocutánea, atribuibles al rol de la vitamina C en la hidroxilación del colágeno en los tejidos conectivos. Sin embargo, el papel de la disfunción en la resistencia vascular pulmonar aún no está completamente claro. El ascorbato también es cofactor de enzimas sensoras de oxígeno y participa en la activación de los HIF, además de poseer propiedades antioxidantes y contribuir a la producción de NO en las células endoteliales.[3,7]

Se postulan distintas vías posibles de desarrollo de HP por déficit de vitamina C:

- La vitamina C aumenta la síntesis y disponibilidad de NO endotelial, con capacidad vasodilatadora.[8,9]
- La vitamina C y el hierro son cofactores esenciales para las enzimas prolyl-hidroxilasas, que actúan como sensores de oxígeno regulando la actividad de los HIF. La activación inadecuada de los HIF en condiciones no hipóxicas podría desencadenar respuestas vasoconstrictoras exacerbadas, lo que resultaría en HP.[8,9]
- Diversos estudios en modelos animales han sugerido que la alteración en la eliminación de especies reactivas del oxígeno podría estar relacionada a la progresión de la HP.[10-13] La vitamina C, como antioxidante, podría ejercer un efecto protector al neutralizar estas especies y prevenir la vasoconstricción pulmonar.[9]

En síntesis, la HP asociada al déficit de vitamina C es, en la mayoría de los casos, transitoria y reversible con el diagnóstico oportuno, el tratamiento y la suplementación adecuada con ácido ascórbico.[2]

Este caso expone la asociación del escorbuto por selectividad alimentaria extrema en un paciente con TEA y el desarrollo de HP grave que mejora con la administración de vitamina C. ■

REFERENCIAS

1. Aguirre J, Buscio M, Solari A, Bozzani A, Piantanida S, Armeno M, et al. Aumento de la frecuencia de escorbuto en niños con selectividad alimentaria: serie de casos. *Arch Argent Pediatr*. 2024;122(5):e202310224.
2. Satawiriya M, Khongphatthanayothin A, Limsuwan A. Reversible severe pulmonary hypertension related to scurvy in children. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):24.
3. Ichiyanagi S, Takeshita I, Kandil AI, Miyazu M, Kolima T. Pulmonary Hypertensive Crisis During General Anesthesia

in a 3-Year-Old Autistic Boy with Undiagnosed Scurvy, Undergoing Cardiac Catheterization: A Case Report. *A A Pract*. 2019;13(10):379-81.
4. Garrido V, Hernandez J, Roche M, Malvaso R, Ceraci M, Alsina A, et al. Escorbuto una enfermedad del pasado en nuestros tiempos. A propósito de un caso. *Ludovica Pediatr.* 2021;24(1):48-53.
5. Rittatore MS, El Kik S, Ferrari MF, Krochik GL, Casim D, Quatrone F. Escorbuto en la adolescencia: reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(3):e137-41.
6. Saavedra MJ, Aziz J, Cacchiarelli San Román N. Escorbuto secundario a una dieta restrictiva en un niño con diagnóstico de trastorno del espectro autista. Reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(5):e684-7.
7. Dean T, Kaushik N, Williams S, Zinter M, Kim P. Cardiac arrest and pulmonary hypertension in scurvy: a case report. *Pulm Circ*. 2019;9(1):2045894018812052.
8. Kupari M, Rapola J. Reversible pulmonary hypertension associated with vitamin C deficiency. *Chest*. 2012;142(1):225-7.
9. Duvall MG, Pikman Y, Kantor DB, Ariagno K, Summers L, Sectish TC, et al. Pulmonary hypertension associated with scurvy and vitamin deficiencies in an autistic child. *Pediatrics.* 2013;132(6):e1699-703.
10. Wong CM, Bansal G, Pavlickova L, Marcocci L, Suzuki YJ. Reactive oxygen species and antioxidants in pulmonary hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18(14):1789-96.
11. Nisbet RE, Graves AS, Kleinhenz DJ, Rupnow HL, Reed AL, Fan TH, et al. The role of NADPH oxidase in chronic intermittent hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;40(5):601-9.
12. Dennis KE, Aschner JL, Milatovic D, Schmidt JW, Aschner M, Kaplowitz MR, et al. NADPH oxidases and reactive oxygen species at different stages of chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in newborn piglets. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009;297(4):L596-607.
13. Grobe AC, Wells SM, Benavidez E, Oishi P, Azakie A, Fineman JR, et al. Increased oxidative stress in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension: role of NADPH oxidase and endothelial NO synthase. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;290(6):L1069-77.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510643

Pulmonary hypertension secondary to vitamin C deficiency: A case report

Malena Silberkasten[1], Erika San Martín[1], Jimena V. Cuello[1], María V. Britto[1], María E. Andrés[1]

ABSTRACT

Scurvy is a rare disease caused by exogenous ascorbic acid deficiency. It should be considered in at-risk groups, such as patients with neurodevelopmental disorders who present restrictive diets due to food selectivity. Although pulmonary hypertension associated with vitamin C deficiency is extremely rare, its occurrence is possible. Signs and symptoms such as edema, tachycardia, palpitations, and dyspnea should raise suspicion about the diagnosis. In most cases, this condition is transient and can be reversed with early diagnosis and adequate supplementation with ascorbic acid.

We present a case of a patient with autism spectrum disorder and vitamin C deficiency who developed pulmonary hypertension.

Keywords: *scurvy; autism spectrum disorder; vitamin C; pulmonary hypertension.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10643.eng

Cómo citar: Silberkasten M, San Martín E, Cuello JV, Britto MV, Andrés ME. Pulmonary hypertension secondary to vitamin C deficiency: A case report. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510643.

[1] Nutrition and Diabetes Department, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to *Malena Silberkasten: malenasilber@gmail.com*

Financing*: None.*

Conflict of interest*: None.*

Received*: 1-10-2025*
Accepted*: 4-11-2025*

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

INTRODUCTION

Scurvy is a rare disease caused by ascorbic acid deficiency, an essential human micronutrient. Its primary sources are fresh fruits and vegetables, particularly citrus fruits, kiwi, strawberries, broccoli, and bell peppers.[1]

Vitamin C participates in collagen synthesis, which is essential for maintaining skin integrity, mucous membranes, blood vessels, bones, and teeth. It is also involved in the synthesis of hormones such as corticosteroids and aldosterone, the absorption of non-heme iron, the regulation of tyrosine metabolism, and the production of cellular energy through carnitine. It acts as an antioxidant, reducing cellular damage by free radicals, and regulates the immune system by enhancing the immune system and the activity of macrophages, neutrophils, and NK cells.[1]

Pulmonary hypertension (PH) due to ascorbic acid deficiency is explained by two pathophysiological mechanisms. Vitamin C is essential for the hydroxylation of proline residues in hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 alpha), an oxygen-sensitive transcription factor stimulated under hypoxic conditions. Iron also modulates the HIF pathway; therefore, combined vitamin C and iron deficiency may increase the severity of pulmonary vasoconstriction. Second, vitamin C enhances endothelial nitric oxide (NO) production, a potent pulmonary vasodilator. Therefore, in the absence of vitamin C, pulmonary vasoconstriction occurs.[2]

Despite its low prevalence at present, scurvy can be found in patients with neurodevelopmental disorders, such as autism spectrum disorder (ASD), where extreme food selectivity can lead to nutritional deficits. Vitamin C deficiency can be challenging to diagnose in these cases, but it has a significant clinical impact.[3]

Daily vitamin C recommendations vary according to age: 30 mg/day in the first six months of life and increase to 60-80 mg/day in adulthood.[1,4,5]

This report aims to alert pediatricians to the risk of scurvy in populations with restrictive diets and its potential association with PH, emphasizing the importance of a thorough clinical and nutritional evaluation in these patients.

CLINICAL CASE

A 5-year-old patient diagnosed with ASD consulted for functional impotence of the lower limbs of 2 months duration associated with irritability in the last month. During this period, he made multiple consultations in emergency services, where trauma, rheumatologic, and oncologic pathologies were ruled out.

The anamnesis had a marked food selectivity, without fresh fruits and vegetables.

Physical examination on admission showed fair general condition, with tachycardia at rest (130 beats per minute), petechiae, edema, and pain on flexion of the lower limbs. The patient weighed 14.500 kg (Z-score -1.93), standing height 102 cm (Z-score -1.8), and had a body mass index (BMI) of 13.94 (Z-score -1.12).

The laboratory revealed mild anemia (hemoglobin 11 g/dL), vitamin D (7.2 ng/mL) and vitamin C (0.41 mg/dL) deficiency, vitamin B12, and folic acid values within normal ranges (827 pg/ mL and 17.4 ng/mL, respectively). Due to the presence of tachycardia and edema, an echocardiogram was performed and showed severe PH, with an estimated right ventricular (RV) pressure of 60 mmHg and moderate tricuspid insufficiency.

Given these findings, a diagnosis of multiple hypovitaminosis was established, highlighting the deficiency of vitamin C, vitamin D, and iron deficiency anemia. The patient was treated with oral vitamin D (2,000 IU/day for 3 months), oral vitamin C (500 mg/day for 14 days and maintenance at 100 mg/day), and oral ferrous sulfate (3 mg/kg/day for 3 months).

After three weeks of treatment, the patient showed remarkable improvement, with resolution of edema and petechiae in the lower limbs and recovery of unassisted standing.

Multiple echocardiograms were performed during hospitalization, and pulmonary pressure gradually improved without requiring diuretics or vasodilator medication. After four months of treatment, the echocardiogram revealed an estimated RV pressure of 24 mmHg without PH.

At the last consultation, she showed anthropometric improvement: weight 17.500 kg (Z-score -0.72), standing height 102 cm (Z-score -2.20), and BMI 16.82 (Z-score +1.11) due to a better eating attitude.

DISCUSSION

Scurvy is an infrequent disease. However, there are risk groups, such as patients with neurodevelopmental disorders with restrictive diets due to food selectivity, infants fed with cow's milk only, patients with intestinal diseases affecting nutrient absorption, and those with

eating disorders.[3,5]

In such cases, the pediatrician should be alert to take a detailed history of the child's feeding.

ASD is a common neurological disorder, and children with ASD often have food selectivity with an increased risk of deficiency of essential vitamins, including vitamin C.

Signs and symptoms of scurvy develop after 1 to 3 months of inadequate vitamin C intake (<10 mg/day).[5]

The initial clinical presentation is usually nonspecific, with asthenia, adynamia, and fatigue. Later, mucocutaneous signs, loss of teeth, and, later in the disease, irritability, depression, arthralgias, myalgias, and hemarthrosis may develop.[1]

Diagnosis is usually based on dietary history, characteristic symptomatology, and rapid regression of symptoms with the administration of vitamin C.[5] Although it is recommended to confirm the diagnosis with the determination of plasma vitamin C concentration, this has limitations because it is performed in few centers, requires cold storage, and must be processed immediately. In addition, plasma levels do not always reflect the severity of the condition since a minimal vitamin C intake can alter the results. Levels <0.6 mg/dL are borderline, while levels <0.2 mg/dL indicate vitamin C deficiency.[1,5,6]

A 30 mg/day intake is recommended for the first 6 months, followed by 60-80 mg/day in adolescence and adulthood.[1,5]

Recent reports have suggested that vitamin C deficiency may be associated with PH.

In the pediatric population, PH is usually associated mainly with cardiac and pulmonary diseases. Less common causes include hematologic, hepatic, metabolic, oncologic, genetic, and rheumatologic disorders. The presentation of PH in the setting of vitamin deficiencies is infrequent, although it has been reported in cases with vitamin D, B1, and C deficiencies.[7]

There are several mechanisms by which vitamin C deficiency could affect the pulmonary vasculature. Classic scurvy presents with bone abnormalities and mucocutaneous involvement, attributable to the role of vitamin C in collagen hydroxylation in connective tissues. However, the role of dysfunction in pulmonary vascular resistance is not yet well understood. Ascorbate is also a cofactor of oxygen-sensing enzymes and participates in the activation of HIFs, possessing antioxidant properties and contributing to NO production in endothelial cells.[3,7]

Several possible pathways for the development of PH due to vitamin C deficiency have been postulated:

- Vitamin C increases endothelial NO synthase and availability, with vasodilator capacity.[8,9]
- Vitamin C and iron are essential cofactors for prolyl hydroxylase enzymes, which regulate HIF activity as oxygen sensors. Inadequate activation of HIF under non-hypoxic conditions could trigger exacerbated vasoconstrictor responses, resulting in PH.[8,9]
- Several studies in animal models have suggested that impaired clearance of reactive oxygen species may be related to the progression of PH.[10-13]

  Vitamin C, as an antioxidant, could exert a protective effect by neutralizing these species and preventing pulmonary vasoconstriction.[9]

In summary, the pH associated with vitamin C deficiency is, in most cases, transient and reversible with timely diagnosis, treatment, and adequate ascorbic acid supplementation.[2]

This case exposes the association of extreme food selectivity scurvy in a patient with ASD and the development of severe PH that improves with vitamin C administration. ■

REFERENCES

1. Aguirre J, Buscio M, Solari A, Bozzani A, Piantanida S, Armeno M, et al. Aumento de la frecuencia de escorbuto en niños con selectividad alimentaria: serie de casos. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310224.
2. Satawiriya M, Khongphatthanayothin A, Limsuwan A. Reversible severe pulmonary hypertension related to scurvy in children. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24(1):24.
3. Ichiyanagi S, Takeshita I, Kandil AI, Miyazu M, Kolima T. Pulmonary Hypertensive Crisis During General Anesthesia Undergoing Cardiac Catheterization: A Case Report. *A A Pract.* 2019;13(10):379-81.
4. Garrido V, Hernandez J, Roche M, Malvaso R, Ceraci M, Alsina A, et al. Escorbuto una enfermedad del pasado en nuestros tiempos. A propósito de un caso. *Ludovica Pediatr.* 2021;24(1):48-53.
5. Rittatore MS, El Kik S, Ferrari MF, Krochik GL, Casim D, Quatrone F. Escorbuto en la adolescencia: reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(3):e137-41.
6. Saavedra MJ, Aziz J, Cacchiarelli San Román N. Escorbuto secundario a una dieta restrictiva en un niño con diagnóstico de trastorno del espectro autista. Reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(5):e684-7.
7. Dean T, Kaushik N, Williams S, Zinter M, Kim P. Cardiac arrest and pulmonary hypertension in scurvy: a case report. *Pulm Circ.* 2019;9(1):2045894018812052.
8. Kupari M, Rapola J. Reversible pulmonary hypertension associated with vitamin C deficiency. *Chest.* 2012;142(1):225-7.
9. Duvall MG, Pikman Y, Kantor DB, Ariagno K, Summers L, Sectish TC, et al. Pulmonary hypertension associated with scurvy and vitamin deficiencies in an autistic child. *Pediatrics.* 2013;132(6):e1699-703.

10. Wong CM, Bansal G, Pavlickova L, Marcocci L, Suzuki YJ. Reactive oxygen species and antioxidants in pulmonary hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18(14):1789-96.
11. Nisbet RE, Graves AS, Kleinhenz DJ, Rupnow HL, Reed AL, Fan TH, et al. The role of NADPH oxidase in chronic intermittent hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;40(5):601-9.
12. Dennis KE, Aschner JL, Milatovic D, Schmidt JW, Aschner M, Kaplowitz MR, et al. NADPH oxidases and reactive oxygen species at different stages of chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in newborn piglets. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009;297(4):L596-607.
13. Grobe AC, Wells SM, Benavidez E, Oishi P, Azakie A, Fineman JR, et al. Increased oxidative stress in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension: role of NADPH oxidase and endothelial NO synthase. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;290(6):L1069-77.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202410573

Compromiso pleural y espinal extradural en un paciente con bartonelosis sistémica

Ileana A. Kamiya Rodas[1], *Ana C. Bustos*[1]

RESUMEN

Bartonella henselae es un bacilo gramnegativo pleomórfico de cultivo exigente que afecta predominantemente a la población pediátrica. Su manifestación clínica más conocida es la enfermedad por arañazo de gato (EAG), que se inicia con la inoculación de la bacteria a través de la saliva de felinos, su principal reservorio.

El espectro clínico de las infecciones por *Bartonella henselae* es amplio; la fiebre con linfadenopatía es la presentación más frecuente, generalmente autolimitada. A pesar de la disponibilidad de pruebas serológicas específicas, el retraso en el diagnóstico es común, especialmente en casos con manifestaciones no habituales.

El objetivo de este trabajo es describir una forma atípica de presentación de bartonelosis sistémica, con impacto ganglionar, espinal y pleural en una paciente pediátrica.

Palabras clave: Bartonella henselae*; enfermedad por arañazo de gato; fiebre de origen desconocido; pediatría.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10573
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10573.eng

Cómo citar: Kamiya Rodas IA, Bustos AC. Compromiso pleural y espinal extradural en un paciente con bartonelosis sistémica. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202410573.

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

***Correspondencia para** Ileana Kamiya: ileanakamiya@gmail.com*
Todos los autores son responsables de todos los aspectos del manuscrito.

***Financiamiento**: Ninguno.*

***Conflicto de intereses**: Ninguno que declarar.*

***Recibido**: 22-10-2024*
***Aceptado**: 23-4-2025*

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

INTRODUCCIÓN

Bartonella henselae (BH) es un bacilo gramnegativo pleomórfico y de cultivo exigente que afecta principalmente a los niños. La presentación clínica típica es la enfermedad por arañazo de gato (EAG), la cual comienza con la inoculación de la bacteria presente en la saliva de los felinos a través de la mordedura o arañazo. Los gatos son el principal reservorio y la adquieren por medio de la pulga *Ctenocephalides felis*.[1,2] Posteriormente, se evidencia la aparición de una pápula de color rojo pardusco en el sitio de contacto, con linfadenopatías en el 85-90 % de los casos, con tendencia a la resolución autolimitada.[3] Las linfadenopatías cervical y axilar son las formas más comunes. Los síntomas constitucionales como fiebre, astenia, náuseas, dolor abdominal[4] suelen ser frecuentes.

El espectro clínico de las infecciones por *Bartonella henselae* es muy amplio e incluye osteomielitis, neuritis óptica, síndrome oculoglandular de Parinaud, encefalitis, endocarditis o enfermedad hepatoesplénica. En inmunocomprometidos, puede desarrollarse una enfermedad sistémica grave después de la infección, denominada angiomatosis bacilar.[5]

Presentamos el caso de una paciente pediátrica que desarrolló una bartonelosis atípica con impacto ganglionar, extradural y pleural.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 6 años de edad, previamente sana, concurrió a centro de tercer nivel de atención por cuadro de 10 días de evolución caracterizado por fiebre, dolor y tumoración en la cara anterior del muslo derecho. Se encontraba realizando tratamiento con cefalexina en noveno día, indicado en otra institución. Refirió contacto con gatos de forma esporádica. Al ingreso, se evaluó paciente en buen estado general, febril (38 °C) con dolor espontáneo en la cara anterior del muslo derecho intensidad 8/10. Asociaba tumoración dorsal dolorosa a la palpación, duroelástica a nivel de D6, sin otros datos destacables al examen físico. Peso de ingreso 22,5 kg (PC 75-90).

En la analítica de ingreso, presentó reactantes de fase aguda elevados con proteína C reactiva (PCR) de 33,7 mg/L, eritrosedimentación (VSG) de 76 mm/h y leucocitosis con 11 770 glóbulos blancos, a predominio neutrofílico. Se realizaron hemocultivos que resultaron negativos, radiografía de tórax y ecografía abdominal ambas con resultados normales. La ecografía Doppler inguinal mostró imagen ganglionar de ecoestructura homogénea, de forma ovalada, con franco aumento de la vascularización al examen Doppler color, el de mayor tamaño medía 16 mm en su eje corto. Aumento de la ecogenicidad del tejido celular subcutáneo circundante. Planos musculares sin alteraciones.

Con diagnóstico de adenitis ganglionar, inició tratamiento con clindamicina 30 mg/kg/día y ceftriaxona 80 mg/kg/día. La niña persistía febril, con 3-4 registros diarios, sin mejoría en las lesiones descriptas. Como diagnóstico diferencial de fiebre prolongada y adenitis con mala respuesta al tratamiento, se inició catastro para tuberculosis, que resultó negativo (lavados gástricos, derivado proteico purificado [PPD] y radiografía de tórax informada normal); se evaluaron inmunodeficiencias asociadas con serología para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) negativa y determinación de inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias dentro de los parámetros de la normalidad. Además, se realizaron determinaciones para evaluar tendencia de reactantes y hemogramas (*Tabla 1*). A fin de descartar impacto en órganos blanco, se realizó ecocardiograma y fondo de ojos, que resultaron normales.

Al séptimo día de internación, se recibió el

Tabla 1. Evolución de parámetros de laboratorio durante la internación. Se evalúa descenso de reactantes posterior a la intervención quirúrgica

	Ingreso	Día 6	Predrenaje	Posdrenaje	Alta día 42
Glóbulos blancos10^9/L	11 770	15 950	13 100	8970	6040
Neutrófilos %	52	63	68	44	35
Linfocitos %	33	23	22	39	47
Hemoglobina g/dl	11	11	10,3	10,5	10,9
Plaquetas 10^9/L	329	339	469	485	390
PCR mg/L	33,72	70,89	71,57	21,84	1,77

PCR: proteína C reactiva.

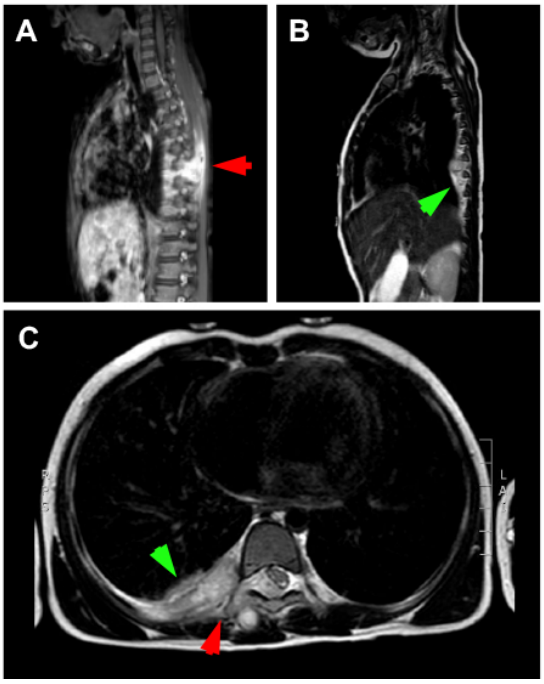
resultado de la serología IgG BH (IFI) que resultó positiva en título mayor a 1:512. Se agregó al tratamiento azitromicina 10 mg/kg/día.

Dada la persistencia de la fiebre y del dolor intermitente a nivel dorsal D5-D6 en día 20 de tratamiento antibiótico endovenoso, se solicitó resonancia magnética (RMN) de columna que informó: en plano paraespinal derecho dorsal D5 a D8 tejido con señal heterogénea iso-hiperintensa al contraste EV en T1, T2 y STIR con extensión al canal medular a través del neuroforamen D7-D8 y al hemitórax homolateral. A nivel paraespinal, mostró colección isointensa al LCR. En localización intracanal presentó aspecto granulomatoso con localización extradural, desplazando y comprimiendo el saco dural, generando leve reducción en el diámetro del cordón medular. En segmento intrapleural, se evidenciaron pequeñas colecciones granulomatosas (*Figura 1*).

Dada la mala evolución clínica y la persistencia de ambas lesiones, se decidió de manera multidisciplinaria entre los servicios de Clínica, Infectología, Cirugía General y Neurocirugía, drenar en primer tiempo la lesión inguinal por resultar más fácilmente abordable. En el procedimiento, se evidenció adenopatía abscedada en región del muslo derecho. Se tomó cultivo (sin rescate de germen) y la anatomía patológica describió infiltrado granulomatoso, con áreas de necrosis central, histiocitos en empalizada. Tinciones negativas: técnica de Grocott, técnica Ziehl Nielsen, inmunohistoquímica CD68: positivo citoplasmático granular en histiocitos. Resalta los granulomas CD20: positivo de membrana en linfocitos B. Técnica de Warthin Starry no contributoria (marcación inespecífica de fondo).

Luego del drenaje de la lesión, la paciente evolucionó afebril y con mejoría franca de los

Figura 1. Resonancia magnética nuclear de columna vertebral a nivel torácico. Secuencia T2 con gadolinio.



A. *Corte sagital. Se observa lesión paraespinal extradural desde D5 a D8 de señal isointensa al LCR (flecha roja), presenta aspecto granulomatoso.*
B. *Corte sagital. Se observa lesión a nivel pleural de aspecto granulomatoso con pequeñas colecciones internas (flecha verde). Las partes adyacentes presentan bordes difusos con señal hiperintensa.*
C. *Corte axial a nivel de D7. El pedículo vertebral derecho y su arco posterior poseen señal heterogénea hiperintensa (flecha roja). Se observa lesión a nivel pleural de aspecto granulomatoso con pequeñas colecciones internas (flecha verde). Las partes adyacentes presentan bordes difusos con señal hiperintensa.*

reactantes de fase aguda. Se mantuvo conducta expectante respecto a la colección extradural y pleural, dado que nunca se evidenciaron signos de compresión medular, así como tampoco signos de compromiso respiratorio. Realizó 42 días en total de tratamiento con ceftriaxona por vía endovenosa y, luego del drenaje, se agregó al tratamiento trimetoprima sulfametoxazol, y se otorgó el egreso hospitalario. En el último control, un mes luego de finalizar antibioticoterapia vía oral (recibió 60 días totales de tratamiento antibiótico), se realizó nueva RMN que informó resolución total de las colecciones paraespinal e intrarraquídeas, así como de los cambios inflamatorios descriptos en estudios previos. En la *Figura 2* se destacan los hitos principales del caso clínico.

DISCUSIÓN

El mayor porcentaje de bartonelosis son causadas por el serotipo *Bartonella henselae*. Si bien el contacto con felinos es un dato relevante, la ausencia de este no descarta la patología. Las características patogénicas de la infección humana varían sustancialmente según el estado inmunológico del huésped. La EAG en inmunocompetentes es de presentación autolimitada, mayormente con fiebre y linfadenopatía proximal al sitio de inoculación. La manifestación sistémica de bartonelosis comprende entre el 2 % y 10 % de los casos, y se puede desarrollar acompañada o no de adenopatía.[2] El síntoma más frecuente es fiebre prolongada asociada a otros síntomas como mialgias, artralgias y malestar general. Los

Figura 2. Línea de tiempo

Ingreso	Primeros estudios	Segunda fase de estudios	Segunda fase de estudios por imágenes	Reunión multidisciplinaria	ALTA	Seguimiento
Cuadro de fiebre de 10 días de evolución, con dolor y tumoración en muslo derecho.	Analítica con RFA elevados. Ecografía abdominal: DPN. Ecografía Doppler inguinal alterada. Primer diagnóstico adenitis ganglionar. Inicia ceftriaxona, clindamicina, empírico.	Persiste febril. Ampliación de estudios con catastro para TBC, serología VIH, determinación de GAME, poblaciones linfocitarias. Serologías IgG *Bartonella henselae*. Inicia azitromicina.	Se accede a estudio por RMN, evalúan compromiso pleural y extramedular.	Se decide ingreso a quirófano para toma de muestra de colección en muslo. Mejoría clínica de la paciente. Inicia TMS.	Alta hospitalaria con indicación de TMS.	Cumplió tratamiento con TMS 60 días. Control con RMN al segundo mes de control: no se evidencian procesos inflamatorios.
Ingreso	Día 1	Día 4	Día 16	Día 22	Día 42	Día 134 luego del alta

RFA: reactantes de fase aguda; DPN: dentro de parámetro normales; TBC: tuberculosis; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; GAME: gammaglobulinas G, A, M y E; IgG: inmunoglobulina G; RMN: resonancia magnética nuclear; TMS: trimetoprima sulfametoxazol.

órganos involucrados incluyen ojos, sistema reticuloendotelial, huesos, corazón, pulmón y piel.

Los hallazgos histopatológicos esperados varían según la enfermedad y el huésped. La anatomía patológica típica de las linfadenopatías por EAG informan cambios granulomatosos necróticos irregulares con microabscesos estrellados. Sin embargo, un estudio patológico reciente de casos de EAG confirmados molecularmente mediante PCR señaló que solo el 57 % tenía microabscesos, mientras que el 92 % tenía granulomas necróticos. Ambas características coinciden con el informe anatomopatológico de nuestra paciente.[1,6] Dada la alta prevalencia de tuberculosis en nuestro país, siempre hay que tener en cuenta este diagnóstico diferencial en pacientes con fiebre prolongada asociada a adenopatías.[7] Durante el examen físico, es esencial examinar la piel en búsqueda de mordeduras o arañazos de animal

que nos ayuden a guiar el diagnóstico.[8]

El diagnóstico específico se realiza mediante serología o reacción en cadena de la polimerasa. La mayoría de las pruebas serológicas disponibles tienen una sensibilidad del 88-95 % y una especificidad del 97-99 %. Títulos de IgG BH >1:512 son indicativos de infección reciente, aún en ausencia de IgM positivo. Los títulos de IgG <1:64 pueden ser mantenidos largos períodos de tiempo (hasta 6 meses posteriores a la curación de la enfermedad).[4] La paciente reportada cumplía con serologías de IgG superiores a dilución 1:512. Los cultivos del material obtenido del drenaje no tuvieron rescate de germen, probablemente por la instauración del tratamiento antibiótico.

El tratamiento depende de la presentación. Según los lineamientos establecidos por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, es posible que los antibióticos no sean necesarios para el tratamiento de la EAG por ser autolimitada. Sin embargo, se sugiere el uso de antibioticoterapia en las presentaciones atípicas. Un estudio pediátrico de Scolfaro *et al.* describe que la administración de macrólidos o un régimen de antibioticoterapia combinada durante 2 a 3 semanas produjo mejoras clínicas rápidas. Los antibióticos comúnmente recomendados incluyen macrólidos (como eritromicina, azitromicina y claritromicina), fluoroquinolonas (como ciprofloxacina), trimetoprima-sulfametoxazol y doxiciclina.[9] La rifampicina y la gentamicina mostraron utilidad en el tratamiento de la presentación hepatoesplénica en niños, como lo indica la investigación de Arisoy *et al.*[10]

Hasta el momento no se han publicado estudios controlados y aleatorizados que evalúen la efectividad del tratamiento en formas atípicas o el tiempo estimado de tratamiento. Es importante considerar prescribir azitromicina a pacientes con linfadenopatía extensa o para acortar el curso de la enfermedad.[11]

Respecto a la resolución quirúrgica de la afectación en muslo, la bibliografía sugiere que se puede realizar una biopsia escisional si la adenopatía persiste o si el diagnóstico no está claro, incluso en aquellos pacientes con tratamiento antibiótico ya instaurado.[12] Los individuos que desarrollan enfermedad diseminada son los candidatos de inicio al tratamiento con antimicrobianos.[1,13]

Es importante realizar más estudios que comparen la terapéutica propuesta a fin de mejorar la evolución de los cuadros. La bartonelosis sistémica debe estar en el acervo del pediatra como diagnóstico diferencial para su correcta detección y tratamiento. ■

REFERENCIAS

1. Zangwill KM. Cat Scratch Disease and Bartonellaceae: The Known, the Unknown and the Curious. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(5S):S11-5.
2. Hurtado IC, Laufer M. Enfermedad por arañazo sistémica (infección por Bartonella henselae): Una causa de fiebre prolongada que no debemos olvidar, reporte de caso. *Infectio*. 2017;21(1) .
3. Amin O, Rostad CA, Gonzalez M, Rostad BS, Caltharp S, Quincer E, et al. Cat Scratch Disease: 9 Years of Experience at a Pediatric Center. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(9):ofac426.
4. Comité Nacional de Infectología. *Bartonella Henselae* (Enfermedad por arañazo de gato). En Libro azul de infectología pediátrica. 4a ed. Buenos Aires: FUNDASAP; 2012:480-3.
5. Rostad CA, McElroy AK, Hilinski JA, Thompson MP, Drew CP, Denison AM, et al. Bartonella henselae-mediated disease in solid organ transplant recipients: two pediatric cases and a literature review. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(5):E71-81.
6. Jabcuga CE, Jin L, Macon WR, Howard MT, Oliveira AM, King RL. Broadening the Morphologic Spectrum of Bartonella henselae Lymphadenitis: Analysis of 100 Molecularly Characterized Cases. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(3):342-7.
7. Argentina. Ministerio de Salud. Tuberculosis y lepra en la Argentina. *Boletín.* 2024;VII(7):13-5.
8. Deregibus MI, Bagnara EI, Buchovsky A. Enfermedad por arañazo de gato: experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Arch Argent Pediatr.* 2023;121(1):e202202592.
9. Abarca K, Winter M, Marsac D, Palma C, Contreras AM, Ferrés M. Exactitud y utilidad diagnóstica de la IgM en infecciones por Bartonella henselae. *Rev Chil Infectol.* 2013;30(2):125-8.
10. Scolfaro C, Leunga GG, Bezzio S, Chiapello N, Riva C, Balbo L, et al. Prolonged follow up of seven patients affected by hepatosplenic granulomata due to cat-scratch disease. *Eur J Pediatr*. 2008;167(4):471-3.
11. Arisoy ES, Correa AG, Wagner ML, Kaplan SL. Hepatosplenic cat-scratch disease in children: selected clinical features and treatment. *Clin Infect Dis*. 1999;28(4):778-84.
12. Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, Sisler CL, Chan DS, Vincent JM, et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(6):447-52.
13. King KY, Hicks MJ, Mazziotti MV, Eldin KW, Starke JR, Michael M. Persistent cat scratch disease requiring surgical excision in a patient with MPGN. *Pediatrics*. 2015;135(6):e1514-7.
14. Angelakis E, Raoult D. Pathogenicity and treatment of Bartonella infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(1):16-25.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202410573

Pleural and extradural spinal involvement in a patient with systemic bartonellosis

Ileana A. Kamiya Rodas[1], *Ana C. Bustos*[1]

ABSTRACT

Bartonella henselae is a gram-negative pleomorphic fastidious bacillus that predominantly affects the pediatric population. Its best-known clinical manifestation is cat scratch disease (CSD), which is initiated by inoculation of the bacterium through feline saliva, its main reservoir.

The clinical spectrum of *Bartonella henselae* infections is broad; fever with lymphadenopathy is the most frequent presentation, usually self-limited. Despite the availability of specific serological tests, a delay in diagnosis is common, especially in cases with unusual manifestations.

This paper aims to describe an atypical form of systemic bartonellosis with lymph node, pleural and extradural spinal involvement in a pediatric patient.

Keywords: Bartonella henselae*; cat scratch disease; fever of unknown origin; pediatrics.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10573.eng

To cite: Kamiya Rodas IA, Bustos AC. Pleural and extradural spinal involvement in a patient with systemic bartonellosis. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202410573.

[1] *Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.*

***Correspondence to** Ileana Kamiya: ileanakamiya@gmail.com*

***Funding**: None.*

***Conflict of interest:** None.*

***Received**: 10-22-2024*
***Accepted**: 4-23-2025*

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

INTRODUCTION

Bartonella henselae (BH) is a pleomorphic, fastidious, gram-negative bacillus that primarily affects children. The typical clinical presentation is cat scratch disease (CSD), which begins with inoculation of the bacterium present in feline saliva through biting or scratching. Cats are the main reservoir and acquire it from the flea *Ctenocephalides felis*.[1,2] Subsequently, a brownish-red papule appears at the site of contact, accompanied by lymphadenopathy in 85-90% of cases, with a tendency towards self-limited resolution.[3] Cervical and axillary lymphadenopathy are the most common forms—constitutional symptoms such as fever, asthenia, nausea, and abdominal pain[4] are frequent.

The clinical spectrum *of Bartonella henselae* infections is vast and includes osteomyelitis, optic neuritis, oculoglandular syndrome of Parinaud, encephalitis, endocarditis, and hepatosplenic disease. In immunocompromised patients, severe systemic disease may develop after infection, termed bacillary angiomatosis.[5]

We present the case of a pediatric patient who developed atypical bartonellosis with lymph node, pleural and extradural spinal involvement.

CLINICAL CASE

A 6-year-old female patient, previously healthy, attended a tertiary care center for a medical history of 10 days of evolution characterized by fever, pain, and a tumor on the anterior aspect of the right thigh. She was undergoing treatment with cephalexin on the ninth day, as indicated in another institution. He reported sporadic contact with cats. On admission, the patient was evaluated in good general condition, febrile (38 °C) with spontaneous pain in the anterior aspect of the right thigh, intensity 8/10. She associated a painful dorsal tumor on palpation, rigid and elastic at the level of D6, with no other noteworthy data on physical examination. Admission weight was 22.5 kg (PC 75-90).

On admission, the patient had elevated acute-phase reactants, with a C-reactive protein (CRP) level of 33.7 mg/L, an erythrocyte sedimentation rate (ESR) of 76 mm/h, and leukocytosis with 11,770 white blood cells, predominantly neutrophils. Blood cultures were negative, and both the chest X-ray and abdominal ultrasound had normal results. The inguinal Doppler ultrasound revealed an oval-shaped lymph node with a homogeneous echostructure, exhibiting a marked increase in vascularization on color Doppler examination, with the most significant dimension measuring 16 mm in its short axis and increased echogenicity of the surrounding subcutaneous cellular tissue. Muscular planes had no alterations.

With a diagnosis of lymph node adenitis, treatment was started with clindamycin 30 mg/kg/day and ceftriaxone 80 mg/kg/day. The girl remained febrile, with 3-4 daily fever registers, showing no improvement in the described lesions. As a differential diagnosis of prolonged fever and adenitis with poor response to treatment, a tuberculosis work-up was initiated, which was negative (gastric lavage, purified protein derivative [PPD], and chest X-ray reported normal); associated immunodeficiencies were evaluated with negative serology for human immunodeficiency virus (HIV) and determination of immunoglobulins and lymphocyte populations within normal parameters. Additionally, determinations were performed to evaluate the trends of reactants and hemograms (*Table 1*). To rule out any impact on target organs, an echocardiogram and fundus examination were performed, which revealed normal results.

On the seventh day of hospitalization, the patient was admitted to the hospital.

The result of IgG BH serology (IFA)

Table 1. Evolution of laboratory parameters during hospitalization with a decrease in reactants after surgery

	Admission	Day 6	Pre-drainage	Post-drainage	At discharge (day 42)
White blood cells 10^9/L	11 770	15 950	13 100	8970	6040
Neutrophils %	52	63	68	44	35
Lymphocytes (%)	33	23	22	39	47
Hemoglobin g/dL	11	11	10.3	10.5	10.9
Platelets 10^9/L	329	339	469	485	390
CRP mg/L	33.72	70.89	71.57	21.84	1.77

CRP: C-reactive protein.

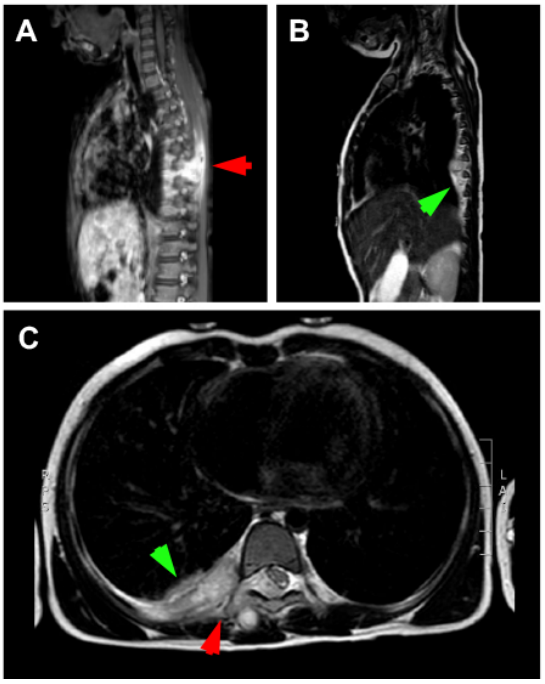
was positive with a titer greater than 1:512. Azithromycin 10 mg/kg/day was added to the treatment.

Given the persistence of fever and intermittent pain at the T5-T6 level on day 20 of intravenous antibiotic treatment, spinal magnetic resonance imaging (MRI) was requested. It showed in the right paraspinal plane, dorsal to T5 to T8 tissue, with heterogeneous signal, iso-hyperintense to IV contrast, in T1, T2, and STIR sequences, with extension to the spinal canal through the neuroforamen at T7-T8 and the homolateral hemithorax. At the paraspinal level, it showed an isointense collection to CSF. In the intracanal location, it presented a granulomatous aspect, with an extradural location that displaced and compressed the dural sac, resulting in a slight reduction in the diameter of the medullary cord. In the intrapleural segment, small granulomatous collections were evidenced (*Figure 1*).

Given the poor clinical evolution and the persistence of both lesions, a multidisciplinary decision was made between the Clinical, Infectious Diseases, General Surgery, and Neurosurgery Departments to drain the inguinal lesion first, as it was easier to treat. During the procedure, abscessed adenopathy was evidenced in the right thigh. A culture was taken (with no microorganism growth), and the pathological anatomy described a granulomatous infiltrate with areas of central necrosis and palisaiding histiocytes. Negative stains: Grocott technique and Ziehl Nielsen technique. CD68 immunohistochemistry: granular cytoplasmic positive in histiocytes. Highlight granulomas CD20: membrane positive in B lymphocytes. Non-contributory Warthin Starry technique (non-specific background marking).

After drainage of the lesion, the patient became afebrile and experienced a marked

Figure 1. Magnetic resonance imaging of the thoracic spine (T2 sequence with gadolinium)



A. Sagittal view. An extradural paraspinal lesion is observed from T5 to T8, presenting an isointense signal to cerebrospinal fluid (red arrow), with a granulomatous appearance.
B. Sagittal section. There is a pleural lesion with a granulomatous aspect, characterized by small internal collections (green arrow). The adjacent parts present diffuse borders with a hyperintense signal.
C. Axial section at the level of T7. The right vertebral pedicle and its posterior arch have a heterogeneous hyperintense signal (red arrow). There is a pleural lesion with a granulomatous aspect, characterized by small internal collections (green arrow). The adjacent parts present diffuse borders with a hyperintense signal.

improvement in acute-phase reactants. The patient remained expectant regarding the extradural and pleural collections, as there were no signs of spinal cord compression or respiratory compromise. She underwent a total of 42 days of treatment with intravenous ceftriaxone, and after drainage, trimethoprim-sulfamethoxazole was added to the treatment, and hospital discharge was granted. In the last control, one month after completing oral antibiotic therapy (she received 60 days of antibiotic treatment), a new MRI was performed, which showed total resolution of the paraspinal and intrathecal collections, as well as the inflammatory changes previously described in studies. *Figure 2* highlights the main milestones of the clinical case.

DISCUSSION

The *Bartonella henselae* serotype is responsible for the highest percentage of bartonellosis. Although contact with felines is relevant, the absence of such contact does not rule out the pathology. The pathogenic characteristics of human infection vary substantially according to the immunologic status of the host. CSD in immunocompetent individuals is typically self-limiting, characterized by fever and lymphadenopathy proximal to the site of inoculation. The systemic manifestation of bartonellosis comprises 2-10% of cases and may or may not be accompanied by lymphadenopathy.[2] The most frequent symptom is a prolonged fever,

Figure 2. Timeline

Admission	First studies	Second phase of studies	Second phase of imaging studies	Multidisciplinary meeting	Discharge	Follow-up
Fever of 10 days' duration, with pain and a tumor on the right thigh.	CBC with elevated APR. Abdominal ultrasound: NL. Altered inguinal Doppler ultrasound. First diagnosis: lymph node adenitis. Start ceftriaxone, clindamycin, empirical.	Persists febrile. Extension of studies with TBC, HIV serology, determination of GAME, and lymphocyte populations. Serology IgG *Bartonella henselae*. Start azithromycin.	Access to the MRI study is evaluated for pleural and extramedullary involvement.	Admission to the operating room is decided to collect a sample from the thigh. Clinical improvement of the patient. TMS is started.	Hospital discharge with indication for TMS.	She complied with TMS treatment for 60 days. Control with MRI in the second month of control: no inflammatory processes are evidenced.



PR: acute phase reactants; NL: within normal limits; TBC: tuberculosis; HIV: human immunodeficiency virus; GAME: gamma globulins G, A, M, and E; IgG: immunoglobulin G; MRI: magnetic resonance imaging; TMS: trimethoprim sulfamethoxazole.

often accompanied by other symptoms such as myalgias, arthralgias, and malaise. The organs involved include the eyes, reticuloendothelial system, bones, heart, lungs, and skin. The expected histopathological findings vary according to the disease and the host. The typical pathologic anatomy of CSD lymphadenopathy reports irregular necrotic granulomatous changes with stellate microabscesses. However, a recent pathologic study of molecularly confirmed cases of CSD by PCR showed that only 57% had microabscesses, while 92% had necrotic granulomas. Both characteristics coincide with the anatomopathological report of our patient.[1,6]

Given the high prevalence of tuberculosis in our country, this differential diagnosis should always be taken into account in patients with prolonged fever associated with adenopathies.[7] During the physical examination, it is essential to examine the skin in search of animal bites or scratches that may help us to guide the diagnosis.[8]

Specific diagnosis is made by serology or polymerase chain reaction. Most available serological tests have a sensitivity of 88-95% and a specificity of 97-99%. IgG BH titers >1:512 are indicative of recent infection, even in the absence of positive IgM. IgG titers <1:64 can be maintained for extended periods (up to 6 months

following cure of the disease).[4] The reported patient met IgG serologies greater than 1:512 dilution. Cultures of the material obtained from the drainage had no germ rescue, likely due to antibiotic treatment.

Treatment depends on the presentation. According to the guidelines established by the U.S. Centers for Disease Control and Prevention, antibiotics may not be necessary for the treatment of GSD because it is self-limiting. However, antibiotic therapy is suggested for atypical presentations. A pediatric study by Scolfaro et al. describes that administration of macrolides or a combination antibiotic therapy regimen for 2 to 3 weeks resulted in rapid clinical improvement. Commonly recommended antibiotics include macrolides (such as erythromycin, azithromycin, and clarithromycin), fluoroquinolones (such as ciprofloxacin), trimethoprim-sulfamethoxazole and doxycycline.[9] Rifampicin and gentamicin showed utility in the treatment of hepatosplenic presentation in children, as indicated by the research of Arisoy et al.[10]

To date, no randomized controlled studies have evaluated the effectiveness of treatment in atypical forms or estimated the duration of treatment. It is crucial to consider prescribing azithromycin to patients with extensive lymphadenopathy or to shorten the course of the disease.[11]

Regarding the surgical resolution of thigh involvement, the literature suggests that an excisional biopsy can be performed if lymphadenopathy persists or if the diagnosis remains unclear, even in patients who have already received antibiotic treatment.[12] Individuals who develop disseminated disease are the the candidates for the initial antimicrobial therapy.[13,14]

It is essential to conduct further studies comparing the proposed therapeutics to enhance the progression of the cases. Systemic bartonellosis should be included in the pediatrician's differential diagnosis repertoire for accurate detection and treatment. ■

REFERENCES

1. Zangwill KM. Cat Scratch Disease and Bartonellaceae: The Known, the Unknown and the Curious. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(5S):S11-5.
2. Hurtado IC, Laufer M. Enfermedad por arañazo sistémica (infección por Bartonella henselae): Una causa de fiebre prolongada que no debemos olvidar, reporte de caso. *Infectio*. 2017;21(1).
3. Amin O, Rostad CA, Gonzalez M, Rostad BS, Caltharp S, Quincer E, et al. Cat Scratch Disease: 9 Years of Experience at a Pediatric Center. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(9):ofac426.
4. Comité Nacional de Infectología. *Bartonella Henselae* (Enfermedad por arañazo de gato). In: Libro azul de infectología pediátrica. 4a ed. Buenos Aires: FUNDASAP; 2012:480-3.
5. Rostad CA, McElroy AK, Hilinski JA, Thompson MP, Drew CP, Denison AM, et al. Bartonella henselae-mediated disease in solid organ transplant recipients: two pediatric cases and a literature review. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(5):E71-81.
6. Jabcuga CE, Jin L, Macon WR, Howard MT, Oliveira AM, King RL. Broadening the Morphologic Spectrum of Bartonella henselae Lymphadenitis: Analysis of 100 Molecularly Characterized Cases. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(3):342-7.
7. Argentina. Ministerio de Salud. Tuberculosis y lepra en la Argentina. *Boletín.* 2024;VII(7):13-5.
8. Deregibus MI, Bagnara EI, Buchovsky A. Enfermedad por arañazo de gato: experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Arch Argent Pediatr.* 2023;121(1):e202202592.
9. Abarca K, Winter M, Marsac D, Palma C, Contreras AM, Ferrés M. Exactitud y utilidad diagnóstica de la IgM en infecciones por Bartonella henselae. *Rev Chil Infectol.* 2013;30(2):125-8.
10. Scolfaro C, Leunga GG, Bezzio S, Chiapello N, Riva C, Balbo L, et al. Prolonged follow up of seven patients affected by hepatosplenic granulomata due to cat-scratch disease. *Eur J Pediatr.* 2008;167(4):471-3.
11. Arisoy ES, Correa AG, Wagner ML, Kaplan SL. Hepatosplenic cat-scratch disease in children: selected clinical features and treatment. *Clin Infect Dis*. 1999;28(4):778-84.
12. Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, Sisler CL, Chan DS, Vincent JM, et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(6):447-52.
13. King KY, Hicks MJ, Mazziotti MV, Eldin KW, Starke JR, Michael M. Persistent cat scratch disease requiring surgical excision in a patient with MPGN. *Pediatrics*. 2015;135(6):e1514-7.
14. Angelakis E, Raoult D. Pathogenicity and treatment of Bartonella infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(1):16-25.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510669

Trastorno del desarrollo neurológico con deterioro variable de la motricidad y del habla (NEDMIAL): primer caso reportado en Argentina

Manuel Linares[1], *Micaela Lambertucci*[2], *Mateo Castellani*[3]

RESUMEN

El trastorno del desarrollo neurológico con deterioro variable de la motricidad y del habla (NEDMIAL) es una afección rara asociada a mutaciones en el gen *DHX30*, que codifica una helicasa de ARN implicada en la regulación de la traducción y estabilidad del ARN mensajero. Se han documentado menos de 110 casos a nivel mundial, sin reportes previos en Argentina.

Presentamos el caso de una niña de 11 meses que ingresó al hospital por gastroenteritis aguda, en un contexto de hipotonía axial desde los primeros meses de vida, retraso motor significativo y dificultades en la deglución. Tras tres años de seguimiento multidisciplinario, y luego de descartar causas frecuentes de hipotonía infantil, se confirmó una mutación *de novo* en *DHX30* y se estableció el diagnóstico de NEDMIAL. Este caso resalta la importancia del diagnóstico temprano y el abordaje interdisciplinario en enfermedades neurológicas raras.

Palabras clave: *trastornos del neurodesarrollo; hipotonía muscular; trastornos psicomotores; trastornos del lenguaje; pediatría.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10669
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10669.eng

Cómo citar: Linares M, Lambertucci M, Castellani M. Trastorno del desarrollo neurológico con deterioro variable de la motricidad y del habla (NEDMIAL): primer caso reportado en Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510669.

[1] Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina; [2] Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina; [3] Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina.

Correspondencia para *Manuel Linares: manulinares10@gmail.com*

Financiamiento*: Ninguno.*

Conflicto de intereses*: Ninguno que declarar.*

Recibido*: 14-2-2025*
Aceptado*: 24-4-2025*

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

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del desarrollo neurológico con alteraciones en la motricidad y el habla constituyen un espectro clínico y genético heterogéneo, caracterizado por déficits motores, cognitivos y lingüísticos que afectan el neurodesarrollo infantil.[1] Entre estos, un subtipo raro asociado a mutaciones en el gen *DHX30* (OMIM: 617804) ha sido identificado en estudios recientes, con un patrón de herencia autosómica dominante y una alta prevalencia de mutaciones *de novo*.[2]

El fenotipo clínico de este trastorno incluye hipotonía congénita, retraso psicomotor, dificultades en la deglución, discapacidad intelectual y alteraciones del lenguaje, hallazgos clínicos documentados en reportes previos.[3] La mutación en *DHX30* afecta la función de una helicasa de ARN dependiente de ATP, una enzima clave en la transcripción, exportación y traducción del ARN mensajero.[4] Además, esta proteína participa en la formación de gránulos de estrés celulares, esenciales en la regulación de la respuesta al daño celular.[5]

Desde el punto de vista genético, las mutaciones de pérdida de función suelen estar asociadas con un fenotipo más leve, mientras que las variantes que afectan los motivos helicoidales centrales del gen (HCM) producen un cuadro más grave, con discapacidad intelectual, convulsiones, alteraciones en la marcha y lenguaje, y retraso significativo en el desarrollo.[1,2] Hasta la fecha, se han documentado entre 95 y 106 casos en la literatura médica, con reportes en 17 países.[1,3,4,6-8]

CASO CLÍNICO

Tercera hija de padres sanos no consanguíneos. Como antecedente heredofamiliar relevante, se destaca una abuela paterna diagnosticada con ataxia a los 28 años, sin estudios genéticos disponibles. La paciente nació por cesárea a las 37 semanas de gestación debido a antecedente de cesárea previa, con un peso de 3090 g, adecuado para la edad gestacional. Los puntajes de Apgar fueron 8 y 9 al primer y quinto minuto, respectivamente. Durante el período neonatal, el tamizaje metabólico, oftalmológico y auditivo no evidenció alteraciones, y las inmunizaciones fueron administradas conforme al calendario nacional.

Previamente sana, con crecimiento y desarrollo acorde a la edad, a los dos meses se detectó hipotonía generalizada, debilidad y una detención del crecimiento ponderal, lo que motivó su seguimiento estrecho. A los cuatro meses, se constató la ausencia de sostén cefálico, una succión débil con episodios de fatiga al amamantarse y peso y talla por debajo del percentil 3 según las curvas de la Organización Mundial de la Salud. Ante estos hallazgos, fue derivada para iniciar seguimiento multidisciplinario sin diagnóstico concluyente inicial.

Entre los cuatro y cinco meses, la paciente requirió dos hospitalizaciones por bronquiolitis y neumonía adquirida en la comunidad. Mantuvo lactancia materna exclusiva hasta los seis meses, sin buen progreso ponderal. A los ocho meses, logró sostén cefálico transitorio, aunque no adquirió la capacidad de sedestación ni postura con trípode. En la evaluación neurológica, se evidenció atrapamiento del pulgar en ambas manos, ausencia de sonrisa social, hipotonía axial persistente y estrabismo divergente en ojo derecho. La madre refirió episodios recurrentes de cianosis peribucal, algunos de ellos relacionados con la alimentación y otros sin un desencadenante claro. También se reportaron vómitos persistentes.

Ante la persistencia de síntomas y el deterioro nutricional progresivo, a los once meses se decidió su internación para evaluación integral. Durante la hospitalización, se realizaron diversos estudios complementarios. El ecocardiograma Doppler transtorácico no evidenció alteraciones. En la resonancia magnética cerebral sin contraste se observó un quiste incidental de 0,8 cm en el plexo coroideo, sin otras alteraciones estructurales. La ecografía cerebral resultó sin particularidades. En la evaluación de la función deglutoria mediante videodeglución, se evidenció reflujo gastroesofágico con ascenso de la columna baritada al tercio medio del esófago, sin otras alteraciones funcionales ni anatómicas. Debido a la disfunción en la succión y deglución, se indicó la colocación de una sonda nasogástrica.

Ante el compromiso neuromuscular, se amplió el estudio con la realización de una biopsia muscular, la cual mostró hallazgos histológicos leves, sugestivos de un trastorno metabólico, pero sin hallazgos concluyentes. Se realizaron estudios metabólicos generales, incluidos ácidos orgánicos, purinas y pirimidinas, creatinina-cinasa (CPK), ácido láctico y función tiroidea, todos normales. También se descartó enfermedad de Pompe mediante determinación enzimática y atrofia muscular espinal mediante test genético. Dada la falta de hallazgos que orientaran a una

etiología específica, se decidió avanzar con un estudio de secuenciación de exoma clínico, con enfoque en canalopatías, colagenopatías y enfermedades mitocondriales. Ante la sospecha inicial de un trastorno neuromuscular tipo miastenia congénita, se inició tratamiento empírico con piridostigmina, sin respuesta clínica significativa.

A pesar del soporte nutricional mediante sonda nasogástrica y la implementación de terapias de estimulación temprana, la paciente presentó una progresión motora limitada. Estudios adicionales, como gammagrafía esofagogástrica y electroencefalograma, no revelaron alteraciones estructurales ni funcionales. Clínicamente, la paciente continuó perdiendo hitos madurativos, con progresión de la hipotonía generalizada, disminución de la fuerza de succión y deglución, pérdida de la bipedestación con apoyo y la aparición de trastornos del sueño. Es por este motivo, luego de múltiples reuniones interdisciplinarias, que se decidió la colocación de una gastrostomía con botón gástrico definitivo.

En julio de 2024, en colaboración con el Laboratorio de Genética de la Universidad Nacional de Córdoba, se confirmó el diagnóstico de trastorno del desarrollo neurológico con deterioro variable de la motricidad y del habla, asociado a una mutación *de novo* en el gen *DHX30* (OMIM: 617804). La familia fue informada en múltiples consultas interdisciplinarias sobre las características de esta entidad, su base genética, su patrón de herencia y su pronóstico, destacando la escasa información en la literatura disponible sobre esta condición, especialmente en poblaciones latinoamericanas.

DISCUSIÓN

El trastorno del desarrollo neurológico asociado a mutaciones en el gen *DHX30*, conocido como NEDMIAL, se caracteriza por un retraso psicomotor profundo, alteraciones motoras graves y ausencia o grave limitación del lenguaje.[1,2] Los pacientes afectados suelen presentar hipotonía muscular desde la primera infancia, dificultades para alimentarse, alteraciones en la marcha atáxica o incapacidad para caminar, lo que impacta significativamente en su calidad de vida y desarrollo funcional. El deterioro cognitivo es marcado y constante, con presencia de discapacidad intelectual grave y un desarrollo del habla mínimo o inexistente.[2,3,9]

Además del cuadro motor y cognitivo, se han descrito manifestaciones conductuales compatibles con trastornos del espectro autista.[3] Otras características fenotípicas frecuentes incluyen trastornos del sueño, dismorfismos faciales leves e hiperlaxitud articular, lo que sugiere un espectro clínico amplio y variable dentro de la enfermedad.[1-3,6]

El estudio realizado por Lessel *et al.* identificó a 12 pacientes con NEDMIAL, describiendo seis variantes heterocigotas *missense de novo* en *DHX30*, asociadas a disfunción en la regulación global de la traducción del ARN mensajero.[1] En ese mismo estudio, se observó que los pacientes compartían un fenotipo caracterizado por hipotonía grave, discapacidad intelectual profunda y ausencia del lenguaje. Posteriormente, Cross *et al.* publicaron el primer caso de dos hermanos con la misma variante *missense*, quienes, además de las manifestaciones neurológicas clásicas, presentaron pulgares aducidos, criptorquidia y mosaicismo gonadal, ampliando el espectro fenotípico de la enfermedad.[6]

El trabajo de Mannucci *et al.* analizó 19 individuos con variantes heterocigotas *missense* en el dominio helicasa central de *DHX30*, observando que todos los casos presentaban retraso global del desarrollo, discapacidad intelectual y graves alteraciones verbales. De estos pacientes, solo nueve lograron caminar, aunque con una marcha atáxica, mientras que 14 no desarrollaron lenguaje verbal. En cuatro pacientes se documentó la emisión de una única palabra y solo un individuo logró formar frases simples.[2]

Ueda *et al.* reportaron el caso de un adulto japonés de 22 años con una variante *missense* en *DHX30*, además de dos niñas con mutaciones *de novo*, aportando evidencia sobre la evolución a largo plazo de este trastorno.[6]

En América Latina, se ha reportado el caso de un paciente masculino de 4 años con encefalopatía epiléptica por mutación del gen *DHX30*.[10] Dicho esto, nuestra paciente es el primer caso reportado en Argentina y el segundo en América Latina.

Según nuestra revisión de la literatura, hasta la fecha, encontramos entre 95 y 106 casos reportados.[1-8,10]

Las características clínicas de nuestra paciente coinciden con las descritas anteriormente, particularmente en lo referente a la hipotonía axial grave, el retraso global del desarrollo y la ausencia del lenguaje.[1-3] Si bien la bibliografía disponible es escasa y la información sobre el pronóstico a largo plazo es

aún limitada, este caso subraya la importancia del diagnóstico genético temprano y del abordaje interdisciplinario en pacientes con síndromes neurológicos complejos de origen desconocido.[4,11] ■

REFERENCIAS

1. Lessel D, Schob C, Küry S, Reijnders MRF, Harel T, Eldomery MK, et al. De Novo Missense Mutations in DHX30 Impair Global Translation and Cause a Neurodevelopmental Disorder. *Am J Hum Genet*. 2017;101(5);716-24.
2. Mannucci I, Dang NDP, Huber H, Murry JB, Abramson J, Althoff T, et al. Genotype–phenotype correlations and novel molecular insights into the DHX30-associated neurodevelopmental disorders. *Genome Med*. 2021;13(1):90.
3. Miyake N, Kim CA, Haginoya K, Castro MAA, Honjo RS, Matsumoto N. De novo pathogenic <scp> *DHX30* </scp> variants in two cases. *Clin Genet*. 2021;100(3):350-1.
4. Alomaim MM, Mushiba AM. A Novel De Novo Mutation of the DHX30 Gene in a Patient with Neurodevelopmental Disorder, Severe Motor Impairment, and Absent Language (NEDMIAL). *Cureus*. 2023;45(1):e33682.
5. Bosco B, Rossi A, Rizzotto D, Hamadou MH, Bisio A, Giorgetta S, et al. DHX30 Coordinates Cytoplasmic Translation and Mitochondrial Function Contributing to Cancer Cell Survival. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4412.
6. Ueda K, Araki A, Fujita A, Matsumoto N, Uehara T, Suzuki H, et al. A Japanese adult and two girls with NEDMIAL caused by de novo missense variants in DHX30. *Hum Genome Var*. 2021;8(1):24.
7. Park EG, Seo GH, Yang A. DHX30-Associated Neurodevelopmental Disorder with Severe Motor Impairment and Absent Language: First Korean Case in two Siblings and Literature Review. *Ann Clin Lab Sci*. 2023;53(2):325-33.
8. DHX30 Foundation. DHX30 disorder [Internet]. DHX30.org; 2020. [Consulta: 18 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.dhx30.org/
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
10. Barbosa LH, Santos LS dos, Monteiro AR. DHX30-related neurodevelopmental disorder: a case report and literature review. *Rev Med Minas Gerais*. 2021;31(Suppl 1):e-20210055.
11. Martí Carrera I, Lafuente Hidalgo M. Enfoque diagnóstico del lactante hipotónico. *Prot Diag Ter Pediatr.* 2022;1:217-25.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510669

Neurodevelopmental disorder with variable motor and language impairment (NEDMIAL): first case reported in Argentina

Manuel Linares[1], *Micaela Lambertucci*[2], *Mateo Castellani*[3]

ABSTRACT

Neurodevelopmental disorder with variable motor and language impairment (NEDMIAL) is a rare condition associated with mutations in the *DHX30* gene, which encodes an RNA helicase involved in regulating the translation and stability of messenger RNA. Fewer than 110 cases worldwide have been documented, with no previous reports in Argentina.

We present the case of an 11-month-old girl who was admitted to the hospital for acute gastroenteritis in the context of axial hypotonia since the first months of life, significant motor delay, and swallowing difficulties. After three years of multidisciplinary follow-up and after ruling out common causes of infantile hypotonia, a *de novo* mutation in DHX30 was confirmed, and the diagnosis of NEDMIAL was established. This case underscores the importance of early diagnosis and an interdisciplinary approach in the management of rare neurological diseases.

Keywords: *neurodevelopmental disorders; muscular hypotonia; psychomotor disorders; language disorders; pediatrics.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10669.eng

To cite: Linares M, Lambertucci M, Castellani M. Neurodevelopmental disorder with variable motor and language impairment (NEDMIAL): first case reported in Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510669.

[1] *Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina;* [2] *Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina;* [3] *Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina.*

Correspondence to *Manuel Linares: manulinares10@gmail.com*

Financing*: None.*

Conflict of interest*: None.*

Received*: 2-14-2025*
Accepted*: 4-24-2025*

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

INTRODUCTION

Neurodevelopmental disorders with motor and language impairments constitute a heterogeneous clinical and genetic spectrum characterized by motor, cognitive, and linguistic deficits that affect childhood neurodevelopment.[1] Among these, a rare subtype associated with mutations in the *DHX30* gene (OMIM: 617804) has been identified in recent studies, with an autosomal dominant pattern of inheritance and a high prevalence of *de novo* mutations.[2]

The clinical phenotype of this disorder includes congenital hypotonia, psychomotor retardation, swallowing difficulties, intellectual disability, and language impairment, clinical findings documented in previous reports.[3]

The mutation in *DHX30* affects the function of an ATP-dependent RNA helicase, a key enzyme in the transcription, export, and translation of messenger RNA.[4] In addition, this protein is involved in the formation of cellular stress granules, which are essential for regulating the response to cellular damage.[5]

Genetically, loss-of-function mutations are typically associated with a milder phenotype. In contrast, variants affecting the central helical motifs of the gene (HCM) produce a more severe phenotype characterized by intellectual disability, seizures, gait and language impairment, and significant developmental delay.[1,2] To date, between 95 and 106 cases have been documented in the medical literature, with reports in 17 countries.[1,3,4,6-8]

CLINICAL CASE

Third daughter of non-consanguineous healthy parents. As a relevant hereditary family history, her paternal grandmother was diagnosed with ataxia at 28 years of age, with no genetic studies available. The patient was born by cesarean section at 37 weeks of gestation due to the history of previous cesarean section, with a weight of 3090 g, adequate for gestational age. Apgar scores were 8 and 9 in the first and fifth minutes, respectively. During the neonatal period, metabolic, ophthalmologic, and auditory screenings showed no abnormalities, and immunizations were administered according to the national schedule.

Previously healthy, with growth and development according to age, at two months of age, generalized hypotonia, weakness, and an arrest of weight growth were detected, which led to close follow-up. When she was four months old, the absence of cephalic support, weak sucking with episodes of fatigue during breastfeeding, and weight and height below the third percentile according to the World Health Organization curves were observed. Given these findings, she was referred for multidisciplinary follow-up with no conclusive initial diagnosis.

Between four and five months, the patient required two hospitalizations for bronchiolitis and community-acquired pneumonia. She was exclusively breastfed until six months of age but showed poor weight gain. At eight months, she achieved transient cephalic support, although she did not acquire the ability to sit or the tripod position. During the neurological evaluation, evidence of thumb trapping was observed in both hands, along with an absence of a social smile, persistent axial hypotonia, and divergent strabismus in the right eye. Her mother reported recurrent episodes of peri-buccal cyanosis, some of them related to feeding and others without an apparent trigger. Persistent vomiting was also reported.

Given the persistence of symptoms and progressive nutritional deterioration, at eleven months of age, it was decided to hospitalize her for comprehensive evaluation. During hospitalization, several complementary studies were performed. The transthoracic Doppler echocardiogram showed no alterations. Brain magnetic resonance imaging without contrast showed a 0.8 cm incidental cyst in the choroid plexus with no other structural alterations. The cerebral ultrasound showed no particularities. In the evaluation of swallowing function by video swallowing, gastroesophageal reflux was evidenced with the ascent of the barium column to the middle third of the esophagus without other functional or anatomical alterations. Due to suction and swallowing dysfunction, placement of a nasogastric tube was indicated.

Given the neuromuscular involvement, the study was extended to include a muscle biopsy, which revealed mild histological findings suggestive of a metabolic disorder but without conclusive results. General metabolic studies were performed, including analysis of organic acids, purines and pyrimidines, creatine kinase (CK), lactic acid, and thyroid function, all of which were within normal ranges. Pompe disease was also ruled out by enzymatic determination, and spinal muscular atrophy by genetic testing. Given the lack of findings that would point to a specific etiology, a clinical exome sequencing study

was conducted, focusing on channelopathies, collagenopathies, and mitochondrial diseases. Given the initial suspicion of a neuromuscular disorder such as myasthenia congenita, empirical treatment with pyridostigmine was started, with no significant clinical response.

Despite nutritional support, the use of a nasogastric tube, and the implementation of early stimulation therapies, the patient exhibited limited motor progression. Additional studies, such as esophagogastric scintigraphy and electroencephalogram, did not reveal structural or functional alterations. Clinically, the patient continued to lose maturational milestones, with the progression of generalized hypotonia, decreased sucking and swallowing strength, loss of standing with support, and the appearance of sleep disorders. For this reason, after multiple interdisciplinary meetings, it was decided to place a gastrostomy with a definitive gastric button.

In July 2024, in collaboration with the Genetics Laboratory at the Universidad Nacional de Córdoba, a diagnosis of neurodevelopmental disorder with variable motor and speech impairment was confirmed, associated with a *de novo* mutation in the *DHX30* gene (OMIM: 617804). Her family was informed through multiple interdisciplinary consultations about the characteristics of this entity, its genetic basis, inheritance pattern, and prognosis, highlighting the scarcity of information in the available literature about this condition, especially in Latin American populations.

DISCUSSION

The neurodevelopmental disorder associated with mutations in the *DHX30* gene, known as NEDMIAL, is characterized by profound psychomotor retardation, severe motor impairment, and absent or severely limited language.[1,2] Affected patients typically present with muscular hypotonia from early childhood, accompanied by feeding difficulties, ataxic gait disturbances, or an inability to walk, which significantly impacts their quality of life and functional development. Cognitive impairment is marked and constant, with the presence of severe intellectual disability and minimal or no language development.[2,3,9]

In addition to the motor and cognitive picture, behavioral manifestations have been described as compatible with autism spectrum disorders.[3]

Other frequent phenotypic features include sleep disturbances, mild facial dysmorphisms, and joint hyperlaxity, suggesting a broad and variable clinical spectrum within the disease.[1-3,6]

The study by Lessel et al. identified 12 patients with NEDMIAL, describing six *de novo* heterozygous missense variants in *DHX30* associated with dysfunction in the global regulation of messenger RNA translation.[1] In the same study, it was observed that the patients shared a phenotype characterized by severe hypotonia, profound intellectual disability, and absence of language. Subsequently, Cross et al. published the first case of two siblings with the same missense variant, who, in addition to the classic neurological manifestations, presented with adducted thumbs, cryptorchidism, and gonadal mosaicism, broadening the phenotypic spectrum of the disease.[6]

The work of Mannucci et al. analyzed 19 individuals with heterozygous missense variants in the central helicase domain of *DHX30*, observing that all cases presented global developmental delay, intellectual disability, and severe verbal alterations. Of these patients, only nine managed to walk, albeit with an ataxic gait, while 14 did not develop verbal language. In four patients, the emission of a single word was documented, and only one individual managed to form simple sentences.[2]

Ueda et al. reported the case of a 22-year-old Japanese adult with a missense variant in *DHX30*, in addition to two girls with *de novo* mutations, providing evidence of the long-term evolution of this disorder.[6]

In Latin America, a case of a 4-year-old male patient with epileptic encephalopathy due to *DHX30* gene mutation has been reported. Our patient is the first reported case in Argentina and the second in Latin America.

According to our review of the literature, to date, we have found between 95 and 106 reported cases.[1-8,10]

The clinical characteristics of our patient align with those described above, particularly in terms of severe axial hypotonia, global developmental delay, and absence of language.[1,3] Although the available literature is scarce and information on long-term prognosis is limited, the patient's prognosis is poor.

Although still limited, this case highlights the importance of early genetic diagnosis and an interdisciplinary approach in patients with complex neurological syndromes of unknown origin.[4,11] ■

REFERENCES

1. Lessel D, Schob C, Küry S, Reijnders MRF, Harel T, Eldomery MK, et al. De Novo Missense Mutations in DHX30 Impair Global Translation and Cause a Neurodevelopmental Disorder. *Am J Hum Genet*. 2017;101(5);716-24.
2. Mannucci I, Dang NDP, Huber H, Murry JB, Abramson J, Althoff T, et al. Genotype–phenotype correlations and novel molecular insights into the DHX30-associated neurodevelopmental disorders. *Genome Med*. 2021;13(1):90.
3. Miyake N, Kim CA, Haginoya K, Castro MAA, Honjo RS, Matsumoto N. De novo pathogenic <scp> *DHX30* </scp> variants in two cases. *Clin Genet*. 2021;100(3):350-1.
4. Alomaim MM, Mushiba AM. A Novel De Novo Mutation of the DHX30 Gene in a Patient with Neurodevelopmental Disorder, Severe Motor Impairment, and Absent Language (NEDMIAL). *Cureus*. 2023;45(1):e33682.
5. Bosco B, Rossi A, Rizzotto D, Hamadou MH, Bisio A, Giorgetta S, et al. DHX30 Coordinates Cytoplasmic Translation and Mitochondrial Function Contributing to Cancer Cell Survival. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4412.
6. Ueda K, Araki A, Fujita A, Matsumoto N, Uehara T, Suzuki H, et al. A Japanese adult and two girls with NEDMIAL caused by de novo missense variants in DHX30. *Hum Genome Var*. 2021;8(1):24.
7. Park EG, Seo GH, Yang A. DHX30-Associated Neurodevelopmental Disorder with Severe Motor Impairment and Absent Language: First Korean Case in two Siblings and Literature Review. *Ann Clin Lab Sci*. 2023;53(2):325-33.
8. DHX30 Foundation. DHX30 disorder [Internet]. DHX30. org; 2020. [Accessed on: April 18, 2025]. Available at: https://www.dhx30.org/
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
10. Barbosa LH, Santos LS dos, Monteiro AR. DHX30-related neurodevelopmental disorder: a case report and literature review. *Rev Med Minas Gerais*. 2021;31(Suppl 1):e-20210055.
11. Martí Carrera I, Lafuente Hidalgo M. Enfoque diagnóstico del lactante hipotónico. *Prot Diag Ter Pediatr*. 2022;1:217-25.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510651

Tejido cerebral ectópico, una causa inesperada de dificultad para la alimentación

Wei Mo[1], *Shixi Liu*[1], *Hui Yang*[1], *Haiyang Wang*[1]

RESUMEN

La dificultad para la alimentación es común en los lactantes; las causas son variadas y, con frecuencia, multifactoriales, resultado de la confluencia de comorbilidades. El tejido cerebral ectópico es una razón inesperada de dificultad con la alimentación; se han comunicado solo 49 casos de localización en la región faríngea. En este reporte de casos se presenta un niño de 2 meses de edad con dificultad para la alimentación en quien finalmente se diagnosticó tejido cerebral ectópico orofaríngeo. Se realizó la escisión quirúrgica; en el seguimiento postoperatorio no se encontró ningún trastorno funcional de la orofaringe. El objetivo es mejorar la comprensión, el diagnóstico preciso y el tratamiento adecuado de una dificultad para la alimentación por tejido cerebral ectópico faríngeo con la presentación de un caso infrecuente.

***Palabras clave**: trastornos de alimentación y de la ingesta de alimentos; tejido ectópico; neuroglia; anomalías congénitas; procedimientos quirúrgicos operativos.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10651
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10651.eng

Cómo citar: Mo W, Liu S, Yang H, Wang H. Tejido cerebral ectópico, una causa inesperada de dificultad para la alimentacionz. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510651.

[1] *Departamento de Otorrinolaringología-Cirugía de Cabeza y Cuello, West China Hospital, Universidad de Sichuan, Chengdu, China.*

***Correspondencia para** Haiyang Wang: wanghaikos@163.com*

***Financiamiento**: Nuestro estudio fue financiado por el Programa de Ciencia y Tecnología de Sichuan 2022NSFSC1298, el Programa de Ciencia y Tecnología de Sichuan 23QYCX0115 y el Programa Provincial de la Comisión de Salud de Sichuan 21PJ022.*

***Conflicto de intereses**: Ninguno que declarar.*

***Recibido**: 26-1-2025*
***Aceptado**: 5-5-2025*

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

INTRODUCCIÓN

La dificultad para la alimentación es común entre los lactantes, especialmente porque los progresos en los cuidados de la salud mejoran la sobrevida de los nacidos prematuros y de los niños con anomalías congénitas complejas. Las causas son variadas y, con frecuencia, multifactoriales, como resultados de la confluencia de comorbilidades.[1] El tejido cerebral ectópico (TCE) es un motivo inesperado de dificultad para la alimentación; se refiere a tejido neuroglial desplazado y sin conexión con el sistema nervioso central. Aunque el TCE se encuentra con más frecuencia en la cavidad nasal también puede estar presente en otras áreas como ser en el cuero cabelludo, la orofaringe y el cuello.[2,3] Además, el TCE puede hallarse también en otros sitios distantes como el pulmón y las glándulas adrenales.[4] El TCE con frecuencia es benigno, pero puede causar síntomas como obstrucción nasal, disnea o disfagia. Todavía hay un conocimiento limitado del TCE más allá de la región nasal. El objetivo de este estudio es aportar información valiosa al conjunto de conocimientos existentes sobre esta enfermedad infrecuente, mejorar su comprensión y diagnóstico preciso en un paciente con dificultad para la alimentación por TCE.

CASO CLÍNICO

Un niño de 2 meses de edad fue traído a la consulta por presentar dificultades para la alimentación escasa ganancia de peso desde el nacimiento, desarrollo posterior de ronquido, respiración bucal y episodios ocasionales nocturnos de ahogo. Los antecedentes de su historia clínica incluían un peso al nacer de 2,9 kg y el diagnóstico de fisura palatina aun sin tratamiento. En el momento de la internación el peso era de 4,4 kg. El examen físico mostró una masa de superficie suave en el lado derecho de la orofaringe, además del defecto del paladar blando.

Los estudios por resonancia magnética (RMN) revelaron una masa con intensidad de señal anormal en el lado derecho de la pared orofaríngea, con bordes reforzados e interrupción del hueso maxilar (*Figura 1a*). La tomografía computarizada (TC) mostró una masa en la misma localización, de aproximadamente 1,8 x 1,1 cm con densidades de tejido blando y óseo (*Figura 1b*). Se observó un leve refuerzo en los componentes del tejido blando. Los estudios de laboratorio indicaron anemia microcítica hipocrómica con un nivel de hemoglobina de 69 g/L. Durante la pesquisa sistemática de otras malformaciones congénitas se encontró en la ecocardiografía un defecto del tabique interauricular, con fujo de izquierda a derecha.

Antes de realizar la escisión del tumor orofaríngeo, se consultó al equipo de Cirugía Oral y Maxilofacial de nuestro Hospital de Estomatología asociado, para considerar si la reparación del paladar podía hacerse en el

Figura 1. A) Resonancia magnética nuclear: muestra una masa (flecha negra) con intensidad de señal anormal en el lado derecho de la pared orofaríngea, y la desviación de la úvula (flecha blanca). B) Tomografía computarizada: muestra una masa (flecha blanca) en la misma localización

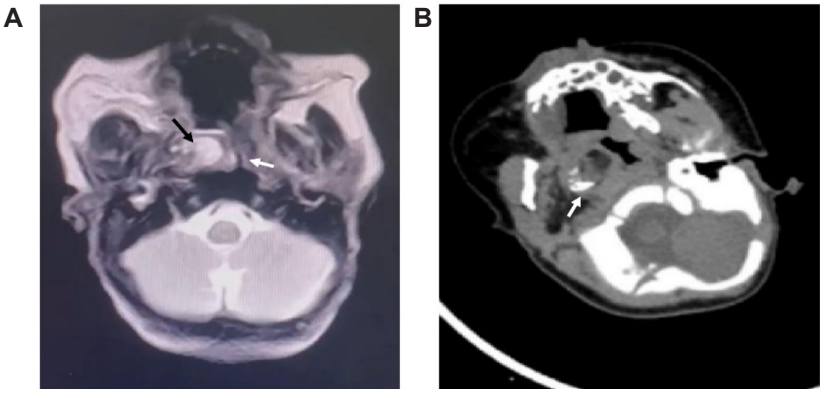


Figura 2. A) Hallazgos intraoperatorios. Se ve la fisura palatina y la desviación de la úvula (flecha negra), y el defecto en la pared lateral derecha de la orofaringe luego de la recisión del tumor (flecha blanca). B) Apariencia macroscópica del tumor. C) Microscopía electrónica: se observa tejido neuroglial ectópico (entre flechas negras) y neuronas aisladas (flechas rojas). Tinción de hematoxilina-eosina, amplificación x 100

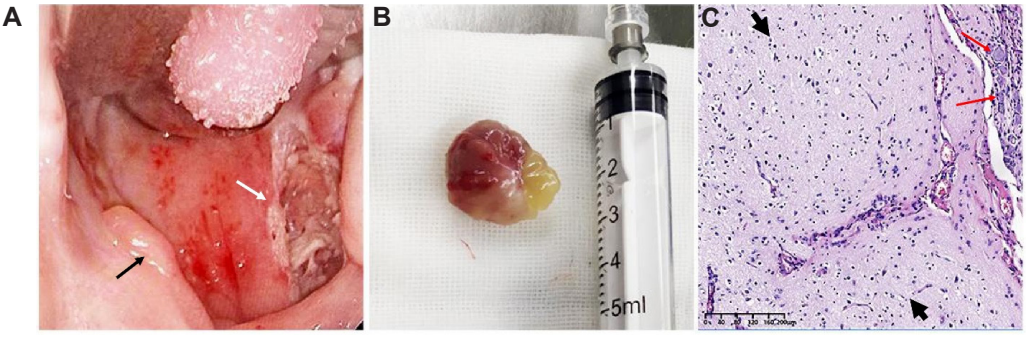
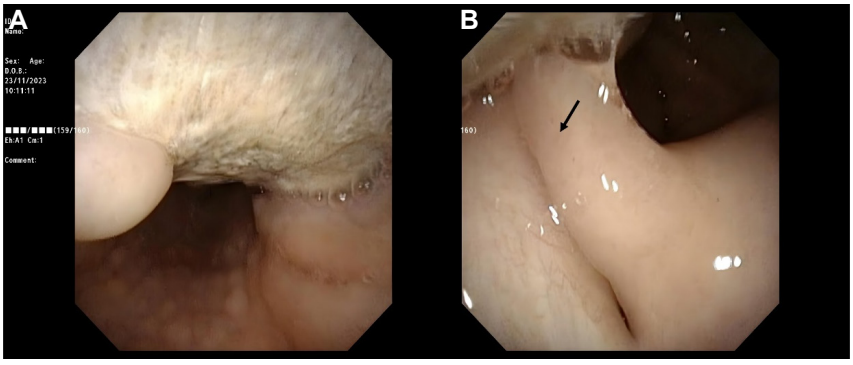


Figura 3. Hallazgos laringoscópicos a los 5 meses de seguimiento. A) Reparación completa del área quirúrgica; no se observan erosiones ni hemorragias. B) Notar la fisura palatina y la desviación de la úvula (flecha negra)



mismo acto quirúrgico. Luego de la evaluación exhaustiva del estado general del niño, su vía aérea y la morfología específica del paladar, los especialistas recomendaron diferir la palatoplastia hasta que el niño tuviera aproximadamente un año de edad. Ese momento tiene por objetivo lograr mayor peso y maduración fisiológica, asegurar una anestesia de menor riesgo y lograr resultados óptimos funcionales y del lenguaje.

Se realizó la escisión endoscópica transoral. Durante el procedimiento se observó la fisura palatina y la desviación de la úvula hacia la izquierda (*Figura 2a)*. En la fosa amigdalina había una masa blanda, intacta, que protruía hacia la línea media de 2,1 cm x 1,8 cm x 0,8 cm *(Figura 2b*). Se realizó hemostasis cuidadosa y se utilizó un colgajo de mucosa bucal para reparar el defecto en la pared lateral faríngea y cubrir una rama expuesta de la arteria facial. El examen histopatológico microscópico mostró predominio de tejido cerebral y meníngeo, acompañado de proliferación de tejido fibroadiposo *(Figura 2c*). Se hizo el diagnóstico de TCE.

Al tercer día del postoperatorio presentó hemorragia por nariz y boca por lo que se efectuó un procedimiento hemostático de emergencia por endoscopia. Se encontró una erosión y sangrado en el margen derecho del área quirúrgica en la mucosa oral. Se controló la hemorragia mediante la remoción de la mucosa lesionada. Luego de estas intervenciones, el paciente permaneció estable, disminuyó la dificultad respiratoria alta, y no se observaron signos de sangrado ni neurológicos. El paciente egresó a los 19 días de la intervención.

Durante el seguimiento, a lo 5 meses, continuaba con escaso progreso ponderal. Su peso era de 6,2 kg, sin dificultad respiratoria ni disfagia y la laringoscopia fue normal *(Figura 3*).

DISCUSIÓN

La dificultad para la alimentación es frecuente en pacientes con antecedentes de prematuridad, trastornos neuromusculares, enfermedades cardiopulmonares, anomalías anatómicas del tracto aerodigestivo alto y trastornos gastrointestinales. La evaluación de un niño con dificultades para la alimentación comienza con una anamnesis de los antecedentes médicos y un examen físico detallados. Se recomienda comenzar con la evaluación funcional endoscópica de la deglución (FEES por las siglas en inglés de *Functional Endoscopic Evaluation of Swallow)* y el estudio videofluoroscópico de la deglución (VFSS por las siglas en inglés de *Video Fluoroscopic Swallow Study*) porque pueden diferenciar si el origen es oral, faríngeo o esofágico, para guiar las futuras investigaciones sobre la causa subyacente.[1] La hipótesis de la existencia de TCE faríngeo debería considerarse cuando un lactante tiene dificultades con la alimentación, especialmente si hay otras malformaciones craneofaciales concurrentes.

El niño que se presenta nació con un peso de 2,9 kg y desarrolló en forma precoz dificultades para la alimentación. En el momento de su hospitalización, el peso era de 4,4 kg, notablemente menor que el peso medio de 5,8 kg para esa edad, indicando en forma indirecta sus dificultades para alimentarse. Se consideró en un principio que la causa era la fisura palatina. Los trastornos alimentarios en pacientes con fisura palatina son el resultado de la succión débil, excesiva entrada de aire e insuficiencia velofaríngea que provoca regurgitación nasal.[5] Si se considera el agravamiento progresivo del cuadro, la aparición de nuevos síntomas, la ausencia de regurgitación nasal, etc., la fisura palatina no puede explicar en forma adecuada la situación clínica del paciente. El hallazgo de un tumor faríngeo durante el examen físico orientó el curso de los estudios posteriores. Sin embargo, para el pediatra de atención primaria puede ser difícil realizar un examen completo de la faringe, que es particularmente esencial, como podría hacerlo un especialista en endoscopia para no incurrir en negligencia en estos aspectos.

Los pacientes con TCE faríngeo se presentan en forma típica con dificultades respiratoria y para la alimentación o tumores de la cabeza o cuello; el 24,5 % presenta tumores asintomáticos en la región de cabeza y cuello, el 73,5 % tienen

Tabla 1. Principales diagnósticos diferenciales

Enfermedad	Tejido cerebral ectópco[9]	Encefocele[9]	Malformaciones linfáticas[7]	Teratomas[9]	Quistes epidermoides[10]	Quistes dermoides[10]
Capa embriológica	Neuroectodermo	Neuroectodermo	Mesodermo	Las tres capas	Superficie del ectodermo	Superficie del ectodermo
Naturaleza general	Benigno	Benigno	Benigno	Benigno	Benigno	Benigno
Congénito o adquirido	Congénito	Congénito	Congénito	Congénito	Congénito	Congénito
Tejido	Tejido cerebral	Tejido cerebral	Tejido linfático, multiloculado	Tejido de las tres capas embriológicas	Material queratinoso caseoso del epitelio escamoso sin anexos cutáneos	Material queratinoso caseoso del epitelio escamoso a menudo con anexos cutáneos
Principal región afectada	La mayoría en la región nasal; a veces en otras áreas de cabeza y cuello	Región nasal	Cabeza y cuello	Coxis, ovario, testículo	La mayoría en regiones ováricas y escrotales	La mayoría en regiones ováricas y escrotales
Características	Separado de la región craneana	Comunicado con la cavidad intracraneana	Tumores blandos multiloculados	Compuesto de varias capas de células embrionarias	Con frecuencia se presentan como tumores asintomáticos en la región de cabeza y cuello	Con frecuencia se presentan como tumores asintomáticos en la región de cabeza y cuello

otras malformaciones congénitas. Las anomalías craneofaciales son las más comunes, especialmente en la mandíbula y el maxilar. Un tumor de cabeza o cuello puede ser indicativo de TCE, especialmente en pacientes con otras malformaciones concurrentes como las anomalías craneofaciales.

Los estudios complementarios de TC y RMN son necesarios para el diagnóstico diferencial y el planeamiento prequirúrgico para la localización y la extensión de la resección. La TC muestra con precisión la localización del tumor con respecto a la base del cráneo y detecta deformidades óseas, mientras que la RMI identifica las potenciales conexiones intracraneanas a través de defectos en la base del cráneo.[6] Además, solo el 20,4 % de los pacientes tienen una biopsia prequirúrgica (Apéndice). La aspiración con aguja fina guiada por imágenes podría ser ventajosa para el diagnóstico diferencial y seleccionar con precisión las modalidades terapéuticas; como ejemplo, la cirugía no siempre es la primera opción en algunos casos de diagnóstico de malformaciones linfáticas.[7] En el estudio patológico el TCE faríngeo puede contener elementos complejos del sistema nervioso central; el plexo coroideo representa el cuadro más interesante de ello.[8]

Como diagnósticos diferenciales se plantearon en primer término encefalocele, teratoma, linfangioma, y quistes epidermoides y dermoides *(Tabla 1*). En 11 casos, el diagnóstico fue incorrecto antes de la cirugía; el 54,5 % eran malformaciones linfáticas y el 36,4 %, teratomas (*Apéndice*).

Dado que el TCE en general es benigno, algunas veces se opta por el manejo conservador; los síntomas pueden mejorar con presión positiva continua en la vía aérea,[11] pero en ausencia de un seguimiento a largo plazo, los efectos son desconocidos. Se recomienda el tratamiento quirúrgico; la mayoría mejoran significativamente después de la cirugía, pero el momento es motivo de controversia. En los casos de pacientes con dificultad respiratoria grave, se puede considerar la postergación de la escisión quirúrgica.[12] Sin embargo, en esta situación en general es necesario el control de la vía aérea y métodos alternativos de alimentación; también hay que considerar las complicaciones y mayor mortalidad asociada con estos procedimientos. Permitir que el tumor continúe creciendo aumenta el riesgo potencial de ahogo. Existe evidencia que sugiere que el TCE puede exacerbar o incluso causar la malformación craneana concurrente.[2] La recurrencia después de una resección incompleta no es infrecuente, y requiere procedimientos invasivos que exponen a los pacientes a desafíos importantes. Por ello pensamos que es necesaria la escisión completa.

En este caso, una rama de la arteria facial con pulsación importante quedó expuesta luego de la escisión e hizo dificultoso el cierre directo del defecto. Se utilizó un colgajo de la mucosa oral con ese objetivo. Continúa siendo un desafío para los cirujanos elegir el procedimiento quirúrgico adecuado para la reconstrucción del defecto. La primera consideración es el tamaño: los defectos pequeños pueden cerrarse directamente; los defectos medianos y grandes requieren injertos de piel, colgajos adyacentes, colgajos miocutáneos, colgajos pediculados con vasos y colgajos libres.[13]

Según nuestra experiencia, el defecto que apareció luego de remover el TCE faríngeo podía ser reconstruido mejor con un colgajo de la mucosa oral adyacente; otros colgajos podrían ser invasivos e innecesariamente voluminosos. El colgajo de mucosa oral puede proveer buena sensibilidad, motilidad, volumen y textura para reemplazar las estructuras faltantes con un tejido similar.[13]

En la mayoría de los casos no hay complicaciones postoperatorias (*Apéndice*); el paciente que se presenta, requirió una transfusión de sangre por el sangrado del área reconstruida y por los niveles bajos de hemoglobina prequirúrgicos. Estos hallazgos resaltan la necesidad de efectuar estudios prequirúrgicos completos, con especial atención al tamaño y la localización del tumor en relación con estructuras neurovasculares. Es fundamental la observación estricta luego de la cirugía y el manejo adecuado de las complicaciones postquirúrgicas, especialmente los síntomas neurológicos y el sangrado activo. La hemorragia activa debe considerarse una emergencia quirúrgica por el riesgo de la pérdida importante de sangre, la dificultad de lograr la hemostasis y los riesgos para la vía aérea. La evaluación debe focalizarse en la estabilidad hemodinámica y de la vía aérea.[14] Además, optimizar el uso de antibióticos en el postoperatorio es esencial. Este reporte tiene por objetivo mejorar la comprensión, el diagnóstico preciso y el manejo adecuado de las dificultades para la alimentación por TCE mediante la presentación de un caso infrecuente. ■

Agradecimientos

Al Dr. Rex C. Bentley del Duke University Hospital por su desinteresada colaboración en los estudios anatomopatológicos.

El material complementario que acompaña este artículo se presenta tal como ha sido remitido por los autores. Se encuentra disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10651_CR_Mo_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Lawlor CM, Choi S. Diagnosis and Management of Pediatric Dysphagia: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146(2):183-91.
2. Forte V, Friedberg J, Thorner P, Park A. Heterotopic brain in the parapharyngeal space. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1996;37(3):253-60.
3. McCrea RS, Jones JH. Heterotopic brain tissue in the palate. *J Laryngol Otol*. 1970;84(2):229-34.
4. Zhanghuang C, Wu C, Chen J, Ji F, Yao Z, Li L, et al. Brain tissue heterotopic in the adrenal gland in a child: a scarce case report. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):97.
5. Moroco AE, Aaronson NL. Pediatric Dysphagia. *Pediatr Clin North Am*. 2022;69(2):349-61.
6. Kurban Y, Sahin I, Uyar I, Deveci S, Gul D. Heterotopic brain tissue on the face and neck in a neonate: a rare case report and literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(6):619-21.
7. Zhou Q, Zheng JW, Mai HM, Lou QF, Fan XD, Su LX, et al. Treatment guidelines of lymphatic malformations of the head and neck. *Oral Oncol*. 2011;47(12):1105-9.
8. Buccoliero AM, Caldarella A, Noccioli B, Fiorini P, Taddei A, Taddei GL. Brain heterotopia in pharyngeal region. A morphological and immunohistochemical study. *Pathol Res Pract*. 2002;198(1):59-63.
9. Aubin A, Pondaven S, Bakhos D, Lardy H, Robier A, Lescanne E. Oropharyngeal teratomas in newborns: management and outcome. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014;131(5):271-5.
10. Zielinski R, Zakrzewska A. Submental epidermoid cysts in children. *Open Med (Wars)*. 2015;10(1):77-81.
11. Chen D, Dedhia K, Ozolek J, Mehta D. Case series of congenital heterotopic neuroglial tissue in the parapharyngeal space. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;86:77-81.
12. Broniatowski M, Witt WJ, Shah AC, Galloway PG, Abramowsky CR. Glial tissue in the parapharyngeal space. *Arch Otolaryngol*. 1981;107(10):638-41.
13. Ying B, Ye W, Zhu S, Zhu H, Hu J, Zhang Y. Buccal reconstruction with the mouth floor mucosal flap. *J Craniofac Surg*. 2012;23(4):1143-5.
14. Wall JJ, Tay KY. Postoperative Tonsillectomy Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36(2):415-26.
15. Zheng Y, Li W, Xu H, Zhao L, Wang J, Li X. Prevention measures of postoperative hemorrhage in children day surgery of tonsils and adenoids. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2021;35(8):694-8

Case report

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510651

Heterotopic brain tissue, an unexpected reason for feeding difficulty

Wei Mo[1], *Shixi Liu*[1], *Hui Yang*[1], *Haiyang Wang*[1]

ABSTRACT

Feeding difficulty is common in the infant; the causes are varied and often multifactorial, resulting from a confluence of comorbid conditions. Heterotopic brain tissue is an unexpected reason for feeding difficulty, with approximately only 49 cases reported in the pharyngeal region. In this case report, we present a 2-month-old male infant with feeding difficulty, who was finally diagnosed as oropharyngeal heterotopic brain tissue. The patient underwent surgical excision; no functional disturbance of the oropharynx was found postoperatively. This study aims to enhance the comprehension, accurate diagnosis, and appropriate treatment of of feeding difficulty and pharyngeal heterotopic brain tissue by presenting an unusual case.

Keywords: *feeding and eating disorders; ectopic tissue; neuroglia; congenital abnormalities; surgical procedures, operative.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10651.eng

To cite: Mo W, Liu S, Yang H, Wang H. Heterotopic brain tissue, an unexpected reason for feeding difficulty. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6): e202510651.

[1] *Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China.*

Correspondence to *Haiyang Wang: wanghaikos@163.com*

Funding: *Our study was supported by Sichuan Science and Technology Program 2022NSFSC1298, Sichuan Science and Technology Program 23QYCX0115 and Sichuan Provincial Health Commission Program 21PJ022.*

Conflict of interest: *None.*

Received *1-26-2025*
Accepted *5-5-2025*

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

INTRODUCTION

Feeding difficulty is common in the infant, especially as advances in health care improve the survival of premature infants and children with complex congenital anomalies. The causes are varied and often multifactorial, resulting from a confluence of comorbid conditions.[1] Heterotopic brain tissue (HBT), as an unexpected reason for feeding difficulty, refers to neuroglial tissue displacing and disconnecting from central nervous system (CNS). Although HBT is most commonly found in the nasal cavity, it can also be found in other areas, such as the scalp, oropharynx, and neck.[2,3] In addition, HBT can even be seen in other distant sites such as the lung and adrenal glands.[4] HBT is usually benign, but can also cause symptoms including nasal obstruction, dyspnea, or dysphagia. There remains a relatively limited understanding of HBT beyond the nasal region. The objective of this study is to contribute valuable insights to the existing body of knowledge on this rare condition, improving the comprehension, and accurate diagnosis in a patient with feeding difficulty and HBT.

CASE REPORT

A 2-month-old male infant presented with feeding difficulty, poor weight gain since birth; subsequently developed snoring, mouth breathing, and occasional nighttime choking. Past medical history included a birth weight of 2900 g and a congenital cleft palate without any treatment. Upon admission he weighed 4400 g. The physical exmination revealed a smooth-surfaced mass on the right oropharyngeal wall, coexisting with the soft palate defect.

Magnetic resonance imaging (MRI) *(Figure 1a)* revealed a mass with abnormal signal intensity in the right side of the oropharyngeal wall, displaying enhanced borders and revealing the interruption of the maxillary bone. Computed tomography (CT) *(Figure 1b)* showed a mass in the same location, measuring approximately 1.8 × 1.1 cm, with soft and bony tissue densities. Mild enhancement was observed in the soft tissue components. Laboratory tests indicated microcytic hypochromic anemia with a hemoglobin level of 69 g/L. During the systematic screening for other congenital malformations, echocardiography showed an atrial septal defect (left-to-right shunt).

Before performing the oropharyngeal mass excision, the Oral and Maxillofacial Surgery team at our affiliated Stomatology Hospital was consulted to assess whether the cleft palate should be repaired in the same surgical session. After a thorough evaluation of the infant's overall condition, airway status, and the specific morphology of the cleft, the specialists recommended deferring palatoplasty until the child was approximately one year old. This timing aims to allow further weight gain and physiological maturation, ensure safer anesthesia, and achieve optimal functional and speech outcomes.

The child underwent transoral endoscopic

Figure 1. A) MRI reveals a mass (black arrow) with abnormal signal intensity in the right side of the oropharyngeal wall, and the deviated uvula (white arrow). B) CT demonstrate a mass (white arrow) in the same location.

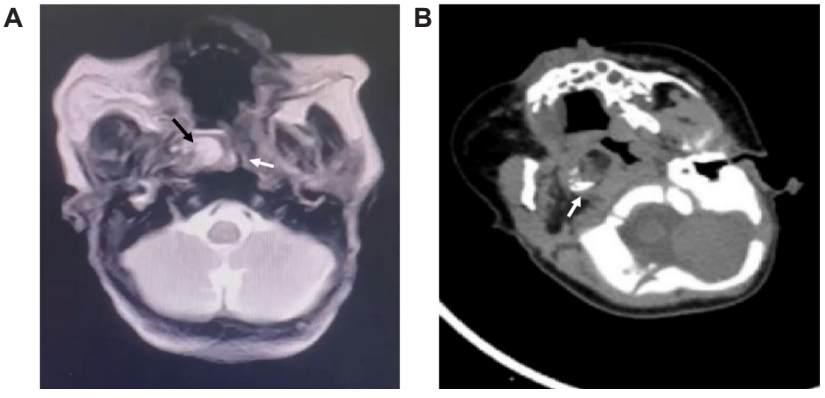


Figure 2. A) Intraoperative fingdings. Note the cleft palate and the deviated uvula (black arrow) and the right lateral pharyngeal wall defect after tumor resection (white arrow). B) Tumor macroscopy. C) Massive heterotopic neuroglial tissue (between black arrows) and sporadic neurons (red arrows) can be seen under light microscope (hematoxylin-eosin staining, original magnification ×100)

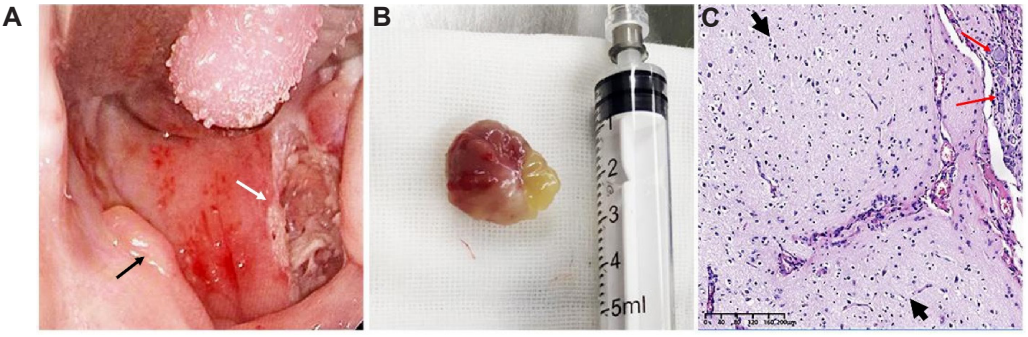
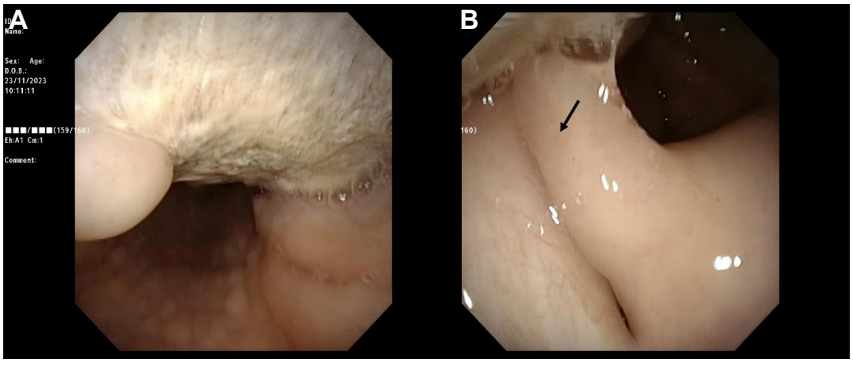


Figure 3. Laryngoscopy findings at 5 months follow-up. A) The recovery of operative area is uneventful, and no erosion or bleeding are seen. B) Note the cleft palate and the deviated uvula (black arrow)



excision; a cleft palate was observed and the uvula deviated to the left *(Figure 2a)*. A smooth, intact mass was observed in the tonsillar fossa, protruding toward the midline, and measuring 2.1 cm × 1.8 cm × 0.8 cm *(Figure 2b)*. After careful hemostasis, a buccal mucosal flap was used to repair the defect of the lateral pharyngeal wall and cover the exposed branch of facial artery. Microscopic histopathological examination indicated brain tissue and meningeal tissue predominance, accompanied by proliferation of fibroadipose tissue *(Figure 2c)*. A diagnosis of HBT was made.

Because nasal and oral bleeding on postoperative day 3, subsequent emergency endoscopic hemostasis procedures were conducted. Erosion and bleeding in the right buccal mucosal margin of the surgical area were observed. Hemostasis was achieved after the removal of the damaged mucosa. Following the interventions, his condition remained stable, the upper respiratory distress decreased, no bleeding or neurological symptoms were observed. The patient was discharged on postoperative day 19. At the 5-month follow-up, he showed poor weight gain, weighing 6.2 kg without respiratory difficulties and dysphagia, or the laryngoscopy was uneventful *(Figure 3)*.

DISCUSSION

Feeding difficulty is common in patients with a history of prematurity, neuromuscular disorders, cardiopulmonary disorders, anatomic anomalies of the upper aerodigestive tract, and gastrointestinal tract disorders. Evaluation of a child with feeding difficulty begins with a thorough history and physical examination. FEES (Functional Endoscopic Evaluation of Swallow) and VFSS (Video Fluoroscopic Swallow Study) are recommended, as they can

initially differentiate the origin whether it's oral, pharyngeal or esophageal, guiding the further search of underlying causes.[1] The hypothesis of pharyngeal HBT should be considered when infants have feeding difficulty, especially with other concurrent craniofacial malformations.

The infant we presented was born weighing 2.9 kilograms, soon developed feeding difficulties. Upon admission, he weighed 4.4 kilograms, notably lower than the median weight of 5.8 kilograms, which indirectly indicated his feeding difficulty. Initially cleft palate was considered as the cause. Feeding difficulty in cleft palate patients is a result of poor suction, excessive air intake, and velopharyngeal insufficiency leading to nasal regurgitation.[5] Considering the progressive worsening of the presentations, the emergence of new symptoms, and the absence of nasal regurgitation, etc., cleft palate alone cannot adequately explain the presentations. The discovery of the pharyngeal mass in physical examination led us focus further examinations of the pharynx. However, in primary care pediatricians may not conduct as comprehensive examinations of the pharynx which is particularly crucial as ENT specialists would, resulting in the neglect of such issues. The pharyngeal HBT patients typically present respiratory distress, feeding difficulty or head/neck masses; 24.5% of patients present with asymptomatic masses in the head and neck region, 73.5% are accompanied by congenital malformations. Craniofacial anomalies are the most common one, especially the mandible and maxilla. Hence a mass of head/neck might be indicative of HBT, especially when the patient with other concurrent malformations like craniofacial anomalies.

CT and MRI are complementary studies necessary in diagnosis, differential diagnosis and preoperative planning for the location and extent of resection. CT clarifies mass location relative to the skull base and detects bony deformities, while MRI identifies potential intracranial connections via skull base defects.[6] Besides, only 20.4% of patients underwent preoperative biopsy *(Appendix).* Image-guided fine needle aspiration could be advantageous for differential diagnosis and accurately selecting treatment modalities, for instance surgery not always is the first choice of some diseases like lymphatic malformations.[7] On pathologic examination, the pharyngeal HBT may contain complex CNS elements, the choroid plexus represents the most interesting feature of it.[8]

In differential diagnosis, we prioritize encephalocele, teratoma, lymphangioma, epidermoid and dermoid cysts –*Table 1*–.11 cases had incorrect diagnoses before surgery, 54.5% of which were lymphatic malformation and 36.4% were teratoma *(Appendix).*

Table 1. The key differential diagnosis

Disease	Heterotopic brain tissue[9]	Encephaloceles[9]	Lymphatic malformations[7]	Teratomas[9]	Epidermoid cysts[10]	Dermoid cysts[10]
Embryologic layer	Neuroectoderm	Neuroectoderm	Mesoderm	All three layers	Surface ectoderm	Surface ectoderm
General nature	Benign	Benign	Benign	Benign	Benign	Benign
Congenital or acquired	Congenital	Congenital	Congenital	Congenital	Congenital	Congenital
Tissue	Brain tissue	Brain tissue	Multiloculated lymphatic lesion	Tissues from three embryonic layers	Keratinaceous cheesy material due to squamous epithelium, without skin appendages	Keratinaceous cheesy material due to squamous epithelium, often with skin appendages
Main affected region	Mostly in the nasal region, sometimes in non-nasal area of the head and neck, adrenal gland	Nasal region	Neck and head regions	Tailbone, ovary, testicle	Most in the ovary and scrotal regions	Most in the ovary and scrotal regions
Characteristic	Isolated from the intracranial space	Communicate with the intracranial space	Soft multiloculated masses	Composed of various embryonic cell lines	Often present as asymptomatic masses in the head/neck region	Often present as asymptomatic masses in the head/neck region

Since HBT is generally benign, some opted for conservative therapy, symptoms may improved after nasal continuous positive airway pressure treatment,[11] but lacked long-term follow-up, the long-term effects remain unknown. Surgical intervention is recommended, most cases were significantly relieved after surgery, but the timing remains controversial. For patients with severe respiratory distress, delaying surgical excision may be considered.[12] However, in this situation airway control and alternate feeding methods are usually necessary; the complications and increased mortality associated with these procedures should be considered. And allowing the mass to continue growing increases the potential risk of choking. There is literature evidence suggesting heterotopic brain tissue may exacerbate or even cause the concurrent skull malformation.[2] The recurrence after incomplete resection is not rare, necessitating invasive procedures which poses a significant challenge for patients. Hence, we believe early complete excision is necessary.

In our case –a facial artery branch, with significant pulsation was exposed after excision, making it difficult to directly close the surgical defect. Therefore, a buccal mucosal flap was used for closure. It remains a challenge for surgeons to choose the appropriate surgical defect reconstruction procedures. Size is the primary consideration, small defects can be directly closed, skin grafts, adjacent flaps, myocutaneous flaps, vessel-pedicled flaps, and free flaps can be considered to repair medium-sized and large defects.[13] In our experience, the defect after the removal of pharyngeal HBT may be better reconstructed by the adjacent buccal mucosal flap, other flaps could be invasive and unnecessarily bulky. Buccal mucosal flap can provide good mucosal sensitivity, motility, volume, and texture to replace lost structures with similar tissue.[13]

Most cases did not experience postoperative complication (*Appendix)*, the patient we presented necessitated blood transfusion for the bleeding of the surgical reconstruction area and also the low hemoglobin levels preoperatively. These findings highlight conducting comprehensive preoperative examinations, paying special attention to the size and location of the mass in relation to neurovascular structures. The close observation after surgery and timely management of postoperative complications, especially neurological symptoms and active bleeding, are crucial. Active bleeding should be considered as a surgical emergency for the risk of significant blood loss, difficulty achieving hemostasis, and challenging airway. The assessment should focus on the airway and hemodynamic stability.[14] Furthermore, postoperative infections can lead to localized vasodilation and increased vascular permeability, raising the risk of bleeding.[15] Therefore, optimizing the postoperative application of antibiotics is crucial. This study aims to enhance the comprehension, accurate diagnosis, and appropriate treatment of feeding difficulty and pharyngeal heterotopic brain tissue by presenting an unusual case.

Acknowledgements

We thank Dr. Rex C. Bentley at Duke University Hospital for his selfless help in pathology.

The supplementary material provided with this article is presented as submitted by the authors. It is available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10651_CR_Mo_Anexo.pdf

REFERENCES

1. Lawlor CM, Choi S. Diagnosis and Management of Pediatric Dysphagia: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146(2):183-91.
2. Forte V, Friedberg J, Thorner P, Park A. Heterotopic brain in the parapharyngeal space. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1996;37(3):253-60.
3. McCrea RS, Jones JH. Heterotopic brain tissue in the palate. *J Laryngol Otol*. 1970;84(2):229-34.
4. Zhanghuang C, Wu C, Chen J, Ji F, Yao Z, Li L, et al. Brain tissue heterotopic in the adrenal gland in a child: a scarce case report. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):97.
5. Moroco AE, Aaronson NL. Pediatric Dysphagia. *Pediatr Clin North Am*. 2022;69(2):349-61.
6. Kurban Y, Sahin I, Uyar I, Deveci S, Gul D. Heterotopic brain tissue on the face and neck in a neonate: a rare case report and literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(6):619-21.
7. Zhou Q, Zheng JW, Mai HM, Lou QF, Fan XD, Su LX, et al. Treatment guidelines of lymphatic malformations of the head and neck. *Oral Oncol*. 2011;47(12):1105-9.
8. Buccoliero AM, Caldarella A, Noccioli B, Fiorini P, Taddei A, Taddei GL. Brain heterotopia in pharyngeal region. A morphological and immunohistochemical study. *Pathol Res Pract*. 2002;198(1):59-63.
9. Aubin A, Pondaven S, Bakhos D, Lardy H, Robier A, Lescanne E. Oropharyngeal teratomas in newborns: management and outcome. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014;131(5):271-5.
10. Zielinski R, Zakrzewska A. Submental epidermoid cysts in children. *Open Med (Wars)*. 2015;10(1):77-81.
11. Chen D, Dedhia K, Ozolek J, Mehta D. Case series of congenital heterotopic neuroglial tissue in the parapharyngeal space. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;86:77-81.
12. Broniatowski M, Witt WJ, Shah AC, Galloway PG, Abramowsky CR. Glial tissue in the parapharyngeal space. *Arch Otolaryngol*. 1981;107(10):638-41.
13. Ying B, Ye W, Zhu S, Zhu H, Hu J, Zhang Y. Buccal reconstruction with the mouth floor mucosal flap. *J Craniofac Surg*. 2012;23(4):1143-5.

14. Wall JJ, Tay KY. Postoperative Tonsillectomy Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36(2):415-26.
15. Zheng Y, Li W, Xu H, Zhao L, Wang J, Li X. Prevention measures of postoperative hemorrhage in children day surgery of tonsils and adenoids. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2021;35(8):694-8.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510681

Mucormicosis musculoesquelética en una niña con leucemia linfoblástica aguda

Daisi Vicentin[1], *Eugenia Fernández Scotto*[1]

RESUMEN

La mucormicosis es una infección fúngica agresiva, causada por hongos del orden de los mucorales. El diagnóstico se basa en la identificación de microorganismos mediante histopatología con confirmación por cultivo. Ante la sospecha, se recomienda desbridamiento quirúrgico temprano y terapia antifúngica precoz.

El diagnóstico y tratamiento de estas infecciones representa un gran desafío, más aún en pediatría. La variabilidad clínica inicial inespecífica lleva a un diagnóstico tardío. Su sospecha requiere una intervención urgente debido a su rápida progresión; el inicio tardío de la terapia se asocia con mayor mortalidad.

Se describe el caso de una niña con leucemia linfoblástica aguda y diabetes inducida por corticoterapia, que presentó en la fase de inducción del tratamiento oncológico una infección por *Rhizopus* spp. en músculo deltoides, con compromiso óseo.

Palabras clave: *mucormicosis; infecciones fúngicas invasoras; leucemia; anfotericina B.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10681
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10681.eng

Cómo citar: Vicentin D, Fernández Scotto E. Mucormicosis musculoesquelética en una niña con leucemia linfoblástica aguda. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510681.

[1] *Servicio de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

Correspondencia para *Daisi Vicentin: daisivicentin.pediatria@gmail.com*

Financiamiento*: Ninguno.*

Conflicto de intereses*: Ninguno que declarar.*

Recibido*: 4-3-2025*
Aceptado*: 10-5-2025*

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

INTRODUCCIÓN

La mucormicosis es una infección fúngica agresiva, causada por hongos del orden de los mucorales.[1-3] Es una infección angioinvasiva y rápidamente progresiva. Suele clasificarse según su forma de presentación clínica: rinosinusal (la más frecuente, con o sin compromiso del paladar, orbitario y/o cerebral), pulmonar, cutánea, gastrointestinal, diseminada (afectación de más de un sitio anatómico sin contigüidad). Causa infección en otras localizaciones en menos del 5 % de los casos.[2-5]

Los datos epidemiológicos en pediatría son limitados; es difícil estimar su prevalencia.[1,6] La mucormicosis siempre es una urgencia infectológica y requiere un abordaje interdisciplinario diagnóstico-terapéutico rápido y oportuno, independientemente de los factores que la predispongan. Son fundamentales para el diagnóstico un alto índice de sospecha, el reconocimiento de los factores de riesgo, la rápida evaluación de la sintomatología y eventuales estudios por imágenes. La presencia de una úlcera necrótica con escara negruzca (cutánea o mucosa) es la lesión característica de la mucormicosis y debe alertar, aunque en etapas iniciales de la infección puede no estar presente y los signos y síntomas suelen ser poco específicos.[1,2,7,8]

Se describe el caso de una niña con antecedentes de leucemia linfoblástica aguda (LLA) y diabetes *mellitus* (DM) inducida por corticoterapia, que presentó en la fase de inducción del tratamiento oncológico una infección por *Rhizopus* spp. en músculo deltoides, con compromiso óseo.

CASO CLÍNICO

Paciente de 8 años con antecedentes de LLA B común de riesgo intermedio y DM secundaria a corticoterapia; consultó por dolor en miembro superior derecho de 4 días de evolución, cercano al sitio de colocación del sensor de glucemia.

En la primera evaluación, presentaba examen físico normal y ecografía de piel y partes blandas sin hallazgos patológicos.

Por empeoramiento de la sintomatología, en las 48 horas posteriores volvió a consultar a la central de emergencias. Se constató hiperalgesia del miembro superior derecho y aumento del tamaño en la circunferencia (2 cm de diferencia). Se solicitó una nueva ecografía, donde se observó hallazgos compatibles con una inyección reciente; no se pudo descartar que correspondiera a una celulitis. Se realizó laboratorio: hemoglobina 10 g/dL, hematocrito 28 %, leucocitos 4787/mm³ con 12 % de neutrófilos, plaquetas 117 300/mm³, proteína C reactiva 0,2 mg/L, glucemia 213 mg/dl. Había recibido vincristina y daunorrubicina 7 días antes, y metotrexato intratecal 48 horas previas a la intervención. Cursaba el día 32 del tratamiento con meprednisona, encontrándose ya en descenso. Veinte días antes había presentado el debut diabético secundario a corticoterapia, con requerimiento de insulinoterapia, manteniendo glucemias inferiores a 150 mg/dL.

Por sospecha de infección de piel y partes blandas, se internó para diagnóstico etiológico y antibioticoterapia intravenosa con piperacilina/tazobactam, amikacina y vancomicina. Se realizó resonancia magnética de hombro derecho, que evidenció edema del tejido celular subcutáneo y muscular con compromiso del músculo deltoides e infraespinoso, compatible con proceso inflamatorio-infeccioso (*Figura 1*). Con dichos hallazgos y ante la falta de respuesta luego de 48 horas de tratamiento antibiótico intravenoso, se decidió realizar *toilette* quirúrgica con fasciotomía del miembro superior derecho y toma de muestras para cultivo. Ante el rescate de hongos filamentosos en el examen directo, se decidió realizar nueva *toilette* con resección parcial del músculo deltoides posterior e inició tratamiento antifúngico empírico.

Se realizaron múltiples intervenciones para desbridar el tejido afectado, incluida la resección parcial de la espina de la escápula derecha por compromiso óseo.

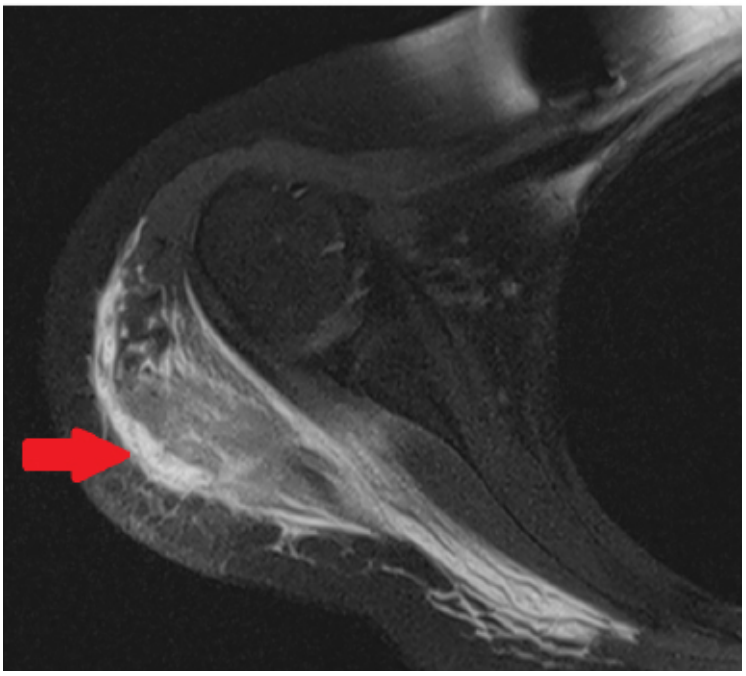
Con la tipificación del hongo *Rhizopus microsporus,* se adecuó esquema antimicrobiano con anfotericina B liposomal a 5 mg/kg/día. Se realizó fondo de ojo y tomografía de cuerpo completo para búsqueda de focos profundos, que fueron negativos. La paciente permaneció afebril en todo momento.

En cuanto al tratamiento quimioterápico, se postergó 3 semanas el inicio del protocolo IB (GATLA ALLIC pediátrico 2010) hasta estabilizar el cuadro infeccioso.

En relación con la DM, los valores de glucemia se normalizaron con el descenso de los corticoides y se suspendió la insulinoterapia.

Finalmente, la paciente fue dada de alta con internación domiciliaria, donde continuó recibiendo anfotericina B liposomal durante 6 meses. Por buena evolución se decidió rotar a posaconazol vía oral, que se suspendió luego de un año de tratamiento.

Figura 1. Resonancia magnética de hombro derecho en una adquisición axial en STIR donde se visualiza un aumento de intensidad del plano muscular (flecha) y tejido celular subcutáneo, sugerente de proceso inflamatorio-infeccioso



DISCUSIÓN

La mucormicosis es una de las enfermedades fúngicas invasivas menos prevalentes, pero con tasas de mortalidad más altas, causada por hongos del orden mucorales, como *Rhizopus* spp. y *Mucor* spp.[1-3,7,8] Es una enfermedad inusual en pediatría. Suele presentarse en pacientes con enfermedades hematológicas malignas, neutropenia profunda y prolongada, trasplante de precursores hematopoyéticos y de órganos sólidos, DM mal controlada, trauma, corticoterapia prolongada, uso de fármacos intravenosos, malnutrición, aciduria metabólica congénita, tratamiento o profilaxis antifúngica previa con azoles, enfermedad injerto versus huésped, lesiones penetrantes o grandes quemaduras, prematuridad.[1,2,7] Nuestra paciente tenía antecedentes de LLA y DM secundaria a corticoterapia.

La infección generalmente se produce por la inhalación de esporas o por inoculación directa en piel o mucosa dañada.[4,7] En nuestra paciente, la puerta de entrada podría haber sido el sitio de punción del sensor de glucemia, similar a un caso reportado con LLA asociado a venopunción.[4]

Los mucorales son agresivos y rápidamente angioinvasivos, producen trombosis vascular y necrosis tisular.[2,9] El daño endotelial secundario al tratamiento quimioterápico facilita su invasión y progresión. El momento de aparición de esta infección suele ser en etapas avanzadas del tratamiento quimioterápico, con una mediana de 9,8 meses desde el diagnóstico oncológico.[2,9] Sin embargo, en nuestra paciente la infección ocurrió durante la inducción, similar a un caso reportado donde la mucormicosis cutánea se diagnosticó 10 días después del diagnóstico de LLA.[4] Dada la rápida evolución de la infección, se debe mantener una conducta diagnóstico-terapéutica precoz e incisiva, y no esperar al empeoramiento de síntomas para actuar.

El diagnóstico de la mucormicosis se basa en la identificación de microorganismos mediante histopatología con confirmación por cultivo. Las pruebas moleculares, como la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), han cobrado cada vez más importancia y resultan fundamentales en los casos con cultivos negativos.[10] Un estudio del grupo de infecciones de la Asociación Italiana de Oncohematología Pediátrica (AIEOP)[2] identificó 15 casos de mucormicosis invasiva pediátrica con diagnóstico histológico, 8 casos presentaron cultivos positivos y 2 pacientes tuvieron PCR

positiva. El diagnóstico de nuestra paciente se realizó mediante examen directo microscópico del tejido, donde se observaron hongos filamentosos, y se confirmó mediante PCR.

Los estudios por imágenes aportan al diagnóstico de sospecha, son útiles para evaluar la extensión de la lesión a tejidos adyacentes, identificar trombos intravasculares, y evaluar la respuesta terapéutica.[10,11] En nuestra paciente, el edema evidenciado mediante resonancia magnética con la mala respuesta al tratamiento instaurado incentivó el desbridamiento quirúrgico.

Ante la sospecha diagnóstica, se recomienda desbridamiento quirúrgico de forma temprana, que debe repetirse según sea necesario.[10] Debe instaurarse terapia antifúngica de forma precoz y eliminar en lo posible los factores predisponentes.[1,2,4,8] El tratamiento de primera línea consiste en anfotericina B liposomal a altas dosis, 5 a 10 mg/kg/día (en los casos de afectación del sistema nervioso central).[10-13]

Los azoles, como posaconazol e isavuconazol, han mostrado eficacia en estudios no controlados, y se consideran alternativas válidas cuando la anfotericina B no es tolerada, o como tratamiento de continuación tras la fase inicial. Sin embargo, la evidencia actual no los posiciona como equivalentes en eficacia clínica a la anfotericina B liposomal en la terapia inicial. El uso de azoles debe ser individualizado.[10]

No hay evidencia suficiente que respalde el uso de terapia combinada antifúngica. Algunos datos limitados sugieren que las combinaciones de anfotericina B liposomal y posaconazol podrían ser efectivas. Sin embargo, la falta de evidencia sólida sobre toxicidad limita su recomendación más allá de casos en particular.[10,11]

El tiempo de tratamiento antifúngico no está estandarizado, se sugiere continuar con el tratamiento hasta controlar los factores predisponentes, la mejoría clínica, microbiológica e imagenológica.[10]

Nuestra paciente, ante la sospecha de infección fúngica, inició tratamiento con anfotericina B liposomal en combinación con desbridamiento quirúrgico en varias oportunidades, rotando a posaconazol vía oral con buena evolución clínica.

El diagnóstico y tratamiento de infecciones invasivas por mucorales sigue representando un desafío en pediatría. La variabilidad clínica inicial inespecífica puede llevar a un diagnóstico tardío. La sospecha de esta infección requiere una intervención urgente debido a su rápida progresión; el inicio tardío de la terapia se asocia con una mayor mortalidad. ■

REFERENCIAS

1. Pana ZD, Seidel D, Skiada A, Groll AH, Petrikkos G, Cornely OA, et al. Invasive mucormycosis in children: an epidemiologic study in European and non-European countries based on two registries. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):667.
2. Muggeo P, Calore E, Decembrino N, Frenos S, De Leonardis F, Colombini A, et al. Invasive mucormycosis in children with cancer: A retrospective study from the Infection Working Group of Italian Pediatric Hematology Oncology Association. *Mycoses.* 2019;62(2):165-70.
3. Rincón CCA, Silva-Ramos CR, Arancibia JA, Prada-Avella MC, Suárez A. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis in an acute lymphoblastic leukemia pediatric patient. Case report and review of literature. *Infez Med.* 2022;30(2):298-303.
4. Suo L, Dunn JJ. The Brief Case: Cutaneous Fungal Infection in a Pediatric Patient with Newly Diagnosed Acute Lymphocytic Leukemia. *J Clin Microbiol.* 2020;58(3):e00787.
5. Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012;54(Suppl 1):S23-34.
6. Otto WR, Pahud BA, Yin DE. Pediatric Mucormycosis: A 10-Year Systematic Review of Reported Cases and Review of the Literature. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8(4):342-50.
7. Cofré F, Villarroel M, Castellón L, Santolaya ME. Tratamiento exitoso de una mucormicosis rinocerebral persistente en un paciente pediátrico durante el debut de una leucemia aguda. *Rev Chilena Infectol* 2015;32(4):458-63.
8. Patel A, Kaur H, Xess I, Michael JS, Savio J, Rudramurthy S, et al. A multicentre observational study on the epidemiology, risk factors, management and outcomes of mucormycosis in India. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):944.e9-15.
9. Cesaro S, Tridello G, Castagnola E, Calore E, Carraro F, Mariotti I, et al. Retrospective study on the incidence and outcome of proven and probable invasive fungal infections in high-risk pediatric onco-hematological patients. *Eur J Haematol.* 2017;99(3):240-8.
10. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SC, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(12):e405-21.
11. Alqarihi A, Kontoyiannis DP, Ibrahim AS. Mucormycosis in 2023: an update on pathogenesis and management. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1254919.
12. Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl 3):5-26.
13. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikkos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* 2017;102(3):433-44.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510681

Musculoskeletal mucormycosis in a girl with acute lymphoblastic leukemia

Daisi Vicentin[1], *Eugenia Fernández Scotto*[1]

ABSTRACT

Mucormycosis is an aggressive fungal infection caused by fungi of the order Mucorales. Diagnosis is based on histopathological identification of microorganisms and culture confirmation. In case of suspicion, early surgical debridement and early antifungal therapy are recommended.

The diagnosis and treatment of these infections pose a significant challenge, especially in pediatrics. Initial nonspecific clinical variability leads to late diagnosis. Their suspicion requires urgent intervention due to their rapid progression; late initiation of therapy is associated with higher mortality.

We describe the case of a girl with acute lymphoblastic leukemia and steroid-induced diabetes who presented with a *Rhizopus* spp. infection in the deltoid muscle during the induction phase of oncologic treatment, with bone involvement.

Keywords: *mucormycosis; invasive fungal infections; leukemia; amphotericin B.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10681.eng

To cite: Vicentin D, Fernández Scotto E. Musculoskeletal mucormycosis in a girl with acute lymphoblastic leukemia. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510681.

[1] *Pediatric Clinic Service, Department of Pediatrics, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.*

Correspondence to *Daisi Vicentin: daisivicentin.pediatria@gmail.com*

Financing*: None.*

Conflict of interest*: None.*

Received*: 3-4-2025*
Accepted*: 5-10-2025*

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

INTRODUCTION

Mucormycosis is an aggressive fungal infection caused by fungi of the order Mucorales.[1-3] It is an angioinvasive and rapidly progressive infection. It is usually classified according to its clinical presentation: rhinosinusal (the most frequent, with or without the involvement of the palate, orbit, and/or brain), pulmonary, cutaneous, gastrointestinal, and disseminated (involvement of more than one anatomical site without contiguity). It causes infection in other locations in fewer than 5% of cases.[2-5]

Epidemiological data in pediatrics are limited; it is difficult to estimate its prevalence.[1,6]

Mucormycosis is always an emergency. It is an infectious disease that requires a rapid and timely interdisciplinary diagnostic and therapeutic approach, regardless of the predisposing factors. A high index of suspicion and the recognition of risk factors are essential for diagnosis, rapid evaluation of symptoms, and eventual imaging studies. The presence of a necrotic ulcer with a blackish eschar (cutaneous or mucosal) is the characteristic lesion of mucormycosis and should be a red flag; however, in the early stages of infection, it may not be present, and the signs and symptoms are usually nonspecific.[1,2,7,8]

We describe the case of a girl with a history of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and diabetes mellitus (DM) induced by steroids who presented with a *Rhizopus* spp. infection in the deltoid muscle during the induction phase of oncologic treatment, with bone involvement.

CLINICAL CASE

An 8-year-old patient with a history of intermediate-risk ALL common type B and DM secondary to steroids presented with pain in the right upper limb after 4 days of evolution, close to the site of placement of the blood glucose sensor.

In the initial evaluation, she presented with a normal physical examination and a skin and soft tissue ultrasound, with no pathological findings.

Due to worsening symptoms, in the following 48 hours, she returned to the emergency department. Hyperalgesia of the right upper limb and an increase in circumference (2 cm difference) were observed. A new ultrasound was requested, and findings compatible with a recent injection were observed; however, we could not rule out the possibility that these corresponded to cellulitis. Laboratory tests were performed: hemoglobin 10 g/dL, hematocrit 28%, white blood cells 4,787/mm³ with 12% neutrophils, platelets 117,300/mm³, C-reactive protein 0.2 mg/L, blood glucose 213 mg/dl. She had received vincristine and daunorubicin 7 days before and intrathecal methotrexate 48 hours before surgery. She was on day 32 of treatment with meprednisone, which was already been tapered. Twenty days earlier, she had presented her diabetic debut secondary to steroids, requiring insulin therapy and maintaining blood glucose levels below 150 mg/dL.

Due to suspicion of skin and soft tissue infection, she was admitted for etiological diagnosis and intravenous antibiotic therapy with piperacillin/ tazobactam, amikacin, and vancomycin. MRI of the right shoulder revealed edema of the subcutaneous and muscular cellular tissue, with involvement of the deltoid and infraspinatus muscles, consistent with an inflammatory or infectious process (*Figure 1*). With these findings, and in the absence of response, after 48 hours of intravenous antibiotic treatment, we decided to perform surgical toilette with fasciotomy of the right upper limb and take samples for culture. Given the identification of filamentous fungi on direct examination, we performed a new toilette with partial resection of the posterior deltoid muscle, and empirical antifungal treatment was started.

Multiple interventions were performed to debride the affected tissue, including partial resection of the right scapula spine due to bone involvement.

Following the typification of the fungus *Rhizopus microsporus*, an antimicrobial regimen with liposomal amphotericin B at a dose of 5 mg/kg/day was established. An eye fundus and whole-body CT scan were performed to search for deep *foci*, which were negative. The patient remained afebrile throughout.

Regarding chemotherapy treatment, the start of protocol IB (pediatric ALLIC GATLA 2010) was postponed for three weeks until the infection was stabilized.

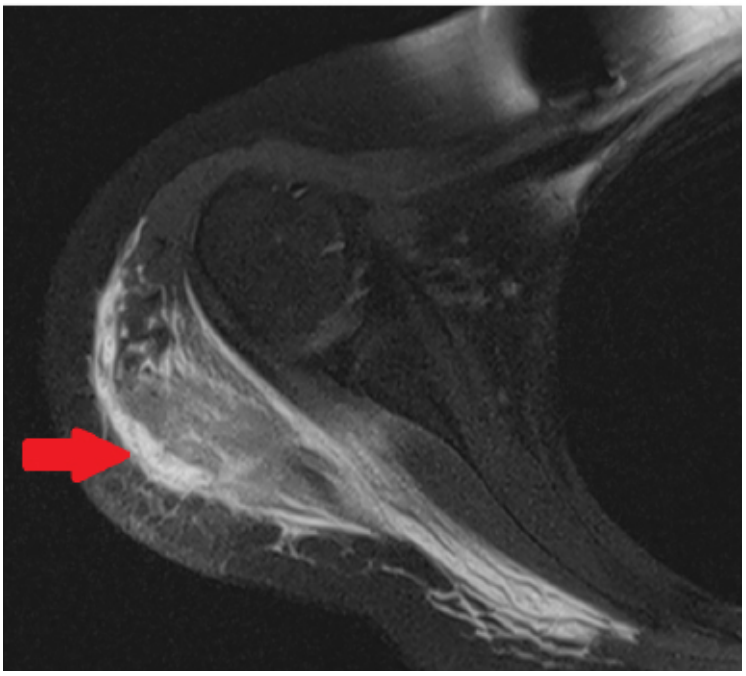
Regarding DM, glycemia values normalized with the decrease in steroids, and insulin therapy was suspended.

Finally, the patient was discharged home, where she continued to receive liposomal amphotericin B for 6 months. Due to good evolution, we decided to rotate to oral posaconazole, which was discontinued after one year of treatment.

DISCUSSION

Mucormycosis is one of the less prevalent

Figure 1. MRI of the right shoulder in an axial acquisition in STIR showing an increase in intensity of the muscular plane (arrow) and subcutaneous cellular tissue, consistent with an inflammatory-infectious process



invasive fungal diseases, but it has higher mortality rates, caused by fungi of the order Mucorales, such as *Rhizopus* spp. and *Mucor* spp.[1-3,7,8] It is an unusual disease in pediatrics. It usually occurs in patients with hematologic malignancies, profound and prolonged neutropenia, hematopoietic precursor and solid organ transplantation, poorly controlled DM, trauma, prolonged corticotherapy, intravenous drug use, malnutrition, congenital metabolic aciduria, previous antifungal treatment or prophylaxis with azoles, graft versus host disease, penetrating injuries or major burns, prematurity.[1,2,7] Our patient had a history of ALL and DM secondary to steroids.

Infection typically occurs through the inhalation of spores or by direct inoculation of damaged skin or mucous membranes.[4,7] In our patient, the door of entry could have been the puncture site of the blood glucose sensor, similar to a reported case with venipuncture-associated ALL.[4]

Mucorales are aggressive and rapidly angioinvasive, causing vascular thrombosis and tissue necrosis.[2,9] Endothelial damage secondary to chemotherapy treatment facilitates the invasion and progression of tumors. The time of onset of this infection typically occurs in the advanced stages of chemotherapy treatment, with a median of 9.8 months from the oncologic diagnosis.[2,9] However, in our patient, the infection occurred during induction, similar to a reported case where cutaneous mucormycosis was diagnosed 10 days after the diagnosis of ALL.[4] Given the rapid evolution of the infection, an early and incisive diagnostic-therapeutic approach should be maintained, rather than waiting for symptoms to worsen before taking action.

The diagnosis of mucormycosis is based on the identification of microorganisms by histopathology with culture confirmation. Molecular tests, such as the polymerase chain reaction (PCR) test, have become increasingly important and are essential in cases where cultures are negative.[10] A study by the infection group of the Italian Association of Pediatric Oncology-Hematology (AIEOP)[2] identified 15 cases of pediatric invasive mucormycosis with histological diagnosis; 8 cases had positive cultures, and two patients had PCR-confirmed positive results. The diagnosis of our patient was made through direct microscopic examination of the tissue, where filamentous fungi were observed and confirmed by polymerase chain reaction (PCR).

Imaging studies contribute to the diagnosis and evaluation of the lesion's extension to

adjacent tissues, identify intravascular thrombi, and assess the therapeutic response.[10,11] In our patient, the edema, as evidenced by magnetic resonance imaging, and the poor response to established treatment, led to the recommendation of surgical debridement.

Upon diagnostic suspicion, early surgical debridement is recommended and should be repeated as necessary.[10]

Antifungal therapy should be initiated promptly, and predisposing factors should be eliminated as much as possible.[1,2,4,8] First-line treatment consists of liposomal amphotericin B at high doses, 5 to 10 mg/kg/day (in cases of central nervous system involvement).[10-13]

Azoles, such as posaconazole and isavuconazole, have shown efficacy in uncontrolled studies and are considered valid alternatives when amphotericin B is not tolerated or as continuation therapy after the initial phase. However, current evidence does not position them as equivalent to liposomal amphotericin B in clinical efficacy for initial treatment. The use of azoles should be individualized.[10]

There is insufficient evidence to support the use of antifungal combination therapy. Some limited data suggest that combinations of liposomal amphotericin B and posaconazole may be effective. However, the lack of strong evidence on toxicity limits their recommendation beyond individual cases.[10,11]

The duration of antifungal treatment is not standardized; it is recommended to continue treatment until the predisposing factors and clinical, microbiological, and imaging improvements are controlled.[10]

Our patient, given the suspicion of fungal infection, started treatment with liposomal amphotericin B in combination with surgical debridement on several occasions, rotating to oral posaconazole with good clinical evolution.

The diagnosis and treatment of invasive mucorales infections remain a challenge in pediatrics. Initial nonspecific clinical variability may lead to a late diagnosis. Suspicion of this infection requires urgent intervention because of its rapid progression; late initiation of therapy is associated with increased mortality. ■

REFERENCES

1. Pana ZD, Seidel D, Skiada A, Groll AH, Petrikkos G, Cornely OA, et al. Invasive mucormycosis in children: an epidemiologic study in European and non-European countries based on two registries. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):667.
2. Muggeo P, Calore E, Decembrino N, Frenos S, De Leonardis F, Colombini A, et al. Invasive mucormycosis in children with cancer: A retrospective study from the Infection Working Group of Italian Pediatric Hematology Oncology Association. *Mycoses.* 2019;62(2):165-70.
3. Rincón CCA, Silva-Ramos CR, Arancibia JA, Prada-Avella MC, Suárez A. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis in an acute lymphoblastic leukemia pediatric patient. Case report and review of literature. *Infez Med.* 2022;30(2):298-303.
4. Suo L, Dunn JJ. The Brief Case: Cutaneous Fungal Infection in a Pediatric Patient with Newly Diagnosed Acute Lymphocytic Leukemia. *J Clin Microbiol.* 2020;58(3):e00787.
5. Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012;54(Suppl 1):S23-34.
6. Otto WR, Pahud BA, Yin DE. Pediatric Mucormycosis: A 10-Year Systematic Review of Reported Cases and Review of the Literature. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8(4):342-50.
7. Cofré F, Villarroel M, Castellón L, Santolaya ME. Tratamiento exitoso de una mucormicosis rinocerebral persistente en un paciente pediátrico durante el debut de una leucemia aguda. *Rev Chilena Infectol* 2015;32(4):458-63.
8. Patel A, Kaur H, Xess I, Michael JS, Savio J, Rudramurthy S, et al. A multicentre observational study on the epidemiology, risk factors, management and outcomes of mucormycosis in India. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):944.e9-15.
9. Cesaro S, Tridello G, Castagnola E, Calore E, Carraro F, Mariotti I, et al. Retrospective study on the incidence and outcome of proven and probable invasive fungal infections in high-risk pediatric onco-hematological patients. *Eur J Haematol.* 2017;99(3):240-8.
10. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SC, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(12):e405-21.
11. Alqarihi A, Kontoyiannis DP, Ibrahim AS. Mucormycosis in 2023: an update on pathogenesis and management. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1254919.
12. Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl 3):5-26.
13. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikkos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* 2017;102(3):433-44.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510758

Estableciendo estándares en Evaluación Clínica Objetiva Estructurada (ECOE) de graduación en medicina: comparación de los métodos de grupo límite y Hofstee

Marcelo R. García Diéguez[1], *Marta P. del Valle*[1], *Alejandro G. Cragno*[1]

RESUMEN

Introducción. Establecer el punto de corte en exámenes clínicos objetivos estructurados (ECOE) es un aspecto controvertido de la evaluación. En contextos de recursos limitados, el método Hofstee requiere tareas adicionales de otros docentes fuera del momento del examen, mientras que el método de grupo límite se aplica durante la evaluación, lo que permite un uso más eficiente del tiempo y los recursos.

Objetivo. Comparar la confiabilidad de los métodos de grupo límite y Hofstee aplicados en un ECOE de graduación en una universidad pública argentina, aportando evidencia local a un debate de relevancia internacional.

Población y métodos. Estudio transversal sobre 56 estudiantes en un ECOE de 12 estaciones. Se aplicaron dos métodos de fijación de estándares: grupo límite (mediante observadores durante el examen) y Hofstee (consulta electrónica a jueces expertos). Se compararon los puntos de corte, porcentaje de desaprobación y fiabilidad (coeficiente phi λ) mediante teoría de la generalizabilidad.

Resultados. El puntaje promedio fue 66,1 (DE 4,7). El método de grupo límite arrojó un punto de corte de 54 (global) con fiabilidad 0,89 y ningún desaprobado. El método Hofstee definió puntos de corte de 60,7 (global), con 3 y 1 estudiantes desaprobados respectivamente, y fiabilidad 0,68 y 0,82.

Conclusiones. Ambos métodos presentan una fiabilidad adecuada; no obstante, difieren en sus consecuencias prácticas, ya que el método de grupo límite resultó más benévolo al generar un mayor número de estudiantes aprobados.

Palabras clave: *competencia profesional; competencia clínica; evaluación educacional; estudiantes de medicina; educación de pregrado en medicina.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10758
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10758.eng

Cómo citar: García Diéguez MR, del Valle MP, Cragno AG. Estableciendo estándares en Evaluación Clínica Objetiva Estructurada (ECOE) de graduación en medicina: comparación de los métodos de grupo límite y Hofstee. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510758.

[1] *Centro de Estudios en Educación de Profesionales de la Salud (CEEProS), Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina.*

Correspondencia para *Marcelo R. García Diéguez: mgdieguez@uns.edu.ar*

Financiamiento*: Ninguno.*

Conflicto de intereses*: Ninguno que declarar.*

Recibido*: 26-5-2025*
Aceptado*: 3-7-2025*

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

INTRODUCCIÓN

La evaluación de competencias clínicas en medicina ha evolucionado significativamente en las últimas décadas, consolidando al examen clínico objetivo estructurado (ECOE, u OSCE por sus siglas en inglés) como una estrategia confiable y válida para evaluar el desempeño de los estudiantes.[1] A través de estaciones clínicas estandarizadas que reproducen situaciones habituales de la práctica médica, el ECOE permite evaluar habilidades como el examen físico, la comunicación o el razonamiento clínico mediante observación directa y listas de cotejo estructuradas,[2] superando así limitaciones de evaluaciones tradicionales más subjetivas.[3]

Un aspecto central en su implementación es la determinación del punto de corte, es decir, el umbral que establece si un estudiante alcanza el nivel mínimo aceptable de competencia. Los métodos para fijarlo se clasifican en tres tipos: normativos (basados en el grupo), empíricos o centrados en el examinado (como el método de grupo límite), y de compromiso, juicio o consenso (como Hofstee, combinando criterios empíricos y normativos).[4,5]

El método Hofstee requiere tareas adicionales y planificación previa o posterior al examen,[6] mientras que el de grupo límite puede aplicarse en simultáneo con la administración del ECOE, lo que favorece la eficiencia en contextos con recursos humanos limitados, como aquellos donde predominan docentes con dedicación parcial y multiempleo.[7] A pesar de resultados psicométricos dispares, ambos métodos han demostrado utilidad para decisiones de alto impacto como la acreditación o graduación.[8]

Este estudio busca comparar la confiabilidad y las implicancias prácticas de los métodos de grupo límite y Hofstee en un ECOE de graduación en una universidad pública argentina, aportando evidencia local a un debate internacional.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal con 56 estudiantes de Medicina en su último año. El ECOE, utilizado como examen final integrador, incluyó 12 estaciones clínicas distribuidas en cuatro circuitos y dos turnos. Cada estación tenía un puntaje máximo de 100, utilizando listas de cotejo dicotómicas. El puntaje final fue el promedio de todas las estaciones, aplicándose un sistema de compensación total entre estaciones y dimensiones.

Se aplicaron dos métodos de determinación de puntos de corte: grupo límite y Hofstee. En el método de grupo límite, 48 docentes observaron el desempeño y asignaron, además de completar la lista de cotejo, una calificación global, clasificando a los estudiantes como sobresalientes, satisfactorios, límites ("*borderline*") o insatisfactorios. La media de las puntuaciones de los puntajes límites determinó el punto de corte por estación; su promedio estableció el estándar global.

Para el método Hofstee, 17 jueces completaron una encuesta electrónica con cuatro preguntas clave: porcentajes mínimo y máximo aceptables esperado de aprobados, y puntuaciones mínima y máxima para aprobar. Se construyó un gráfico de intersección entre la curva de distribución de puntuaciones del estudiante y los parámetros establecidos por los jueces, definiendo el punto de corte por estación; y global, por la suma de aquellos.

Se utilizó la teoría de la generalizabilidad ("*G-Theory*") para estimar la fiabilidad del examen y la consistencia de los puntos de corte. Primero, se realizó un estudio de generalizabilidad con diseño estudiante × estación (SdC/St), equivalente al alfa de Cronbach como estimación de la consistencia relativa de las puntuaciones de los estudiantes a lo largo de las estaciones. Luego, se calculó el coeficiente phi lambda [φ(λ)] para cada método, que estima la fiabilidad de las decisiones de aprobación, usando el *software* EduG. Método, que estima la proporción de varianza sistemática en las decisiones de aprobación/desaprobación atribuible al desempeño verdadero del estudiante, en lugar de al error de medición.[9] Se compararon los puntos de corte resultantes de cada método, así como el porcentaje de estudiantes reprobados y los valores del coeficiente[φ(λ)].

El ECOE analizado es obligatorio para graduarse. Previamente, se usaba un sistema basado en criterio. El Comité de Evaluación de la Carrera y el Comité de Examen Final de Carrera autorizaron la implementación de ambos métodos con la condición de que se adoptara como punto de corte el más benévolo para los estudiantes. Esta decisión fue informada a los estudiantes, garantizando que el estudio no tendría consecuencias negativas.

Este trabajo se desarrolló siguiendo las recomendaciones metodológicas de Patricio y col. para comunicar investigaciones sobre ECOE, asegurando una descripción clara y transparente.[2]

RESULTADOS

La puntuación promedio fue de 66,1 (DE = 4,7; rango: 56,4-77,5). El análisis por estaciones se presenta en la *Figura 1*, donde se puede observar la distribución de las puntuaciones individuales para cada estación.

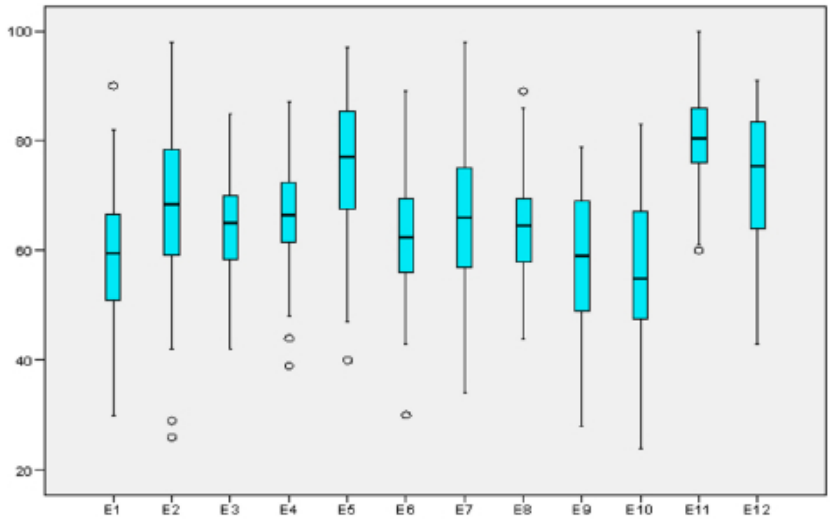
El método Hofstee definió puntos de corte de 60,7 (global) y 57,6 (por estación), con fiabilidad [φ(λ)] de 0,68 y 0,82, respectivamente. El grupo límite definió un punto de corte global de 54, con fiabilidad 0,89 y ningún desaprobado. No se estimó punto de corte por estación debido a la falta de suficientes observaciones límite en todas las estaciones.

El estudio de generalizabilidad mostró consistencia interna adecuada. En el análisis por facetas (circuito y turno), no se observaron diferencias significativas en ninguno de los dos.

En relación con la confiabilidad del instrumento, el estudio de generalizabilidad (*G Study*), basado en el diseño de medición estudiante × estación (SdC/St), arrojó un coeficiente G relativo –equivalente al alfa de Cronbach– que indica un nivel adecuado de consistencia interna de la evaluación en su conjunto. Para el análisis centrado en las decisiones de aprobación o desaprobación, se calculó el coeficiente phi lambda [φ(λ)], lo que permitió estimar la fiabilidad de las decisiones referidas a un criterio (*criterion-referenced*). Este coeficiente fue particularmente útil para comparar la consistencia de los puntos de corte obtenidos mediante los métodos grupo límite y Hofstee. El método de grupo límite presentó el valor más alto de fiabilidad decisional ([φ(λ)] = 0,89), lo que indica una alta consistencia en la clasificación de los estudiantes respecto al punto de corte. En comparación, el método Hofstee con puntuación global mostró una fiabilidad menor ([φ(λ)] = 0,68), mientras que el Hofstee por estación alcanzó un valor intermedio ([φ(λ)] = 0,82).

Durante la administración del examen, se identificaron 98 estaciones-estudiante (combinaciones de estudiante y estación) con desempeño clasificado como límite, lo que permitió establecer los puntos de corte específicos por estación con base en ese subgrupo. Los resultados comparativos entre ambos métodos de establecimiento de estándar, incluidos los valores de corte y los porcentajes de desaprobación asociados, se resumen en la *Tabla 1*.

FIGURA 1. Resumen de los resultados por estación



E: estación.

TABLA 1. Resumen comparativo del punto de corte para cada uno de los métodos

	Método Grupo límite	Hofstee puntuación global	Hofstee por estación
Puntaje de corte (máx. 100)	54	60,7	57,6
Cantidad de estudiantes reprobados (n = 56)	0	3	1
Coeficiente φ(λ)	0,89	0,68	0,82

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que tanto el método de grupo límite como el de Hofstee arrojaron puntos de corte con alta confiabilidad (0,89 y 0,82 respectivamente), lo que se alinea con otros estudios que emplearon la teoría de la generalizabilidad para evaluar la estabilidad de las decisiones de aprobación en ECOE.[8,10] En particular, el método de grupo límite demostró una mayor estabilidad en la clasificación de los estudiantes, reflejada en un coeficiente [φ(λ)] más alto, lo que indica decisiones más fiables al determinar la competencia clínica mínima esperada.

La comparación entre métodos muestra diferencias relevantes en términos de impacto educativo. El método de grupo límite, en línea con estudios previos,[11,12] tendió a generar puntos de corte más indulgentes: en este estudio, ningún estudiante fue desaprobado por este método. En contraste, el método de Hofstee resultó en uno o tres desaprobados según se aplicara a cada estación o a la puntuación global. Este hallazgo refleja lo informado por Cusimano y Rothman (2003), quienes señalaron que los métodos de compromiso, si bien pueden mejorar la percepción de justicia, pueden producir decisiones más exigentes.[13] En ninguno de los dos casos se tuvo en cuenta la corrección por el error de medida que seguramente incrementaría el número de desaprobados, pero no afectaría las diferencias observadas entre los métodos.

Algunos métodos como el Ansoff o Ebel requieren tareas preparatorias previas al examen. El método Hofstee permite una aplicación asincrónica, como fue realizado en este estudio mediante encuestas electrónicas, lo que podría facilitar su implementación en contextos distribuidos o virtuales, pero requiere un esfuerzo extra de docentes, idealmente diferentes de los evaluadores de las estaciones, lo que incrementa las necesidades logísticas y de recursos. A diferencia de esos otros métodos, el método de grupo límite tiene la ventaja operativa de realizarse simultáneamente con la evaluación, sin necesidad de convocatorias adicionales. Esta característica lo hace particularmente eficiente en contextos donde los docentes tienen dedicaciones parciales y la disponibilidad para tareas extracurriculares es limitada.[14,15]

El método de grupo límite, además, introduce un aspecto como es la impresión global del evaluador sin perder las ventajas de la lista de cotejo, ya que se combinan ambos métodos, uno para el puntaje y el otro para establecer el punto de corte. Varios estudios en la literatura han rescatado el valor de estas observaciones, ya que, si bien las listas de cotejo ofrecen una estructura detallada y objetiva, enfocándose en la observación de acciones específicas realizadas por el estudiante, las escalas globales permiten a los evaluadores emitir un juicio holístico sobre el desempeño del estudiante, considerando aspectos más amplios de competencia clínica. Algunos estudios indicaron una correlación significativa entre ambos métodos.[16] Sin embargo, el uso de escalas globales puede estar influenciado por la impresión general del evaluador, lo que podría introducir sesgos subjetivos en la evaluación.[17]

Estudios previos han mostrado que los métodos de compromiso como Hofstee pueden mejorar la percepción de justicia por parte de los estudiantes y reducir el sesgo individual de los evaluadores.[13] No obstante, también pueden implicar decisiones más estrictas que afecten la trayectoria académica de los estudiantes, por lo que su elección debe ser cuidadosa.[18]

Si bien algunos autores han planteado limitaciones del método de grupo límite en cohortes pequeñas, estudios recientes han demostrado que este puede ser confiable incluso en contextos con menos de 50 estudiantes, siempre que exista una adecuada dispersión del rendimiento y se utilicen escalas de calificación bien diseñadas.[19] En nuestro estudio, la fiabilidad alcanzada (índice G = 0,89 para el método de grupo límite) respalda esta observación y refuerza la aplicabilidad del método en contextos como el nuestro. Por otro lado, nuestro contexto de recursos limitados refuerza la necesidad de considerar la relación entre la viabilidad y la robustez de las decisiones. En línea con lo discutido por Cole y Dupre, en este marco, métodos como el de grupo límite, que aprovechan la interacción directa entre jueces y estudiantes sin requerir instancias adicionales, resultan particularmente valiosos por su bajo costo y capacidad de adaptación al entorno local.[20]

Un método utilizado extendidamente en las instituciones universitarias es un punto de corte absoluto tomando un porcentaje del puntaje máximo esperado o un porcentaje del mejor puntaje obtenido en ese examen.[21,22] Esta práctica presenta limitaciones, ya que, en general, produce puntos de corte más estrictos cuya confiablidad no podemos establecer, y fundamentalmente no considera la dificultad

del examen ni el desempeño global del grupo.[15] Nuestros hallazgos respaldan el uso de métodos basados en el desempeño observado para definir estándares más contextualmente adecuados.

Una limitación de este trabajo es el tamaño muestral relativamente pequeño, aunque consistente con otros estudios en contextos similares. Además, no se exploró la percepción de los estudiantes o docentes sobre los métodos utilizados, lo cual podría abordarse en estudios futuros.

Además, la literatura reciente ha problematizado el uso de estándares únicamente compensatorios en los ECOE como los utilizados en nuestra investigación, señalando que, en ausencia de criterios adicionales como el mínimo de estaciones aprobadas ("*conjunctive standards*"), algunos estudiantes podrían aprobar un examen global sin haber demostrado competencia en dominios clave.[23] En este sentido, la decisión de no incluir un criterio adicional de este tipo en nuestro examen podría haber favorecido una interpretación más laxa de la competencia global, pero también refleja un enfoque centrado en el rendimiento agregado, lo cual es coherente con los fundamentos del método de grupo límite.

CONCLUSIONES

Ambos métodos mostraron niveles aceptables de fiabilidad para establecer puntos de corte en un ECOE de graduación. Sin embargo, se observaron diferencias relevantes en su impacto práctico: el método de grupo límite ofreció mayor consistencia en la clasificación de los estudiantes y fue más benévolo en términos de número de aprobados que el método Hofstee. ■

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a María Gabriela Serralunga por su contribución en el análisis psicométrico; al Prof. Carlos Brailovsky (†) por su impulso a la implementación de prácticas de evaluación válidas en nuestra universidad; y al equipo docente, estudiantes y al Centro de Estudios en Educación de Profesionales de la Salud por su apoyo, así como al Centro de Estudios en Educación de Profesionales de la Salud por su aporte logístico y académico.

REFERENCIAS

1. Khan KZ, Ramachandran S, Gaunt K, Pushkar P. The Objective Structured Clinical Examination (OSCE): AMEE Guide No. 81. Part I: An historical and theoretical perspective. *Med Teach*. 2013;35(9):e1437-46.
2. Patrício M, Julião M, Fareleira F, Young M, Norman G, Vaz Carneiro A. A comprehensive checklist for reporting the use of OSCEs. *Med Teach.* 2009;31(2):112-24.
3. Vincent SC, Arulappan J, Amirtharaj A, Matua GA, Al Hashmi I. Objective structured clinical examination vs traditional clinical examination to evaluate students' clinical competence: A systematic review of nursing faculty and students' perceptions and experiences. *Nurse Educ Today*. 2022;108:105170.
4. McKinley DW, Norcini JJ. How to set standards on performance-based examinations: AMEE Guide No. 85. *Med Teach*. 2014;36(2):97-110.
5. Ben-David MF. AMEE Guide No. 18: Standard setting in student assessment. *Med Teach.* 2000;22(2):120-30.
6. Jalili M, Hejri SM, Norcini JJ. Comparison of two methods of standard setting: the performance of the three-level Angoff method. *Med Educ.* 2011;45(12):1199-208.
7. Chaz Sardi MC, Martinez CK, Mirofsky MA, Lopez FJ, Garzaniti R, Gubilei ES, et al. Multiempleo en salud en provincia de Buenos Aires: estudio transversal de profesiones afectadas al cuidado de pacientes con COVID-19. *Rev Argent Salud Pública*. 2023;15:e89.
8. Kramer A, Muijtjens A, Jansen K, Dusman H, Tan L, van der Vleuten C. Comparison of a rational and an empirical standard setting procedure for an OSCE. *Med Educ.* 2003;37(2):132-9.
9. Gempp R. Coeficiente Phi(Lambda) y la fiabilidad de las decisiones sobre selección de personal. *Rev Psicol (Santiago)*. 2014;23(1):12-20.
10. Brennan RL, Kane MT. An index of dependability for mastery tests. *J Educ Meas*. 1977;14(3):277-89.
11. Shulruf B, Turner R, Poole P, Wilkinson T. The Objective Borderline method (OBM): a probability-based model for setting up an objective pass/fail cut-off score in medical programme assessments. *Adv Health Sci Educ Theory Pract*. 2013;18(2):231-44.
12. Boursicot KAM, Roberts TE, Pell G. Using borderline methods to compare passing standards for OSCEs at graduation across three medical schools. *Med Educ*. 2007;41(11):1024-31.
13. Cusimano MD, Rothman AI. The Effect of Incorporating Normative Data into a Criterion-Referenced Standard Setting in Medical Education. *Acad Med.* 2003;78(10 Suppl):S88-90.
14. Malau-Aduli BS, Teague PA, D'Souza K, Heal C, Turner R, Garne DL, et al. A collaborative comparison of objective structured clinical examination (OSCE) standard setting methods at Australian medical schools. *Med Teach.* 2017;39(12):1261-7.
15. Kaufman DM. Applying educational theory in practice. *BMJ*. 2003;326(7382):213-6.
16. Ilgen JS, Ma IWY, Hatala R, Cook DA. A systematic review of validity evidence for checklists versus global rating scales in simulation-based assessment. *Med Educ*. 2015;49(2):161-73.
17. del Valle M. Desarrollo de un cuestionario de indagación del proceso cognitivo de los docentes de medicina en la evaluación basada en observaciones [Tesis de Doctorado]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2023. [Consulta: 10 de mayo de 2025]. Disponible en: https://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20240618145036/tesis-valle-marta.pdf
18. Kamal D, Sallam M, Gouda E, Fouad S. Is There a "Best" Method for Standard Setting in OSCE Exams? Comparison between Four Methods (A Cross-Sectional Descriptive Study). *J Med Educ.* 2020;19(1):e106600.
19. Homer M, Fuller R, Hallam J, Pell G. Setting defensible standards in small cohort OSCEs: Understanding better

when borderline regression can 'work.' *Med Teach.* 2020;42(3):306-15.
20. Cole G, Dupre J. Constraints on reducing the costs of high-stakes OSCEs. *Med Teach.* 2016;38(11):1182.
21. Pitarque R. ECOE: Teoría y experiencia práctica: evaluación de competencias clínicas en la Facultad de Ciencias de la Salud, UNICEN. Olavarría: UNICEN; 2019.
22. Di Lalla S, Manjarin M, Torres F, Ossorio MF, Wainztein R, Ferrero F. Empleo del examen clínico objetivo estructurado (ECOE) en diversos niveles de educación de la pediatría. *Rev Fac Cienc Med Cordoba*. 2014;71(2):94-7.
23. Homer M, Russell J. Conjunctive standards in OSCEs: The why and the how of number of stations passed criteria. *Med Teach*. 2021;43(4):448-55.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510758

Examinations (OSCEs) for Medical School Graduation: A Comparison of the borderline and Hofstee methods

Marcelo R. García Diéguez[1], *Marta P. del Valle*[1], *Alejandro G. Cragno*[1]

ABSTRACT

Introduction. Setting the cut-off point in objective structured clinical examinations (OSCEs) is a controversial aspect of assessment. In resource-limited settings, the Hofstee method requires additional tasks from other teachers outside the examination time. In contrast, the borderline group method is applied during the assessment, allowing for a more efficient use of time and resources.

Objective. To compare the reliability of the borderline group and Hofstee methods applied in a graduation OSCE at an Argentine public university, providing local evidence to an internationally relevant debate.

Population and methods. Cross-sectional study of 56 students in a 12-station OSCE. Two standard-setting methods were applied: borderline group (using observers during the exam) and Hofstee (electronic consultation with expert judges). Cut-off points, failure rates, and reliability (phi coefficient λ) were compared using generalizability theory.

Results. The average score was 66.1 (SD 4.7). The cut-off point using the borderline group method was 54 (overall) with a reliability of 0.89 and no failures. The Hofstee method defined cut-off points of 60.7 (overall), with 3 and 1 students failing, respectively, and reliability of 0.68 and 0.82.

Conclusions. Both methods show adequate reliability; however, they differ in their practical consequences, as the borderline group method was more lenient, generating a higher number of passing students.

Keywords: *professional competence; clinical competence; educational assessment; medical students; undergraduate medical education.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10758.eng

To cite: García Diéguez MR, del Valle MP, Cragno AG. Examinations (OSCEs) for Medical School Graduation: A Comparison of the borderline and Hofstee methods. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510758.

[1] *Center for Studies in Health Professional Education (CEEProS), Department of Health Sciences, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina.*

Correspondence to *Marcelo R. García Diéguez: mgdieguez@uns.edu.ar*

Funding*: None.*

Conflict of interest*: None.*

Received*: 5-26-2025*
Accepted*: 7-3-2025*

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

INTRODUCTION

The assessment of clinical competencies in medicine has evolved significantly in recent decades, consolidating the objective structured clinical examination (OSCE) as a reliable and valid strategy for evaluating student performance.[1] Through standardized clinical stations that reproduce everyday situations in medical practice, the OSCE allows for the assessment of skills such as physical examination, communication, and clinical reasoning through direct observation and structured checklists,[2] thus overcoming the limitations of more subjective traditional assessments.[3]

A central aspect of its implementation is the determination of the cut-off point, i.e., the threshold that establishes whether a student has reached the minimum acceptable level of competence. The methods for setting this threshold are classified into three types: normative (group-based), empirical or examinee-centered (such as the borderline group –BGM–), and compromise, judgment, or consensus (such as Hofstee, combining empirical and normative criteria).[4,5]

The Hofstee method requires additional tasks and planning before or after the exam.[6] In contrast, the BGM can be applied simultaneously with the OSCE, which promotes efficiency in contexts with limited human resources, such as those where part-time and multi-employed teachers predominate.[7] Despite mixed psychometric results, both methods have proven helpful for high-impact decisions such as accreditation or graduation.[8]

This study seeks to compare the reliability and practical implications of the BGM and Hofstee methods in a graduation OSCE at an Argentine public university, providing local evidence to an international debate.

POPULATION AND METHODS

A cross-sectional study was conducted with 56 medical students in their final year. The OSCE, used as a final comprehensive exam, included 12 clinical stations distributed across four circuits and two shifts. Each station had a maximum score of 100, using dichotomous checklists. The final score was the average of all stations, applying a system of total compensation between stations and dimensions.

We used two methods to determine cut-off points: BGM and Hofstee. In the 48 teachers observed the performance and, in addition to completing the checklist, assigned an overall grade, classifying students as outstanding, satisfactory, borderline, or unsatisfactory. The average of the borderline scores determined the cut-off point for each term; their average established the overall standard.

For the Hofstee method, 17 judges completed an electronic survey with four key questions: minimum and maximum acceptable percentages of passes, and minimum and maximum scores for passing. A graph was constructed showing the intersection between the student score distribution curve and the parameters established by the judges, defining the cut-off point for each station and the overall cut-off point as the sum of these.

The generalizability theory ("G-Theory") was used to estimate the reliability of the exam and the consistency of the cut-off points. First, a generalizability study was conducted with a student × station (SdC/St) design, equivalent to Cronbach's alpha as an estimate of the relative consistency of student scores across stations. Then, the phi lambda coefficient [φ(λ)] was calculated for each method, which estimates the reliability of pass decisions, using the EduG. Method software, which estimates the proportion of systematic variance in pass/fail decisions attributable to actual student performance rather than measurement error.[9] The resulting cut-off points for each method were compared, as well as the percentage of students who failed and the values of the coefficient [φ(λ)].

The OSCE is mandatory for graduation. Previously, a criteria-based system was used. The Career Evaluation Committee and the Final Career Examination Committee authorized the implementation of both methods on the condition that the most lenient cut-off point for students be adopted. This decision was communicated to students, ensuring that the study would have no negative consequences.

This work was carried out following the methodological recommendations of Patricio et al. for communicating research on OSCE, ensuring a clear and transparent description.[2]

RESULTS

The average score was 66.1 (SD = 4.7; range: 56.4-77.5). The analysis by station is presented in *Figure 1*, where the distribution of individual scores for each station can be observed.

The Hofstee method defined cut-off points of 60.7 (overall) and 57.6 (by season), with reliability [φ(λ)] of 0.68 and 0.82, respectively.

The BGM defined a global cut-off point of 54, with reliability 0.89 and no failures. No cut-off point was estimated by season due to the lack of sufficient borderline observations in all seasons.

The generalizability study showed adequate internal consistency. In the facet analysis (circuit and shift), no significant differences were observed in either facet.

Regarding the reliability of the instrument, the generalizability study (G Study), based on the student × station (SdC/St) measurement design, yielded a relative G coefficient—equivalent to Cronbach's alpha—indicating an adequate level of internal consistency of the assessment. For the analysis focused on the approval or disapproval decisions, the phi lambda coefficient [φ(λ)] was calculated, which allowed the reliability of criterion-referenced decisions to be estimated. This coefficient was particularly useful for comparing the consistency of the cut-off points obtained using the borderline group and Hofstee methods. The BGM had the highest decision reliability value ([φ(λ)] = 0.89), indicating high consistency in the classification of students concerning the cut-off point. In comparison, the Hofstee method with global scoring showed lower reliability ([φ(λ)] = 0.68), while the Hofstee method by station achieved an intermediate value ([φ(λ)] = 0.82).

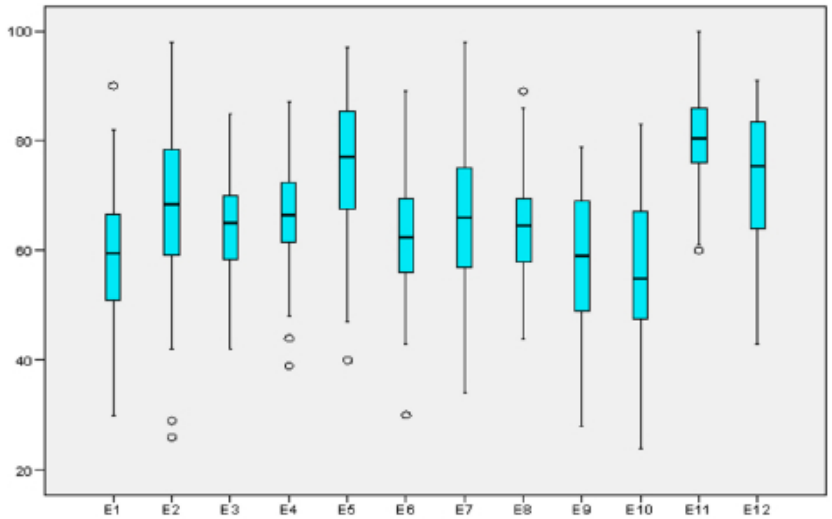
During the administration of the exam, 98 student-station combinations (student and station combinations) with borderline performance were identified, allowing specific cut-off points to be established for each station based on this subgroup. The comparative results between the two standard-setting methods, including the cut-off values and associated failure rates, are summarized in *Table 1*.

DISCUSSION

Our results show that both the BGM and the Hofstee method yielded cut-off points with high reliability (0.89 and 0.82, respectively), which is in line with other studies that used generalizability theory to evaluate the stability of approval decisions in the OSCE.[8,10] In particular, the BGM demonstrated greater stability in the classification of students, reflected in a higher coefficient [φ(λ)], indicating more reliable decisions when determining the minimum expected clinical competence.

The comparison between methods shows

FIGURE 1. Summary of results by station



E: station.

TABLE 1. Comparative summary of the cut-off point for boths methods

	Borderline group method	Hofstee overall score	Hofstee by season
Cut-off score (max. 100)	54	60.7	57.6
Number of students who failed (n = 56)	0	3	1
Coefficient φ(λ)	0.89	0.68	0.82

significant differences in terms of educational impact. The BGM, in line with previous studies,[11,12] tended to generate more lenient cut-off points: in this study, no student failed using this method. In contrast, the Hofstee method resulted in one or three failures depending on whether it was applied to each station or the overall score. This finding reflects the report by Cusimano and Rothman (2003), who pointed out that compromise methods, while improving perceptions of fairness, can lead to more demanding decisions.[13] In neither case was correction for measurement error considered, which would undoubtedly increase the number of failures but would not affect the differences observed between the methods.

Some methods, such as Ansoff or Ebel, require preparatory tasks before the exam. The Hofstee method allows for asynchronous application, as was done in this study using electronic surveys, which could facilitate its implementation in distributed or virtual contexts, but requires extra effort from teachers, ideally different from the station evaluators, which increases logistical and resource needs. Unlike these other methods, the BGM has the operational advantage of being carried out simultaneously with the assessment, without the need for additional meetings. This feature makes it particularly efficient in contexts where teachers have part-time commitments and availability for extracurricular tasks is limited.[14,15]

The BGM also introduces the evaluator's overall impression without losing the advantages of the checklist, as both methods are combined, one for scoring and the other for establishing the cut-off point. Several studies in the literature have highlighted the value of these observations, since, although checklists offer a detailed and objective structure, focusing on the observation of specific actions performed by the student, global scales allow evaluators to make a holistic judgment about the student's performance, considering broader aspects of clinical competence. Some studies have indicated a significant correlation between the two methods.[16] However, the use of global scales may be influenced by the evaluator's overall impression, which could introduce subjective biases into the evaluation.[17]

Previous studies have shown that commitment methods such as Hofstee can improve students' perception of fairness and reduce individual bias among evaluators.[13] However, they may also involve stricter decisions that affect students' academic trajectories, so they should be chosen carefully.[18]

Although some authors have pointed out limitations of the BGM in small cohorts, recent studies have shown that it can be reliable even in contexts with fewer than 50 students, provided that there is adequate performance dispersion and well-designed rating scales are used.[19] In our study, the reliability achieved (G index = 0.89 for the BGM) supports this observation and reinforces the applicability of the method in contexts such as ours. On the other hand, our resource-constrained context reinforces the need to consider the relationship between the feasibility and robustness of decisions. In line with the discussion by Cole and Dupre, in this setting, methods such as the BGM, which take advantage of direct interaction between judges and students without requiring additional instances, are particularly valuable because of their low cost and adaptability to the local environment.[20]

A widely used method in universities is an absolute cut-off point based on a percentage of the maximum expected score or a percentage of the best score obtained on that exam.[21,22] This practice has limitations, as it generally produces stricter cut-off points whose reliability we cannot establish, and fundamentally does not consider the difficulty of the exam or the overall performance of the group.[15] Our findings support the use of methods based on observed performance to define more contextually appropriate standards.

A limitation of this study is the relatively small sample size, although consistent with other studies in similar contexts. In addition, the perceptions of students or teachers regarding the methods used were not explored, which could be addressed in future studies.

Furthermore, recent literature has questioned the use of solely compensatory standards in OSCEs such as those used in our research, pointing out that, in the absence of additional criteria such as a minimum number of passing grades ("conjunctive standards"), some students could pass an overall exam without having demonstrated competence in key domains.[23] In this sense, the decision not to include an additional criterion of this type in our exam may have favored a more lenient interpretation of overall competence. However, it also reflects a focus on aggregate performance, which is consistent with the foundations of the BGM.

CONCLUSIONS

Both methods showed acceptable levels of reliability for establishing cut-off points in a graduation OSCE. However, relevant differences were observed in their practical impact: BGM offered greater consistency in student classification. It was more lenient in terms of the number of passes than the Hofstee method. ■

Acknowledgments

The authors would like to thank María Gabriela Serralunga for her contribution to the psychometric analysis; Prof. Carlos Brailovsky (†) for his support in implementing valid assessment practices at our university; and the teaching staff, students, and the Centro de Estudios en Educación de Profesionales de la Salud for their support and logistical and academic contributions.

REFERENCES

1. Khan KZ, Ramachandran S, Gaunt K, Pushkar P. The Objective Structured Clinical Examination (OSCE): AMEE Guide No. 81. Part I: An historical and theoretical perspective. *Med Teach.* 2013;35(9):e1437-46.
2. Patrício M, Julião M, Fareleira F, Young M, Norman G, Vaz Carneiro A. A comprehensive checklist for reporting the use of OSCEs. *Med Teach.* 2009;31(2):112-24.
3. Vincent SC, Arulappan J, Amirtharaj A, Matua GA, Al Hashmi I. Objective structured clinical examination vs traditional clinical examination to evaluate students' clinical competence: A systematic review of nursing faculty and students' perceptions and experiences. *Nurse Educ Today*. 2022;108:105170.
4. McKinley DW, Norcini JJ. How to set standards on performance-based examinations: AMEE Guide No. 85. *Med Teach*. 2014;36(2):97-110.
5. Ben-David MF. AMEE Guide No. 18: Standard setting in student assessment. *Med Teach.* 2000;22(2):120-30.
6. Jalili M, Hejri SM, Norcini JJ. Comparison of two methods of standard setting: the performance of the three-level Angoff method. *Med Educ.* 2011;45(12):1199-208.
7. Chaz Sardi MC, Martinez CK, Mirofsky MA, Lopez FJ, Garzaniti R, Gubilei ES, et al. Multiempleo en salud en provincia de Buenos Aires: estudio transversal de profesiones afectadas al cuidado de pacientes con COVID-19. *Rev Argent Salud Pública*. 2023;15:e89.
8. Kramer A, Muijtjens A, Jansen K, Dusman H, Tan L, van der Vleuten C. Comparison of a rational and an empirical standard setting procedure for an OSCE. *Med Educ.* 2003;37(2):132-9.
9. Gempp R. Coeficiente Phi(Lambda) y la fiabilidad de las decisiones sobre selección de personal. *Rev Psicol (Santiago)*. 2014;23(1):12-20.
10. Brennan RL, Kane MT. An index of dependability for mastery tests. *J Educ Meas*. 1977;14(3):277-89.
11. Shulruf B, Turner R, Poole P, Wilkinson T. The Objective Borderline method (OBM): a probability-based model for setting up an objective pass/fail cut-off score in medical programme assessments. *Adv Health Sci Educ Theory Pract*. 2013;18(2):231-44.
12. Boursicot KAM, Roberts TE, Pell G. Using borderline methods to compare passing standards for OSCEs at graduation across three medical schools. *Med Educ*. 2007;41(11):1024-31.
13. Cusimano MD, Rothman AI. The Effect of Incorporating Normative Data into a Criterion-Referenced Standard Setting in Medical Education. *Acad Med.* 2003;78(10 Suppl):S88-90.
14. Malau-Aduli BS, Teague PA, D'Souza K, Heal C, Turner R, Garne DL, et al. A collaborative comparison of objective structured clinical examination (OSCE) standard setting methods at Australian medical schools. *Med Teach.* 2017;39(12):1261-7.
15. Kaufman DM. Applying educational theory in practice. *BMJ.* 2003;326(7382):213-6.
16. Ilgen JS, Ma IWY, Hatala R, Cook DA. A systematic review of validity evidence for checklists versus global rating scales in simulation-based assessment. *Med Educ.* 2015;49(2):161-73.
17. del Valle M. Desarrollo de un cuestionario de indagación del proceso cognitivo de los docentes de medicina en la evaluación basada en observaciones [Tesis de Doctorado]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2023. [Accessed on: May 10, 2025]. Available at: https://trovare.hospitalitaliano.org.ar/ descargas/ tesisytr/20240618145036/tesis-valle-marta.pdf
18. Kamal D, Sallam M, Gouda E, Fouad S. Is There a "Best" Method for Standard Setting in OSCE Exams? Comparison between Four Methods (A Cross-Sectional Descriptive Study). *J Med Educ.* 2020;19(1):e106600.
19. Homer M, Fuller R, Hallam J, Pell G. Setting defensible standards in small cohort OSCEs: Understanding better when borderline regression can 'work.' *Med Teach*. 2020;42(3):306-15.
20. Cole G, Dupre J. Constraints on reducing the costs of high-stakes OSCEs. *Med Teach.* 2016;38(11):1182.
21. Pitarque R. OSCE: Teoría y experiencia práctica: evaluación de competencias clínicas en la Facultad de Ciencias de la Salud, UNICEN. Olavarría: UNICEN; 2019.
22. Di laila S, Manjarin M, Torres F, Ossorio MF, Wainztein R, Ferrero F. Empleo del examen clínico objetivo estructurado (OSCE) en diversos niveles de educación de la pediatría. *Rev Fac Cienc Med Cordoba*. 2014;71(2):94-7.
23. Homer M, Russell J. Conjunctive standards in OSCEs: The why and the how of number of stations passed criteria. *Med Teach*. 2021;43(4):448-55.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202410562B

Resolución del caso presentado en el número anterior

Foliculitis decalvante

Folliculitis decalvans

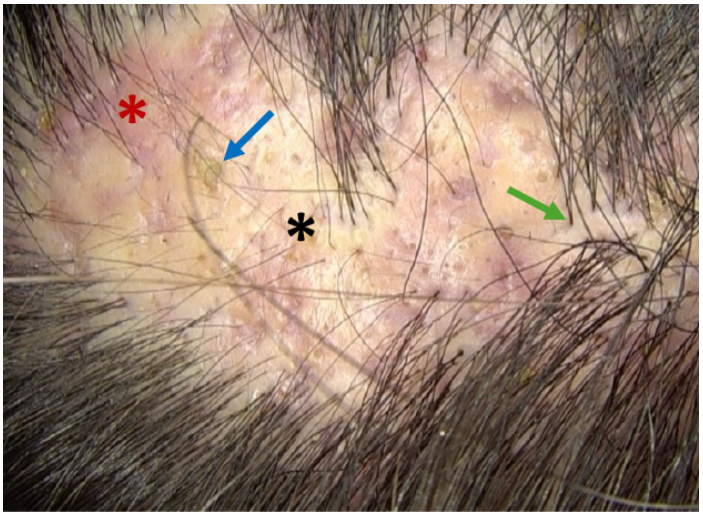
Daniela Y. Puski[1], Paola C. Stefano[1], María del Valle Centeno[2], Andrea B. Cervini[1]

RESUMEN DEL CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 14 años de edad, quien consultó por presentar placas alopécicas asociadas a dolor local y secreción purulenta de dos años de evolución. Afebril en toda su evolución.

Al momento de la consulta, se observaban áreas alopécicas de aspecto inflamatorio en zona de vértex, parieto-temporal y occipital. Además, presentaba pústulas y escamas perifoliculares con aislados pelos de recrecimiento y pelos en penacho (conjunción de 6 a 10 pelos que emergen del mismo orificio folicular), la alternancia con zonas de atrofia otorga el aspecto de "pelo de muñeca" (*Figura 1*).

Figura 1. Placa alopécica en vértex sobre la que se observan cicatrices hipertróficas (asterisco rojo), dilataciones foliculares con contenido sebáceo (flecha azul) y aislados pelos de recrecimiento (asterisco negro). La flecha verde señala pelos en penacho.



Cómo citar: Puski DY, Stefano PC, Centeno MV, Cervini AB. Foliculitis decalvante. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202410562B.

[1] Servicio de Dermatología; [2] Servicio de Anatomía Patológica; Hospital Nacional de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

***Correspondencia para** Daniela Y. Puski: yoseli.puski@gmail.com*

***Financiamiento**: Ninguno.*

***Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.*

***Recibido**: 2-10-2024*
***Aceptado**: 6-2-2025*

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

Por los hallazgos clínicos y dermatoscópicos (*Figura 2*) y la evolución, impresionó corresponder a una foliculitis decalvante.

A fin de descartar otras enfermedades de causa infecciosa, inflamatoria o autoinmune, se solicitaron estudios de laboratorio: hemograma, reactantes de fase aguda, hepatograma, uremia, creatininemia, glucemia, insulina, creatinina-cinasa (CPK), lactato-deshidrogenasa (LDH), anticuerpos antinucleares (ANA) complemento y serología para HIV, cuyos resultados fueron normales.

Se realizó biopsia de cuero cabelludo, que confirmó dicho diagnóstico. El cultivo de la biopsia fue positivo para *Cutibacterium granulosum*, asumido como contaminante. El hisopado nasal para *Staphylococcus aureus* y el micológico directo y cultivo fueron negativos.

Realizó tratamiento con limeciclina 150 mg/día durante 10 semanas con remisión de lesiones inflamatorias y algunas áreas de repoblación pilosa. Al suspender el tratamiento, reaparecieron las lesiones, motivo por el cual inició tratamiento con isotretinoína 20 mg/día vía oral, que fue aumentándose progresivamente hasta 40 mg/día. Actualmente, a los 11 meses de tratamiento (dosis acumulada de 180 mg/kg), permanece estable, con áreas de repoblación pilosa, sin nuevas lesiones en la extremidad cefálica, conducto auditivo y tronco. Persisten cicatrices atróficas.

FOLICULITIS DECALVANTE

La foliculitis decalvante (FD) es una alopecia cicatrizal neutrofílica poco frecuente, representa entre el 10,7 % y el 11,2 % de todas las alopecias cicatriciales primarias, que afectan a adultos jóvenes en edad media.[1-4] Su causa no está clara, pero se postula un desbalance en la respuesta inmune y la microbiota del huésped, principalmente la colonización por *Staphylococcus aureus*.[1-5]

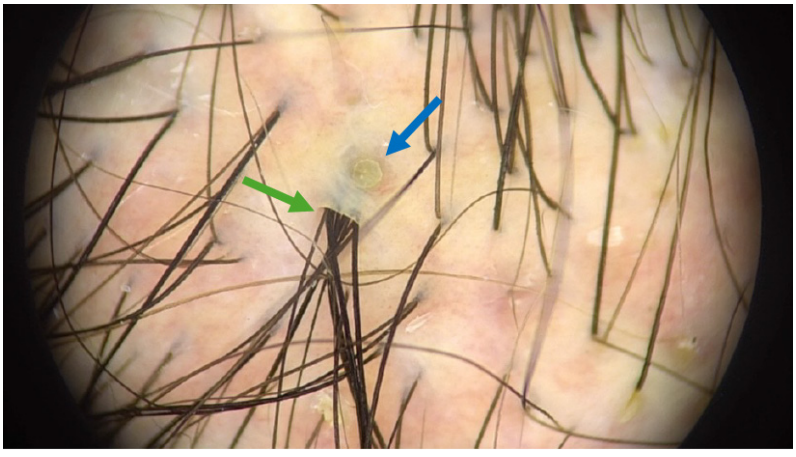
Clínicamente, la lesión inicial es una pápula o pústula folicular, eritematosa, en vértex o región occipital de cuero cabelludo. Estas lesiones coalescen produciendo destrucción del folículo piloso y alopecia cicatricial, con eritema, erosiones, pústulas y escamas perifoliculares.[1-3,5] También es frecuente observar cabellos en penacho.[1-5] Suele asociar prurito y dolor local.[1-4] El curso es crónico y progresivo.[1-5]

La tricoscopia es una herramienta útil; habitualmente se observan cabellos en penacho, hiperqueratosis foliculares, escamas y pústulas.[1-2,4] La biopsia de piel es de utilidad para descartar los diferentes diagnósticos diferenciales.[1-4] En fases iniciales, se aprecia dilatación infundibular acneiforme e infiltrado neutrofílico intrafolicular y perifolicular que afecta la parte superior y media del folículo. En lesiones de mayor tiempo de evolución, el infiltrado es mixto, con neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas, y se extiende más profundamente.[1,4]

Se recomienda realizar el cultivo con sensibilidad antibiótica[1,4] y la mayoría resulta positivo para *Staphylococcus aureus*.[2-5]

Su tratamiento constituye un desafío, ya que no hay consenso sobre cuál sería el más efectivo.[1,3,4] Se destaca la importancia del seguimiento, dado que, debido a su curso crónico, las exacerbaciones condicionan nuevas áreas de alopecia cicatricial.

Figura 2. Tricoscopia. Se observa área de alopecia cicatricial, dilataciones foliculares con contenido sebáceo (flecha azul) y los característicos pelos en penacho (flecha verde).



Se encuentra descripto el uso de antibióticos con cobertura antiestafilocócica, principalmente la combinación de clindamicina con rifampicina, los macrólidos, las tetraciclinas y la dapsona.[2,4] También son de utilidad los antiinflamatorios y los corticoides intralesionales. Se han reportado casos tratados con isotretinoína con resultados variables.[1,4]

Con respecto a los diagnósticos diferenciales, podemos mencionar como los más relevantes las formas inflamatorias de la tiña de la cabeza, entre ellas el querion de Celso, y la celulitis disecante de cuero cabelludo.

La tiña inflamatoria se presenta clínicamente con placas alopécicas, fluctuantes, dolorosas a la palpación, con pústulas y costras melicéricas en su superficie. Habitualmente los agentes etiológicos son zoófilos. La tricoscopia presenta hallazgos específicos: pelos en "sacacorchos", en "coma", en "código morse" y vainas blanquecinas. El diagnóstico etiológico se confirma con el aislamiento del agente en el cultivo. El tratamiento son los antifúngicos sistémicos y deben considerarse los corticoides para reducir el riesgo de alopecia cicatricial.

La celulitis disecante de cuero cabelludo es otro tipo de alopecia cicatricial neutrofílica que se caracteriza por afectar área occipital y vértex.[1,4] Se presenta con pústulas y nódulos fluctuantes que evolucionan con alopecia cicatricial. Las lesiones multifocales pueden fusionarse formando tractos sinuosos.[1,4] A la dermatoscopia, se observan puntos negros y amarillos, zonas de color rojo lechoso y pelos rotos. La biopsia suele confirmar el diagnóstico.[1]

El acné queloide de la nuca es una dermatosis inflamatoria crónica que afecta principalmente a varones jóvenes. Se localiza más frecuentemente en zona occipital y nuca.[1,4] Se presenta con pápulo-pústulas foliculares que evolucionan a nódulos y placas queloides.[1,4] Otros diagnósticos diferenciales en la etapa cicatricial son el lupus discoide y liquen plano.[1]

Se describe un paciente con diagnóstico de foliculitis decalvante, entidad crónica, infrecuente en la población pediátrica, que constituye un desafío diagnóstico y terapéutico. ■

REFERENCIAS

1. Larrondo J, McMichael AJ. Scarring Alopecia. *Dermatol Clin*. 2023;41(3):519-37.
2. Vañó-Galván S, Molina-Ruiz AM, Fernández-Crehuet P, Rodrigues-Barata AR, Arias-Santiago S, Serrano-Falcón C, et al. Folliculitis decalvans: a multicentre review of 82 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(9):1750-7.
3. Tietze JK, Heppt MV, von Preußen A, Wolf U, Ruzicka T, Wolff H, et al. Oral isotretinoin as the most effective treatment in folliculitis decalvans: a retrospective comparison of different treatment regimens in 28 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(9):1816-21.
4. Páez RN, Andreoli ML, Guardati MV, Iribas JL. Foliculitis decalvante y disecante. Reporte de cuatro casos clínicos. *Rev Argent Dermatol.* 2019;100(1):26-42.
5. Brooke RC, Griffiths CE. Folliculitis decalvans. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(1):120-2.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510804

Más allá del estigma: estrategias efectivas en el tratamiento de la obesidad infantil y adolescente

Estimado Sr. Editor:

La obesidad fue reconocida por la OMS (Organización Mundial de la Salud) como patología en el año 1997. La cifra de niños y adolescentes con obesidad fue de 124 millones en 2016 y otros 213 millones de niños y adolescentes tienen sobrepeso aunque no llegan al umbral de la obesidad.[1] El artículo titulado "Vivencias subjetivas relativas al cuerpo, percepción respecto a las intervenciones y empatía del equipo de salud en adolescentes con exceso de peso" publicado en 2024, aborda esta problemática y hay aspectos que deben analizarse con una perspectiva más amplia, por ello, proponemos nuevas ideas para su abordaje.

Se menciona el factor social y la autopercepción como pilar para el desarrollo de sobrepeso y obesidad, es irreal promover su implementación en el tratamiento como responsabilidad del médico. Una medida efectiva es la Terapia Cognitivo Conductual (TCC), el enfoque Conductual trabaja los hábitos alimenticios y actividad física mediante autocontrol y el enfoque Cognitivo trabaja sobre la autopercepción y las emociones relacionadas con la alimentación, en consecuencia, el paciente mejora su autopercepción y al mismo tiempo pierde peso.

Se menciona que el motivo principal para abandonar el tratamiento es que los médicos no comprenden los factores que influyen en el desarrollo de sus objetivos. La Red Canadiense de Obesidad propone las 5A (evaluar, asesorar, ayudar, acordar y organizar) como una estrategia que amplía la perspectiva, brinda un apoyo integral al paciente, y puede mejorar la relación médico-paciente, lo más importante es que reconoce cómo el entorno familiar influye en el desarrollo y perpetuación de la obesidad. Este enfoque es muy efectivo, de hecho, se puede lograr una disminución promedio del 10,8 % del peso de los participantes.[2]

El desarrollo de la obesidad es multifactorial, en consecuencia, su tratamiento debe ser multidisciplinario, en el artículo se plantea la alimentación intuitiva como eje del tratamiento aunque no tiene fundamento. La "Alimentación Intuitiva" se basa en un concepto errado de "dieta", pretende seguir las señales del cuerpo para saber en qué momento se debe comer y prioriza la sensación de bienestar durante la alimentación, esto es contradictorio porque en el artículo se menciona que entre los participantes hay una elevada incidencia de TCA (Trastornos de la Conducta Alimentaria) y seguir estas señales que indican al cuerpo en qué momento comer no es lo adecuado hasta tratar las actitudes propias de un TCA, por ejemplo, un estudio realizado en Perú concluye que 24,5 % de adolescentes presentan un TCA, hay mayor prevalencia en mujeres y en pacientes con síntomas de ansiedad o conductas agresivas, este factor contribuye a ganar peso.[3]

El tratamiento del sobrepeso y la obesidad debe ser con un enfoque integral y basado en evidencia. Intervenciones como la Terapia Cognitivo Conductual y el apoyo psicológico son muy efectivas para mejorar la salud emocional y física. Si bien el entorno social influye, no es responsabilidad del personal de salud modificarlo, pero sí entenderlo y analizarlo. Estrategias como las 5A y el enfoque multidisciplinario resultan efectivas, mientras que enfoques como la alimentación intuitiva no son adecuados para tratar la obesidad en pacientes con trastornos alimentarios.

Articulo dirigido: "Vivencias subjetivas relativas al cuerpo, percepción respecto a las intervenciones y empatía del equipo de salud en adolescentes con exceso de peso".[4]

Doris V. Buleje Meneses[1],
Allinson M. Pachas Ramos[2],
Kevin J. Cuadros Loza[1]

[1] Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista. Perú
[2] Universidad Privada San Juan Bautista. Perú
Correspondencia para Kevin J. Cuadros Loza: kevin.cuadros@upsjb.edu.pe

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. [Consulta: 17 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
2. Obesity Canada. Canadian adult obesity clinical practice guideline. [Consulta: 17 de mayo de 2025]. Disponible en: https://obesitycanada.ca/healthcare-professionals/adult-clinical-practice-guideline/
3. Zamora Zamora GE, Robayo Zurita VA. Obesidad y alimentación emocional: una revisión de literatura. *PENTACIENCIAS*. 2024;6(6):314-32.
4. Retamar A, Tello J. Vivencias subjetivas relativas al cuerpo, percepción respecto a las intervenciones y empatía del equipo de salud en adolescentes con exceso de peso. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(6):e202410360.

Pérdida de peso y lactancia materna. Una asociación riesgosa

Sr Editor

La lactancia materna (LM) exclusiva durante los primeros seis meses de vida es un pilar fundamental en pediatría y una política prioritaria en salud pública materno-perinatal. Promoverla desde los primeros minutos de vida es clave para su éxito, sin embargo, esta recomendación suele minimizarse, olvidando que su implementación requiere vigilancia estrecha desde el inicio. El acompañamiento adecuado, la evaluación de la técnica y el soporte integral deben garantizarse antes del egreso hospitalario.[1] Una técnica inadecuada de LM puede dar lugar a complicaciones tempranas como hipoglucemia, deshidratación hipernatrémica o ictericia. Para evaluar su eficacia, la pérdida de peso (PP) neonatal se ha utilizado como un subrogado clínico. No obstante, esto puede resultar riesgoso, ya que ante pérdidas consideradas "excesivas", se tiende a introducir suplementación con formulas infantiles de forma hospitalaria o ambulatoria, generando una percepción errónea del beneficio de la intervención y comprometiendo la continuidad de la LM exclusiva. Por lo que el mensaje a trasmitir podría ser inadecuado, en momento de por sí ya difícil con el porcentaje de LM exclusiva en los primeros meses. Todo lo anterior, buscando un egreso seguro y prevención de complicaciones como las mencionadas.[2]

La PP es habitual en recién nacidos sanos y, por tanto, ha sido denominada fisiológica y es secundaria a una pérdida de líquidos en los primeros días de vida. Generalmente se considera aceptable entre el 5 % y 7 %, pero pudiendo ser hasta un 10 % del peso al nacer. Sin embargo, el umbral superior permitido ha sido motivo de controversia, generando múltiples recomendaciones y nomogramas, incluso ajustados por vía del parto. Esta variabilidad puede generar ansiedad materna y una percepción equivocada de insuficiencia láctea, por lo que se requiere interpretación individualizada y contextualizada. El temor podría ser un factor además de inseguridad en el proceso que inicia y a prácticas como extracción y cuantificación, que podría llevar a frustración del la LM por las cantidades extraidas. Por otro lado, es conocido que la recuperación se logra entre el día 10 y 21 posnatal, también variando según el modo del parto.[2,3]

La PP excesiva a los porcentajes anotados es multifactorial, como posición inadecuada de la boca en el pezón, dolor en esta región (técnica de lactancia), lo que potencialmente daría una disminución en el aporte hídrico *(ver tabla)*. Sin embargo, hay que anotar que la producción de leche en las primas 24 horas puede oscilar entre 30-80 ml/día.

Es probable, que haya dificultades de asesoría de la LM, pero además existe el problema del aumento de cesáreas en todo el continente, lo que de por sí es factor de riesgo para menor prevalencia de LM y mayor pérdida de peso al compararse con aquellas con parto vaginal. Es claro que un porcentaje de RN nacidos producto de cesárea tiene PP superiores al 10 %, pero además demoran más en la recuperación del

Factores de riesgos para mayor pérdida excesiva de peso

1.	Parto por cesárea**
	• Lactancia subóptima
	• Retraso del inicio de lactancia (más de una hora).
2.	Trastorno de la lactancia materna**
	• Agarre
	• Transferencia
	• Dolor
3.	Trabajo de partos prolongados
4.	Alimentación exclusiva con LM &&
5.	Primimaternidad
6.	Ausencia de consejería prenatal
7.	Peso al nacer &&
8.	Edad Materna > 35 años. Relacionado posiblemente por el factor 1.

** *Factores muy relevantes.*

&& *Controversiales en la actualidad.*

peso. Esta pérdida se asume se debe a mayor aporte de líquidos durante la intervención, y por consiguiente mayor volemia en los RN, y problemas en la lactogenesis tipo II. Lo anterior, produce mayor pérdida durante el primer día, y posiblemente menor producción láctea entre las 48-72 horas, ocasionando una mayor pérdida en este grupo de RN.[2]

La PP no debe ser ignorada, pero tampoco interpretada de forma aislada. Debe ser evaluada en conjunto con la técnica de alimentación, el bienestar materno-neonatal, y el soporte profesional disponible. Las decisiones sobre suplementación deben ser cuidadosamente valoradas, evitando respuestas simplistas a un fenómeno complejo.

Jorge L. Alvarado Socarras[1]
[1] Unidad Neonatal. Fundación Cardiovascular de Colombia.
Correspondencia para Jorge L. Alvarado Socarras
jorgealso2@yahoo.com

REFERENCIAS

1. Rossato NE. Lactancia materna en la Argentina. Un desafío personal. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(3):148-9.
2. Mezzacappa MA, Ferreira BG. Excessive weight loss in exclusively breastfed full-term newborns in a Baby-Friendly Hospital. *Rev Paul Pediatr.* 2016;34(3):281-6.
3. McKee-Garrett TM. Overview of the routine management of the healthy newborn infant. 2025. [Consulta: 6 de julio de 2025]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-routine-management-of-the-healthy-newborn-infant

EN RESPUESTA

Pérdida de peso y lactancia materna. Una asociación riesgosa

En su Carta a Editor, el Dr. Jorge Luis Alvarado Socarras destaca la importancia de no tomar un indicador aislado como diagnóstico de lactancia insuficiente.

La evolución de la lactancia materna depende de múltiples factores, todos importantes, que permiten hacer diagnósticos adecuados de la situación e indicar las medidas correctas para asegurar la protección de la lactancia materna y minimizar los riesgos para el recién nacido.

La promoción comienza desde el embarazo cuando todos los agentes de salud debemos alentar la lactancia materna en un diálogo abierto y respetuoso según las opciones de cada familia. En las instituciones, podemos favorecer el parto natural, a menos que haya indicación precisa de nacimiento por cesárea, promover el contacto piel a piel en sala de partos, la puesta precoz al pecho a las madres que desean amamantar, la internación conjunta, el asesoramiento en lactancia materna y la evaluación permanente de la evolución del proceso, del estado de la madre y del recién nacido.

Este proceso tiene factores favorables y desfavorables (*Tabla 1*). Ninguno de estos factores se debe tomar aislado.

En la *Carta al Editor* se menciona que “Una técnica inadecuada de LM puede dar lugar a complicaciones tempranas como hipoglucemia, deshidratación hipernatrémica o ictericia”.

La hipoglucemia precoz tiene mecanismos diferentes a los de la evolución de la lactancia materna. Los primeros días, el recién nacido no recibe sus principales aportes de la lactancia materna. El calostro es una secreción esencialmente inmunológica con menor contenido de lactosa que la leche madura, y la puesta al pecho tiene un rol fundamental en la generación del vínculo y en la puesta en marcha del proceso de la lactancia. El recién nacido depende principalmente de los depósitos grasos acumulados en el último trimestre del embarazo y de su capacidad de movilizarlos para mantener la homeostasis de la glucemia. Los recién nacidos con antecedentes de restricción del crecimiento intrauterino, o nacidos prematuros o con trastornos metabólicos del embarazo pueden presentar hipoglucemia transitoria y requerir algún apoyo nutricional hasta la activación secretora de la lactancia.

La deshidratación hipernatrémica en recién nacidos con lactancia materna exclusiva está relacionada con las modificaciones del epitelio secretor mamario. Durante el embarazo y los primeros días postparto, las células del epitelio presentan uniones laxas. El calostro se caracteriza por alto contenido de sodio (alrededor de 60-80 mEq/L, pero en algunas mujeres más) que difunde desde el intersticio perimamario hacia la luz del alvéolo.[1] Cuando comienza la activación secretora, aparece la lactosa que, si las uniones intercelulares siguen siendo laxas, difunde desde el alvéolo hacia el intersticio y por su poder osmótico atrae agua. La tensión mamaria excesiva es reflejo de este proceso.

Una vez que las uniones se hacen firmes,

deja de pasar sodio hacia el interior del alvéolo y salir lactosa hacia el intersticio. El contenido de sodio de la secreción mamaria desciende por debajo de los 20 mEq/L, disminuye la tensión, el recién nacido se prende con más facilidad y se detiene el descenso de peso.

La ictericia es un proceso fisiológico que, en condiciones normales se mantiene en niveles considerados de bajo riesgo. La ausencia de progresión en la lactancia materna, hace que no se produzca la eliminación intestinal con deposiciones de color marrón o amarillento, la principal forma de eliminación de la bilirrubina.

La pérdida de peso neonatal no justifica por sí sola, la administración de complementos. Cuando se evalúan todos los factores mencionados antes, una pérdida de peso del 9 a del 10 % en el contexto de una evolución favorable de la lactancia, requiere un seguimiento muy cercano, con control en 24 horas, para decidir la mejor conducta.

Cuando la pérdida de peso se acompaña de varios de los factores que se mencionaron como señales de activación secretora lenta, se debería solicitar un ionograma de secreción mamaria para tener una base concreta de la etapa en que se encuentra dicho proceso. Hay mutaciones de los genes responsables de los canales de zinc en el epitelio mamario, que no permiten lograr uniones firmes. El contenido de sodio permanece alto siempre, los recién nacidos están en riesgo de presentar deshidratación hipernatrémica y requieren complemento nutriciona.[2,3]

Ante un recién nacido en situación de riesgo por señales de lactancia dificultosa, pérdida de peso e irritabilidad se debe considerar postergar el egreso institucional a menos que se tenga certeza que sus cuidadores concurrirán a los controles precoces programados y seguirán las indicaciones sobre la alimentación adecuada.

En la Carta se menciona que la pérdida de peso “ha sido denominada fisiológica y es

Tabla 1. Factores que influyen en el proceso de la lactancia materna

Variable	Favorable	Desfavorable
Propósito de amamantar	Presente	Ausente
Antecedentes familiares maternos	Lactancia exitosa	Dificultades importantes
Antecedentes personales	Lactancia exitosa anterior	Dificultades importantes
Paridad	Multiparidad	Primiparidad
Embarazo	Normal	Diabetes, hipertensión, estrés, consumo de drogas, alcohol o tabaco
Edad gestacional	De término	Pretérmino
Parto	Natural	Cesárea
Contacto piel a piel en sala de partos	Sí	No
Puesta al pecho en sala de partos	Sí	No
Peso al nacer	Adecuado a la edad	Bajo o alto peso para la edad
Internación conjunta	Sí	No
Asesoramiento en lactancia	Sí	No
Alteraciones mamarias	No	Lesiones del pezón, displasia, cirugía
Malformaciones orofaciales	No	Fisuras, retrognatia, otras
Atención del recién nacido	A demanda	Horarios rígidos
Administración de fórmulas	No, o por indicación médica (hipoglucemia)	Para disminuir la demanda del recién nacido
Puerperio	Normal	Patológico
Estado emocional materno	Equilibrio, apoyo familiar	Estrés, agotamiento, sin apoyo
Patología materna	No	Diabetes, hipotiroidismo, obesidad
Comienzo de la activación secretora entre el día 2 y el 3	Sí	No
Tensión mamaria importante	No	Sí
Actitud del recién nacido al mamar	Tranquilo	Irritable, rechaza el pecho, se arquea hacia atrás
Deposiciones al día 3	Ausentes o meconio escaso	De transición
Diuresis	Presente	Orina con manchas de uratos en el pañal
Descenso de peso	Hasta el 8-10 %	Igual o superior al 9-10 %
Medio interno del recién nacido	Ionograma normal	Na elevado (148 o más mEq/L)
Ionograma de la secreción mamaria	Na de 20 o menos mEq/L	Na de más de 20 mEq/L

Na: sodio.

secundaria a una pérdida de líquidos en los primeros días de vida". La pérdida de peso es fisiológica, pero incluye otros aspectos además de la pérdida de líquidos, como son la eliminación del meconio y la utilización de las reservas grasas del recién nacido para su homeostasis de la glucemia.

En todo el proceso de evolución de la lactancia, se distinguen dos etapas diferentes. Hasta el día 2, los datos disponibles son los antecedentes y pueden sugerir si van a surgir dificultades. A partir de ese momento, los datos son concretos, visibles, y en parte mensurables, sobre lo que está sucediendo y cómo puede evolucionar el binomio.

El diagnóstico de lactancia insuficiente puede generar angustia en la madre. A veces las expectativas no coinciden con la realidad, pero lo importante es un acompañamiento personalizado, con clara explicación del proceso, con aceptación del hecho que las posibilidades de lactancia son diferentes para cada mujer y que lo importante es lograr lo mejor posible con esas posibilidades.

En coincidencia con lo expresado al final de la Carta, las conductas deben ser cuidadosamente evaluadas, "evitando respuestas simplistas a un fenómeno complejo". La meta no es lograr un ideal sino lo mejor posible para cada binomio.

Norma E. Rossato[1]

[1]Sanatorio de la Trinidad Palermo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

REFERENCIAS

1. Morton JA. The clinical usefulness of breast milk sodium in the assessment of lactogenesis. *Pediatrics*. 1994;93(5):802-6.
2. Lee S, Zhou Y, Gill DL, Kelleher SL. A genetic variant in SLC30A2 causes breast dysfunction during lactation y inducing ER stress, oxidative stress and epithelial barrier defects. *Sci Rep.* 2018;8:3542.
3. Rivera OC, Geddes DT, Barber-Zucker S, Zarivach R, Gagnon A, Soybel DI, et al. A common genetic variant in zinc transporter ZnT2 (Thr288Ser) is present in women with low milk volume and alters lysosome function and cell energetics. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;318(6):C1166-77.

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510912

JOURNAL OF HUMAN DEVELOPMENT AND CAPABILITIES. 2025;26(3):493-504.

Proteger la mente en desarrollo en la era digital: un imperativo político global

Protecting the Developing Mind in a Digital Age: A Global Policy Imperative

Thiagarajan TC, Newson JJ, Swaminathan S.

RESUMEN

El aumento global del uso de teléfonos inteligentes y redes sociales ha transformado drásticamente la infancia y la adolescencia, con entornos digitales diseñados algorítmicamente que influyen cada vez más en las capacidades y el funcionamiento de los jóvenes. Este artículo se basa en datos del *Global Mind Project* para examinar el impacto, a nivel poblacional, de la posesión de teléfonos inteligentes en la salud mental y el bienestar en la adultez temprana. Nuestro análisis revela que recibir un teléfono inteligente antes de los 13 años se asocia con peores resultados en la salud mental en la adultez temprana, especialmente entre las mujeres, incluyendo pensamientos suicidas, desapego de la realidad, menor regulación emocional y menor autoestima. Estas correlaciones están mediadas por varios factores, como el acceso a redes sociales, el ciberacoso, la interrupción del sueño y las malas relaciones familiares. Esta tendencia se observa de forma consistente en todas las regiones del mundo, con mayor magnitud en los países de habla inglesa. De acuerdo con estos hallazgos, abogamos por la adopción de un principio de precaución. Proponemos la implementación de un enfoque político social, apropiado para el desarrollo, similar a los que regulan el acceso al alcohol y al tabaco, que restrinja el acceso a teléfonos inteligentes y redes sociales para menores de 13 años, exija la alfabetización digital y fortalezca la responsabilidad corporativa. Estas medidas buscan proteger los elementos fundamentales de la salud mental y el bienestar que sustentan las capacidades y el funcionamiento para el desarrollo humano en las generaciones futuras.

COMENTARIO

En el contexto actual, es importante tener en cuenta que la tecnología proporciona múltiples beneficios a los niños y adolescentes, en cuanto a la búsqueda de información, las posibilidades de expresión, de relación, oportunidades creativas y opciones de entretenimiento. Sin embargo, el uso inapropiado puede afectar negativamente el bienestar psicofísico del niño o adolescente, especialmente en grupos vulnerables y sectores socioeconómicos desfavorecidos.[1]

Este estudio longitudinal (2018-2024), analiza el impacto del uso del smartphone *en el bienestar psicofísico de niños y adolescentes; incluye 1113 jóvenes de 10 a 17 años. Cuenta con datos basados en autoinformes, con cuestionarios validados que incluyen variables sociodemográficas. Revela que un mayor tiempo de uso y síntomas de uso problemático están significativamente asociados con una menor calidad de vida (problemas de salud mental y física en niños y adolescentes, con repercusión en las habilidades sociales y académicas), especialmente en el contexto post pandemia. Los grupos más afectados son las niñas y los niños menores de 14 años. Estos hallazgos enfatizan la necesidad de implementar estrategias para limitar el uso excesivo de tecnología, fomentar actividades alternativas y promover una alfabetización digital crítica.*

El estudio realizado por UNICEF Argentina "Kids on line 2025", que incluye 510 niños y adolescentes (9 a 17 años) de nuestro país, revela datos en cuanto al acceso, habilidades de uso, oportunidades y riesgos en relación al uso de la tecnología y la IA y el rol que ocupa el adulto en la mediación. La conectividad es casi universal (96 %), principalmente a través de smartphones*. La edad promedio de acceso al primer* smartphone *es de 9,6 años; esto aumenta los riesgos.*[2]

Para abordar estas problemáticas en las consultas pediátricas, debemos incluir en la anamnesis, preguntas en cuanto a tiempo, frecuencia y modo de empleo de los dispositivos.

Para finalizar, con el objetivo de lograr el bienestar digital de niños y adolescentes, desde todos los sectores involucrados, públicos y privados (empresas, gobiernos/políticas públicas, educadores, familias), debemos garantizar y respetar los derechos de los niños en los entornos digitales, mediante estrategias conjuntas que promuevan alternativas saludables y fortalezcan la alfabetización crítica.[3]

Silvina Pedrouzo
Subcomisión Tecnologías de Información y Comunicación
Sociedad Argentina de Pediatría

Correspondencia para Silvina Pedrouzo:
silvipedrouzo@gmail.com

REFERENCIAS

1. Eddy Ives LS, Huertas Patón A, Forti Buratti MA, Pitti JÁ, Salmerón-Ruiz MA, Rodríguez Hernández PJ, et al. Impacto de las pantallas y las redes sociales en la salud mental. *An Pediatr.* 2025;103(2):503909. DOI: 10.1016/j.anpedi.2025.503909
2. UNICEF-UNESCO. Niños, niñas y adolescentes conectados, Informe general de resultados. Encuesta Kids Online Argentina. Buenos Aires: UNICEF Argentina; 2025. [Consulta: 29 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://www.unicef.org/argentina/media/24916/file/NI%C3%91AS%2C%20NI%C3%91OS%20Y%20ADOLESCENTES%20CONECTADOS%20%20KIDS%20ONLINE%20ARGENTINA%20Informe%20de%20resultados.pdf
3. Naciones Unidas. Convención sobre los Derechos del Niño. Observación general número 25 relativa a los derechos de los niños en relación con el entorno digital. 2021. [Consulta: 29 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://www.ohchr.org/es/documents/general-comments-and-recommendations/general-comment-no-25-2021-childrens-rights-relation

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510911

Año XXI — Diciembre de 1950 — Tomo XXXIV. N° 6
Año del Libertador General San Martín

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA
PUBLICACIÓN MENSUAL
Organo de la Sociedad Argentina de Pediatría

Dispensario de Asistencia Médico Social de la Tuberculosis
Director: Prof. G. Sayago (Córdoba. R. A.)

METODO DE APLICACION DEL B.C.G. EN LA ARGENTINA *

POR EL

DR. ALBERTO CHATTÁS

GENERALIDADES

CARACTERES EPIDEMIOLOGICOS DEL MEDIO

En al República Argentina las características de la epidemiología de la tuberculosis, al igual que en otros países latinoamericanos, varía fundamentalmente según las regiones a considerar. Por lo general la densidad de la población es baja y ésta se acumula principalmente en las grandes ciudades.

Todas las investigaciones epidemiológicas realizadas, han demostrado una disparidad grande en el índice de infección de los habitantes de las ciudades grandes con relación a la campaña. Estos hechos están confirmados en parte por los índices de tuberculización, que tanto en la campaña como en los centros urbanos, son progresivos en las edades. Las cifras dadas por numerosas encuestas epidemiológicas, especialmente por el índice tuberculínico[1, 2, 3 y 4], permiten ver un aumento del porcentaje de frecuencia, a medida que mayor es el niño. Ese porcentaje está condicionado por el medio, así como por la densidad de la población donde se lleve a cabo. (Gráfico 1).

* Relato oficial argentino al II Cong. Panamericano de Pediatría. México, 1949. —El material de este relato que refleja el panorama de la vacunación en nuestro país, está formado por algunos estudios anteriores y otros recientes efectuados en Córdoba y otras ciudades.

En numerosos trabajos efectuados por nosotros con G. Sayago, A. Degoy e I. Neput, referimos la experiencia inicial y ulterior de la vacunación. Los resultados alejados del B. C. G. que estudiamos ahora en distintos grupos, de medios y edades diferentes, constituyen parte de un material que presentamos (con Sayago y Degoy), como relatores oficiales, al II Congreso Argentino de Tuberculosis (Córdoba, noviembre de 1949).

Entre nosotros resulta difícil el aislamiento de las fuentes de contagio, el que no podrá ser alcanzado en muchos años. Se conseguirá tal vez con los catastros tuberculínicorradiológicos, descubrir dichas fuentes, pero las mismas quedarán sin la posibilidad de ser aisladas por la escasez de recursos.

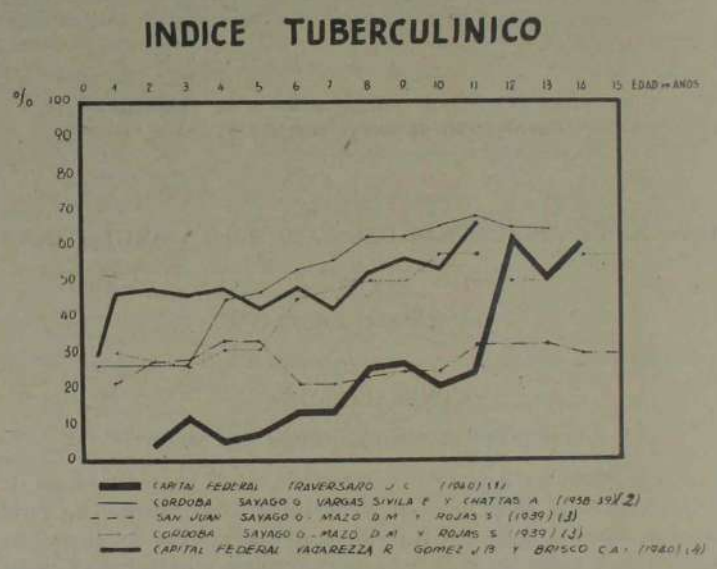


Gráfico 1

En todos los países de densidad baja de la población, incide fundamentalmente la infección tuberculosa en el fracaso de la lucha, por lo difícil que es a veces descubrir los contactos infectantes. La frecuencia de las fuentes de contagio ignoradas no pueden ser subestimadas, por su participación agravante del problema.

La necesidad de proteger del contagio virulento a los individuos vírgenes de la infección, es incuestionable, pero este método está siempre condicionado a un número suficiente de camas y de dispensarios que pueden controlar los casos crónicos abiertos o los casos de evolución reciente, realidad que está lejana todavía en nuestro país.

En el orden médico el problema asistencial del tísico es algo fundamental y toda campaña antituberculosa orientada en ese sentido cobra verdadera eficiencia, cuando ella está capacitada para aislar todos los casos de tuberculosis.

Si revisamos el número de óbitos anuales que se producen en todos nuestros países, vemos que la cantidad de camas que poseemos está muy

por debajo del mínimo necesario. El estudio alérgico y radiológico de la población supuesta sana, para determinar el grado que está difundida la infección o para descubrir los casos de tuberculosis inoperante, cuya peligrosidad en el contagio nadie ignora, no alcanzó aún una conveniente difusión.

El descubrimiento de los casos de tuberculosis inaparente en la masa de población supuesta sana, es el complemento que en toda campaña antituberculosa bien dirigida, permite descubrir además la enfermedad cuando todavía es más factible de controlar. La investigación de los infectados o no, quedaría incompleta si a los individuos sanos, que la encuesta descubre, no se los pone en mejores condiciones de resistir los futuros peligros.

La ciudad de Córdoba donde preferentemente fué realizada nuestra experiencia de vacunación, es la capital de una de las provincias más importantes de la República Argentina. En el año 1944 tenía 325.000 habitantes, la mortalidad tuberculosa en el mismo año ascendía a 187 * por 100.000 habitantes y representaba el 13,6 % de la mortalidad general de la ciudad [5].

La morbilidad tuberculosa inaparente ha acusado las siguientes cifras: 0,7 % entre estudiantes secundarios y 7,8 % en el medio dispensarial con alta exposición al contagio; de eso tenemos que contar 4,18 % de primoinfecciones activas y 2,90 % de reinfecciones activas. Entre los escolares alérgicos las cifras de primoinfección activa alcanza a 7,23 % en escuelas de medio rural infectado y 4,1 % en el medio urbano y suburbano [5].

GENERALIDADES SOBRE INMUNIDAD TUBERCULOSA

ALERGIA EN LA TUBERCULOSIS HUMANA

Los conocimientos actuales permiten decir que se defienden mejor del peligro de la reinfección tuberculosa, aquellos sujetos que han superado una primoinfcción tuberculosa benigna.

La alergia cuando es la expresión de una infección no dominada, se acompaña generalmente de fenómenos de hipersensibilidad, lo que representa un peligro, vale decir, que no siempre una alergia de infección es algo deseable, ni representa tampoco una seguridad en su comportamiento frente a las reinfecciones.

Es un hecho conocido en la epidemiología de la tuberculosis, la mayor tendencia entre los individuos analérgicos de todas las edades, de contraer una tuberculosis cuyo índice de gravedad es elevado, cuando se los expone al contagio conocido o ignorado de una fuente tuberculosa.

Von Pirquet, que introdujera en la pediatría y en la epidemiología

* En 1948 fué de 134,8 por cada 100.000 habitantes.

su famoso concepto sobre la alergia, estableció el papel de la reacción con tuberculina en los infectados, usando el test que lleva su nombre, facilitando al médico por primera vez, un medio seguro para poder afirmar la existencia de la infección.

En la infección, una respuesta tuberculínica positiva indica que el germen está activo o al menos liberando los productos de intoxicación del mismo.

La sensibilidad a la tuberculina, testimonio de una infección primaria que puede conferir una resistencia, no está exenta de los peligros conocidos de la reinfección.

Si tenemos a nuestro alcance un medio capaz de producir esta resistencia frente al contagio, con un factor de inmunidad dominante, sin ninguno de los peligros que la alergia de infección implica y a la que hemos hecho referencia antes, habremos conseguido dar un paso en firme en la protección frente a la tuberculosis.

PRINCIPIOS DE LA PREMUNICION CON EL B. C. G.

El conocimiento de los hechos referidos y la seguridad mayor que tienen frente al contagio aquellos que superaron la primoinfección, hace que toda la orientación actual en la profilaxis de la infección tuberculosa, sea dirigida hacia la premunición vacunal, que sin los riesgos de la infección virulenta, pone al organismo en mejores condiciones de resistencia.

Hoy ya no se discute la inocuidad del B. C. G. Más de diez millones de vacunaciones realizadas en el mundo entero mostraron, en las experiencias llevadas a cabo durante 25 años y en todos los medios, que el calmetizado no sufre ningún daño que pueda imputarse a las vacuna en sí [6]. En más de 30.000 vacunados de nuestra experiencia, no observamos ningún accidente que se pudiera atribuir a la vacuna.

Sobre su eficacia hay también, en base a las estadísticas, una aceptación universal de la protección indiscutible que confiere en el niño, contra la evolución postprimaria de la infección tuberculosa, especialmente su generalización en el organismo. En el adulto joven no infectado y en toda edad demostró el B. C. G. que confiere al individuo vacunado una resistencia significativa y útil frente a la infección virulenta (estudiantes, nurses, soldados, etc.).

Ya es tiempo de comprender que la práctica de vacunar a un grupo de niños, con controles semejantes, sólo tiene interés académico; hay hechos repetidos en todos los centros donde se practica el B. C. G. que muestran la evidencia de su acción protectora.

DESARROLLO DE LA VACUNACION EN LA ARGENTINA

En el año 1925 se inició por primera vez la vacunación con B. C. G. en la República Argentina. A. Igartúa vacunó en La Plata un grupo de

niños por vía bucal con B. C. G. preparada con la primera cepa traída al país por R. Arena y que es la misma que se utiliza actualmente en la preparación de la vacuna en los distintos laboratorios del país.

A estos primeros siguen los que A. Raimondi vacunó meses más tarde, que eran los hijos de madres tuberculosas asistidos en el Hospital Tornú (Buenos Aires).

Se inició la vacunación por vía bucal con 440 niños (1925-1930). En el año 1933 se consigue la autorización para vacunar a todos los nacidos en las maternidades municipales de la Capital Federal, administrando el B. C. G. por vía bucal (tres dosis de 0,01 g). Desde 1937 se inicia la vacunación por vía subcutánea y en el año 1942 por vía intradérmica.

La vacuna utilizada en Buenos Aires es preparada por el Instituto Bacteriológico del Ministerio de Salud Pública de la Nación y por el Laboratorio del Centro de Vacunación Albert Calmette de la Liga Argentina Contra la Tuberculosis (C. A. Urquijo), es utilizada la cepa Arena.

La modificación de la virulencia de la cepa y al hablar de virulencia no lo decimos en el sentido de Jensen, sino en el sentido de actividad alergizante de la misma, la pudimos apreciar al iniciar en 1943 la vacunación con el B. C. G. preparado en Buenos Aires. Notamos que en la misma dosis de 0,15 mg no obteníamos el mismo porcentaje de alérgicos que con la vacuna preparada en el Instituto de Tisiología de Córdoba, lo que nos obligó a aumentar la dosis a 0,30 mg para obtener el porcentaje de respuestas positivas a que estábamos acostumbrados. Este hecho fué referido ya por nosotros y Degoy [7] y confirmado por Urquijo en sus vacunados de Buenos Aires (comunicación personal).

En La Plata y en la provincia de Buenos Aires, después del intento de Igartúa se reinicia la vacunación en forma efectiva desde 1943. Prácticamente se uniforman las normas a partir de septiembre de 1944 y la vacunación se hace predominantemente entre recién nacidos, ya que las cifras de vacunados a esa edad se eleva al 65 % del total de vacunados, que corresponde a 37.385 recién nacidos. Hacemos una referencia detallada más adelante. Se utiliza la cepa Arena y la vacuna es preparada en el Instituto Biológico del Ministerio de Salud Pública de la Provincia.

Los totales de vacunados de la provincia de Buenos Aires, bajo el contralor de la Dirección de Lucha Antituberculosa dependiente del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de la Provincia, corresponden a 57.385 individuos (1945-1949). La vacunación se realiza, entre otras en las siguientes instituciones:

En 21 dispensarios de la provincia	9 303	vac. en toda edad
En 28 centros de profilaxis y tratam.	19 337	vac. en toda edad
En 3 preventorios	742	niños de toda edad

En 69 hospitales en la prov. de B. As.	15 114	predom. recién nacidos
En 25 centros materno infantiles	12 689	predom. recién nacidos

Los resultados obtenidos en estos vacunados, muestran que el 85 % se vuelven alérgicos al mes de la vacunación y cerca del 80 % todavía conservan su alergia al año. Se usó preferentemente la vía intradérmica (0,15 mg) en la vacunación de la provincia de Buenos Aires y 0,20 g por vía digestiva más recientemente en La Plata (P. Rojas).

En la ciudad de Santa Fe (I. Naput), se inició la vacunación en forma sistemática en el año 1941 a recién nacidos, en niños mayores y adultos analérgicos. Se usó exclusivamente la vía intradérmica y los resultados obtenidos en vacunados expuestos al contagio, referido por el jefe de la vacunación son óptimos, respecto a la mortalidad tuberculosa que es del 0 % y una morbilidad tuberculosa de 3,75 % con formas clínicas benignas.

La vacunación en Córdoba, iniciada en 1935 por vía bucal, con un número limitado de niños, pero que fueron aumentando en forma progresiva como se puede deducir por el cuadro 1 que refleja con respecto al total de nacimientos, un porcentaje que alcanza casi a la mitad de los recién nacidos en el año 1941 y desde ese entonces, más de la tercera parte de los nacidos en la ciudad de Córdoba se benefician de la vacuna, ello tiene valor estadístico significativo, en la incidencia sobre la mortalidad por meningitis tuberculosa a que hacemos referencia más adelante.

CUADRO 1

Porcentaje de recién nacidos que fueron vacunados con B. C. G. en la ciudad de Córdoba

Año	*Nº de nacimientos animados*	*Nº de vacunados*	*%*
1935	6858	26	0,3 %
1936	6804	50	0,7 „
1937	6879	770	11,1 „
1938	6269	827	13,0 „
1939	6364	1396	21,9 „
1940	7485	2878	38,4 „
1941	7350	3627	49,3 „
1942	7522	2829	37,4 „
1943	7988	3040	38,1 „
1944	8875	3152	35,5 „
1945	9820	4152	42,3 „
1946	9921	3714	37,4 „
1947	9893	4377	45,1 „

Los centros donde predominantemente se vacunó a los recién nacidos fueron: la Maternidad Nacional de Córdoba, la Maternidad del Hospital San Roque y con algunas interrupciones los niños bajo la atención

domiciliaria de la Asistencia Pública, en otras edades en el Instituto de Tisiología, Casa Cuna y Hospital Rawson.

Al informar de las técnicas usadas, referimos la cantidad de niños vacunados y los resultados obtenidos.

Fuera de esos niños vacunados de medio hospitalario pertenecientes a las clases pobres, se vacunó también en la maternidad particular (Pereira y Singerman) en una proporción creciente. En el cuadro 2 puede verse como cada vez es mayor el número de niños de la clase media y acomodada cuyos padres permiten ya la vacunación. La difusión cada vez mayor de la vacuna en esos medios, se explica por la formación de una conciencia sanitaria que favorece la difusión del B. C. G.

CUADRO 2

Vacunados con B. C. G. en la maternidad particular

Año 1940	29	niños r. n.
Año 1941	60	„ „
Año 1942	45	„ „
Año 1943	64	„ „
Año 1944	87	„ „
Año 1945	56	„ „
Año 1946	100	„ „
Año 1947	139	„ „
Año 1948	247	„ „
Aña 1949 hasta 30 sept.	170	„ „
Total	997	niños r. n.

En cuanto a las otras ciudades del país, hacemos referencia a las cifras de vacunación en la planilla respectiva, que refleja una difusión de la vacuna cada vez mayor en los centros hospitalarios y dispensarios del país (Cuadro 3).

TECNICA DE LA VACUNACION Y METODOS USADOS EN NUESTRA EXPERIENCIA

En el año 1935 se inician en Córdoba las primeras vacunaciones en recién nacidos del Instituto de Maternidad y dos años más tarde en los recién nacidos atendidos por la Asistencia Pública. En 1938, entre niños expósitos de la Casa Cuna y meses más tarde entre los recién nacidos en la maternidad del Hospital San Roque.

El Instituto de Tisiología de la Universidad de Córdoba, que dirigiera en ese entonces el Prof. Sayago tenía bajo su contralor toda la vacunación que se realizaba en la ciudad y otros puntos de la provincia, proveía de vacuna y visitadoras para la calmetización, extendió los beneficios de la misma a los adultos anérgicos, en diversos grupos, especialmente entre los estudiantes universitarios y secundarios.

CUADRO 3

Vacunación con B. C. G. en la Argentina

Ciudades o Provincias	*Edades de la vacunación*	*Año en que se inició la vac.*	*Vía y dosis*	*Nº total de vacun.*
Capital Federal [1]	Recién nacidos y analérgicos de otras edades	1925	Bucal, subcutánea e intradérmica.	198.871
Córdoba (Ciudad y Prov.)	Recién nacidos y analérgicos	1935	Todas las vías y técnicas	36.994
Buenos Aires (Provincia) [2]	Recién nacidos y analérgicos de toda edad	1937	Intradérm. 0,15 mg y bucal 0.20 g.	6.671
		1945	Idem, idem, idem.	59.010
La Plata [3]	Recién nacidos y analérgicos	1945 1949	Intradérm. 0,15 mg y bucal 0.20 g.	40.203
Santa Fe (C.) [4]	En toda edad	1941	I. D. 0,15 mg	5.000
Rosario [5]	En toda edad	1939	I. D.	2.352
Mendoza [6]	En toda edad	Nov. 1938 y 1939	I. D.	1.024
			I. D.	13.093
San Juan [7]	Recién nacidos y analérgicos	1939	I. D.	5.634
La Rioja	—	1944	I. D.	845
Corrientes [8]	En toda edad	1944	I. D.	633
Tucumán [9]	En toda edad	1945	I. D.	2.807
Otros centros del país	—	—	—	850
Soldados	—	1944-48	—	30.401
			Total	404.388

1. *Dr. C. A. Urquijo.*—La lucha municipal antituberculosa y la Liga Argentina contra la tuberculosis.
2. Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Buenos Aires.
3. *Dr. P. Rojas.*—Centro de Prof. La Plata y Estab. del Ministerio de Salud Púb.
4. *Dr. I. Naput.*—Ministerio de Salud Pública.
5. *Dr. J. López Bonilla.*—Casa del niño. Hospicio, Nurses y Estudiantes.
6. Liga Arg. contra la Tub. (L. Armani), hasta oct. 1939.
   Liga Arg. contra la Tub. (Setaro), 1939-1949.
7. Liga Arg. contra la Tub. y otros Centros.
8. *Goya M. Sellarés.*
9. *Zamudio y Páez de la Torre* y otros.

Los resultados de toda la labor realizada desde 1935 a la fecha, fueron referidos por nosotros juntamente con G. Sayago, A. Degoy e I. Naput en diversas publicaciones, conferencias, comunicaciones a congresos y sociedades científicas [7 a 22].

La vacuna empleada se preparaba en el Instituto durante cinco años

bajo la dirección de Arena, con una cepa traída por él mismo del Instituto Pasteur de París y más tarde por Palazzo.

La intensidad de la vacunación fué aumentando en Córdoba paulatinamente, desde su comienzo en 1935 y fué realizada en una institución que consiguió difundir no sólo la vacuna, sino crear la conciencia que servía para apoyarla y aceptarla sin resistencia, sin contar para ello con disposición sanitaria ni leyes que la protegiesen. La vacunación correspondía principalmente a medios pobres, salvo la experiencia de la maternidad particular, que llegó a vacunar un total de 997 niños.

La experiencia del Instituto de Maternidad fué la más numerosa, estuvo bajo nuestro contralor directo, ya que actuamos como pediatras de esa institución y como encargados de la Sección B. C. G. en el Instituto de Tisiología, donde se seguían los niños calmetizados.

Al comienzo se practicó la vacunación sólo en niños eutróficos, con conocimiento previo del estado de salud de la madre y realizado un aislamiento del niño de las fuentes de contagio, hasta la aparición de la alergia. Luego el gran número de vacunados y la dificultad de tener asistencia hospitalaria en número apropiado, hizo que se empezara a efectuar sólo parcialmente el estudio de los mismos, antes y después de la vacunación y finalmente se administró el B. C. G. sin ninguna selección previa.

El material humano de la Asistencia Pública fué vacunado desconociendo la condición del medio familiar y sin aislar al niño, técnica que fué denominada por Sayago en su oportunidad, como "vacunación sucia", que en nuestra experiencia ya demostró rendir un beneficio efectivo y que aconsejábamos cuando no se estaba capacitado para realizar una vacunación en masa, cumpliendo las condiciones que la ortodoxia aconseja. El apremio de la vacunación antituberculosa no permite dilaciones en la espera de contar con medios bien dotados.

Iniciamos la vacunación por vía bucal, administrando al recién nacido dentro de los primeros diez días, en tres días alternos 0,01 de gramo de B. C. G.

En la maternidad particular se administró desde hace 15 meses 0,10 g de B. C. G. en una sola dosis. Son vacunas provenientes del Instituto Vizcondesa de Moraes (Assis) y Degoy en el Hospital Rawson (1942-1943), vacunó niños de 5 meses hasta los 14 años de edad con una dosis de 0,20 g preparadas por el Dr. Palazzo. Luego reflejamos en un gráfico comparado los resultados obtenidos en el estudio de la alergia de esta vacuna (Gráfico 3).

El total de vacunados por vía bucal alcanzó a 805 niños.

Luego vacunamos por vía subcutánea, haciendo una dilución de 0,04 mg de B. C. G. en 1 cm^3 de suero fisiológico, en una sola inyección. El total de niños vacunados por esta vía fué de 436, todos nacidos en el Instituto de Maternidad. Hicimos ensayos con dosis mayores que fuimos aumentando progresivamente de 0,06 mg hasta alcanzar 0,20 mg con el

propósito de obtener un mayor número de respuestas alérgicas a la tuberculina; pero la formación de algunos abscesos nos hizo cambiar esta vía por la intradérmica.

La vía intradérmica fué la predominantemente usada a través de toda nuestra experiencia y recurrimos a esta vía para facilitar la tarea del personal técnico encargado del B. C. G., limitado por los recursos que la sección poseía. Prácticamente podemos decir que casi todos los niños nacidos desde el año 1938 en adelante fueron vacunados por esa vía en las maternidades y en la Asistencia Pública y esa fué la vacuna usada en los adultos analérgicos.

La dosis más empleada fué de 0,15 mg de B. C. G. inyectada en la piel de la cara ánterointerna del antebrazo y en los nacidos en el Instituto de Maternidad en la piel de la fosa supraespinosa del omoplato.

En 1943 empezamos a usar el B. C. G. preparado por Urquijo en el Laboratorio de la Liga Argentina Contra la Tuberculosis, pero obteniendo respuestas alérgicas menos frecuentes optamos por duplicar la dosis a 0,30 mg; los resultados comparados obtenidos los referimos en el gráfico 3 [7].

Usamos en 1939-1940 el método de Rosenthal de la multipuntura, así como el de las escarificaciones que Negré empleara por primera vez. Estas experiencias las hicimos para formarnos un concepto personal de estas técnicas. El total de vacunados por multipuntura fué de 45 niños, en un estudio comparativo de 10, 20, 30 y 40 punturas usando soluciones de 0,01 g de B. C. G. por cm^3. Las escarificaciones que resultaban el método más fácil para el personal fué el elegido en 146 niños, estudiamos también la respuesta tuberculínica [17].

El estudio alérgico correspondiente a estas vacunaciones usando 10 mg de tuberculina, permitió descubrir una mayor precocidad en la respuesta positiva que comenzó en la segunda semana, alcanzando al cabo de cuatro semanas 98,8 %. El promedio de aparición de la alergia por estos métodos fué entre 14 y 22 días y los usábamos en medios infectados, cuando no era posible aislar al recién nacido de la fuente de contagio [17].

El estudio alérgico comparativo de nuestros vacunados por las distintas vías ya fué referido por nosotros en sucesivos trabajos [7, 9, 10, 12, 13, 14, 19] pero queremos sólo recordar que el conocimiento de la alergia postvacunal es importante para establecer la eficacia de una vacunación.

Wallgren [22], afirma que inocular B. C. G. no es premunizar y que para considerar vacunado al individuo tenemos que estar seguros de haber administrado un B. C. G. activo y proveniente de una cepa que no esté disminuyendo en su capacidad premunizante. El patrón que tenemos para medir la actividad del B. C. G. y su penetración en el organismo, es decir, que la vacunación es válida, es la respuesta alérgica positiva. Pero la eficacia de la vacuna la dan los resultados clínicos y radiológicos de los niños expuestos al contagio.

CARACTERES DE LA APARICION Y DURACION DE LA ALERGIA TUBERCULINICA PRODUCIDA POR EL B. C. G.

En la práctica, los vacunados por cualquiera de las técnicas, responden positivamente a la tuberculina en una proporción constante que llega a las ocho semanas hasta cerca del 100 %. El estudio alérgico seriado de los casos de nuestra experiencia, nos permitió establecer que la alergia tuberculínica del calmetizado es débil en su intensidad, en las pruebas intradérmicas y hace necesario el uso de dosis de 1 hasta 10 miligramos para ponerla en evidencia, no es tumultuosa para instalarse, lo hace de un modo progresivo, así a la segunda semana hay un eritema fugaz y a la tercera o cuarta semana se define por la infiltración neta en su carácter positivo y en el curso del tiempo es regresiva. La intensidad de la alergia es de una o dos cruces. Sus características en color, tamaño de la infiltración, etc., la hacen para el experto diferenciable de la alergia de la infección.

En los individuos portadores de una alergia latente, la intensidad puede ser mayor o exaltarse por la exposición al contagio.

Al igual que en la infección natural virulenta, hay un lapso entre la llegada del B. C. G. y la aparición de la alergia, tiempo variable, que en nuestra experiencia oscila entre 7 y 120 días. Una revacunación precoz puede acortar este período en forma manifiesta.

DESAPARICION Y REAPARICION DE LA ALERGIA EN LOS VACUNADOS

Es un hecho comprobado también por nosotros, que si se examinan los vacunados alérgicos en épocas sucesivas, es cada vez mayor, con el correr de los meses, el número de individuos que va perdiendo esa condición.

Esto se observa en forma gradual no sólo en el número de las respuestas, sino en la calidad de las mismas que cada vez es menos manifiesta, necesitando a veces 10 miligramos de tuberculina o la nueva llegada de B. C. G. muerto o activo para encenderse; generalmente a los 18 meses de la vacunación la alergia desaparece y ese es el momento de efectuar la revacunación para que el organismo no pierda los beneficios del B. C. G. La persistencia prolongada, debe hacer sospechar una infección sobreagregada.

En nuestras observaciones alejadas, aún en medio conocido y no infectante, encontramos respuestas positivas débiles muchos años más tarde, que alcanza en su duración, en vacunados de la Casa Cuna, hasta 10 y 12 años (Cuadro 7).

Es un hecho observado que en algunos individuos infectados, desaparece la sensibilidad tuberculínica. En ellos o en algunos vacunados que perdieron la alergia, la administración de B. C. G. determina la

aparición precoz del nódulo vacunal y de la sensibilidad a la tuberculina (fenómeno de Willis-Sayé [24]). Estos hechos demuestran la existencia de una alergia latente llamada por Assis [25] infratuberculínica y que puede ser puesta en evidencia no sólo con la vacunación, sino administrando B. C. G. muerto. En estos individuos con estado alérgico latente, la administración del B. C. G. provoca la conversión en positiva de una tuberculina negativa anterior.

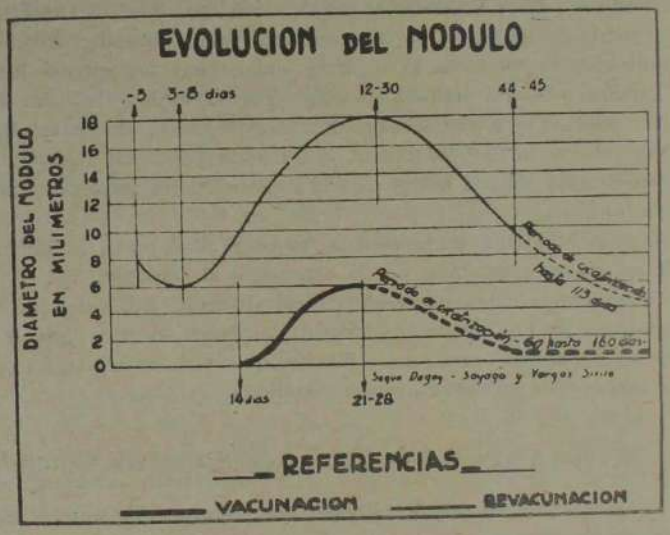


Gráfico 2

En la revacunación por vía intradérmica la nueva inyección de B. C. G. determina respuestas locales distintas a la primovacunación; en algunos casos respuestas tipo tuberculínicas antes de la aparición del nódulo vacunal que es precoz. En la primovacunación el nódulo aparece a las dos semanas, mientras que en la revacunación hay respuestas infiltrativas precoces que denuncian la existencia de la alergia residual y aceleran la formación del nódulo, que por lo general es de un tamaño mayor (Gráfico 2). Si la revacunación se hace a cortos intervalos, la sensibilidad tuberculínica se atenúa.

ESTUDIO ALERGICO DE LOS VACUNADOS

Algunos resultados recientes del estudio alérgico de los vacunados en distintos centros del país, reflejan que cada vez hay mayor uniformidad en las respuestas alérgicas, condicionadas no sólo por la unifor-

midad de las vacunas en su cultivo, preparación, administración, etc., sino también por un mayor conocimiento de las condiciones de exploración en esa alergia vacunal.

Así en La Plata, los datos referidos por Rojas dan para los recién nacidos vacunados un resultado positivo elevado: 83,54 % en estudios alérgicos llevados a cabo a los 40 días y al año de la calmetización. Resumiremos los resultados de esa ciudad y de la provincia de Buenos Aires desde 1944 a julio de 1949, en el siguiente cuadro:

N° de calmetizados	*Edad de los mismos*	*N° de estudiados*	*% de resp. positivas*
7057	Recién nacidos	2005	83,54 %
11982	De 1 mes a 79 años	5100	93,96 „
97588	Todas las edades	36484	81,53 „
19539	Escolares de 6 - 17 años	16169	80,66 „

En los escolares de La Plata del cuadro precedente, fué estudiada su alergia, agrupándolos por edades (años 1945-1949).

Edad en años	*N° de vacunados*	*N° de estudiados*	*% de result. positivos*
6 a 8	3941	3312	84,2 %
9 a 11	7046	5661	80,4 „
12 a 14	4924	3864	78,5 „
15 a 17	258	216	83,7 „

En Santa Fe, Naput refiere los siguientes resultados:

Lactantes (Mantoux 1 x 10)	63,89 %
Vollmer	91,89 „
Otras edades (Mantoux 1 x 10)	64,46 „
Vollmer	55,59 „
Revacunados (Mantoux 1 x 10)	42,60 „
Vollmer	14,27 „

López Bonilla, en Rosario de Santa Fe, obtiene el 90 % de alérgicos a los 2 meses de la inyección del B. C. G.

En Córdoba los distintos estudios alérgicos en vacunados que efectuamos desde 1938 hasta la fecha [9, 10, 12, 15, 17, 19, 20] nos permiten sacar las siguientes conclusiones:

Que la vacunación con B. C. G. cualquiera sea la técnica usada, es capaz de producir respuestas alérgicas siempre que se use vacuna fresca y en dosis suficiente.

La vía bucal, que en las dosis de 0,01 g por vez (tres veces), nos daba 50 % de respuestas positivas, en nuestra experiencia con 0,10 g permitió obtener 90 % de respuestas positivas:

CUADRO 4

158 vacunados al nacer con B. C. G.
Vía bucal 0,10 g

Estudio alérgico en 60 niños

Edad del niño	*Negat.*	*Mantoux 1/100* +	++	+++
2 meses		6		
3 meses	3	12	5	
4 meses	1	3	1	
6 meses		4		
8 meses	1	5	1	
12 meses	1	7	2	1*
14 meses		4	2	
16 meses		1		
		42	11	1
Totales	6=10 %		54=90 %	

54 positivas: 90 %.
6 negativas: 10 %

* Su radiología, E. S. y hemocitológico es normal.

y en la experiencia con 0,20 g de Degoy, la cifra de los alérgicos fué mayor (curva 3).

CURVAS COMPARATIVAS DEL PORCENTAJE DE ALERGIA SEGUN DOSIS EMPLEADA EN NIÑOS VACUNADOS AL NACER (VIA INTRADERMICA) Y HASTA LOS 13 AÑOS (VIA DIGESTIVA)

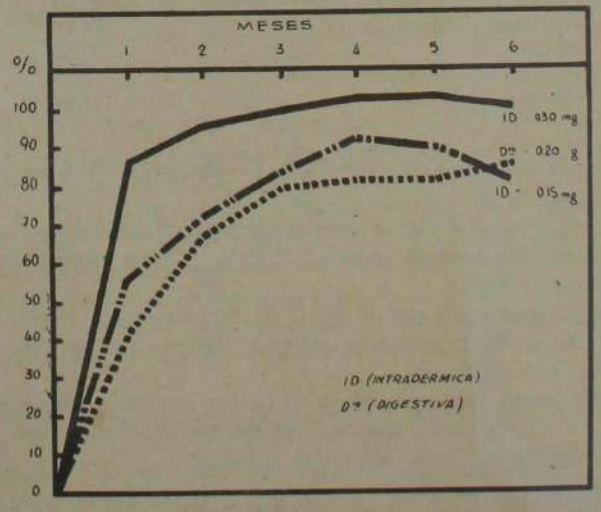


Gráfico 3

Los hechos que relata Assis[25] sobre la vacunación por vía oral y su experiencia en los hijos de tuberculosos, permiten entrever que el método primitivo de la calmetización por vía digestiva, tan injustamente abandonado, renace con gran aceptación y por razones fáciles de comprender provoca menos resistencia entre los familiares del recién nacido. Al igual con la vía intradérmica, a medida que aumentamos la dosis obtuvimos un mayor número de respuestas alérgicas (curva 3).

RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO EN NIÑOS VACUNADOS Y NO VACUNADOS

Durante estos últimos años fuimos estudiando con interés los niños calmetizados provenientes de hogares sospechosos o infectados y que eran portadores de una alergia tuberculínica persistente.

Ya anteriormente referimos al VI Congreso Panamericano de la Tuberculosis (La Habana 1945 [19]) y al V Congreso Internacional de Pediatría [20], los resultados resumidos de estas investigaciones realizadas en 112 niños vacunados, que comparamos con 112 niños no vacunados. En los vacunados estudiados por lo menos dos años después de la vacunación, la alergia era débil y alcanzaba al 73,7 % y en los no vacunados la alergia débil era del 38,5 %, mientras que la intensa alcanzaba el 61,4 %. El estudio radiológico mostró entre los vacunados expuestos al contagio el 57,5 % de lesiones y predominantemente residuales y el 74,3 % de lesiones entre los no vacunados, con gran frecuencia de formas activas.

Pero más recientemente hicimos un estudio tomando niños vacunados, que llevaban de 5 a 12 años de la vacunación, en medios tan altamente infectados que fallecieron 16 familiares convivientes en el grupo de los vacunados y 6 en el de los no vacunados.

CUADRO 5

63 niños vacunados al nacer expuestos al contagio

Edades en años	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*	*12**	*Total*	*%*		
Alergia:											
1/100 Positiva	2	10	12	5	12	1	4	46	84,1%	±	2.46
1/10 Positiva	2	3	—	1	1	—	—	7			
Negativa	1	5	1	1	1	1	—	10	15,9 „	±	2.46
Rayos X:											
Normal	1	9	2	2	4	—	2	20	31,7 „	±	3.14
Activo bipolar	—	—	1	—	—	—	—	1	1,5 „	±	0.84
Activo monopolar	—	—	1	—	—	—	—	1	1,5 „	±	0.84
Residual bipolar	—	3	2	2	3	1	1	12	19 „	±	2.64
Residual monopolar	4	6	7	3	7	1	1	29	46 „	±	3.36
Lavado gástrico:											
Positivo 2	—	—	2	—	—	—	—	2	10 „	±	2.02
Negativo 18	—	4	5	2	5	1	1	18	90 „	±	2.02

Fallecen 16 familiares convivientes de tuberculosis pulmonar. Conjuntivis flictenular y eritema nudoso no fué observado en estos niños

* Los 4 niños de esa edad fueron vacunados al nacer por vía oral.

Llegamos a observar que la alergia en los vacunados era débil en intensidad y alcanzó el 84,1 %, es un grupo de 63 niños conviventes con bacilíferos y en 36 niños no vacunados, conviventes con bacilíferos, era de 94,4 %; usamos tuberculina en solución al 1 x 1000 en estos y en su gran mayoría daban respuestas de 3 a 4 cruces (Cuadros 5 y 6).

CUADRO 6

36 niños no vacunados expuestos al contagio

Edades en años	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*	*12*	*Total*	*%*	
Alergia:										
Positiva	7	4	8	3	1	5	6	34	94,4%	± 1.54
Negativa	2	—	—	—	—	—	—	2	5,6 „	± 1.54
Rayos X;										
Normal	4	2	3	—	—	1	—	10	27,7 „	± 3.02
Activo bipolar	3	1	1	—	—	1	1	7	19,4 „	± 2.67
Activo monopolar	—	—	2	1	—	—	1	4	11 „	± 2.12
Residual bipolar	2	—	1	—	—	2	3	8	22,2 „	± 2.80
Residual monopolar	—	—	—	—	—	1	1	2	5,5 „	± 1.54
Reinfección	—	2	1	1	1	—	—	5	13,8 „	± 2.33
Lavado gástrico:										
Positivo	2	2	1	—	—	1	—	6	30 „	± 3.06
Negativo	2	3	5	—	—	2	2	14	70 „	± 3.06

Fallecen 6 convivientes familiares de tuberculosis pulmonar. Tres conjuntivitis flictenular en este grupo de niños



Gráfico 4

La radiología en los dos grupos, marcó diferencias significativas. En los vacunados sólo 3 % de formas activas y en los no vacunados 44,8 % de formas activas (activas primarias y de reinfección). El gráfico Nº 4 resulta bien ilustrativo en ese sentido.

El lavado gástrico denuncia la presencia del bacilo de Koch en la inoculación al cobayo en 10 % de los vacunados y en el 30 % de los no vacunados.

En nuestros 63 casos vacunados no observamos ninguna conjuntivitis flictenular, ni eritema nudoso, no así en los 36 niños no vacunados que presentaron 3 de ellos conjuntivitis flictenular.

Los resúmenes reflejan en detalle los resultados a que acabamos de hacer referencia.

Revisamos con Degoy dos grupos vacunados en estudio comparativo y cuyas planillas presentamos. Pertenecen a un ambiente controlado (Casa Cuna) y en los 50 vacunados al nacer sólo el 42 % es alérgico todavía y presentan un 2 % de lesiones activas y 10 % de lesiones residuales (Cuadro 7).

CUADRO 7

Grupo de la Casa Cuna (ambiente controlado)

50 Niños vacunados al nacer con 0,15 mg. Estudiados de 4 a 13 años de la vacunación

Edades en años	*4 y 5*	*6 y 7*	*8 y 9*	*10 y 13*	*Total*	*%*		
Alergia:								
Positiva	4	3	10	4	21	42 %	±	3.33
Negativo	21	2	6	—	29	58 „	±	3.33
Rayos X:								
Normal	23	4	15	2	44	88 „	±	2.19
Activo bipolar	—	—	—	—	—	—		
Activo monopolar	1	—	—	—	1	2 „	±	0.29
Residual bipolar	1	—	—	1	2	4 „	±	0.39
Reinf. monopolar	—	1	1	1	3	6 „	±	0.51

Grupo de la Casa Cuna (ambiente controlado)

39 Niños analérgicos vacunados por vía intradérmica a distintas edades con dosis de 0,04 mg (6), de 0,10 mg (8) y de 0,15 mg (25)

	5 a.	*9 a.*	*10 a.*	*11 a.*	*Total*	*%*		
Alergia:								
Positiva	1	6	3	13	23	58,9%	±	3.32
Negativa	1	1	1*	13	16	41,1 „	±	3.32
Rayos X:								
Normal	2	5	4	23	34	87,1 „	±	2.26
Activo	—	—	—	—	—	—		
Residual	—	2	—	3	5	12,9 „	±	2.26

* Este niño fué vacunado por multipuntura.

En los 39 vacunados tardíamente obsérvase un 58,9 % de alérgicos, sin lesiones activas y sólo con 12,9 % de lesiones residuales (Cuadro 7).

Revisamos también dos grupos de niños vacunados al nacer, uno

expuesto y otro no expuesto al contagio; en los 17 niños expuestos la alergia fué de 94,1 %, con 11,8 % de lesiones activas y 29,4 % de formas residuales. Entre los 45 niños no expuestos el 66,6 % eran alérgicos; 6,7 % de lesiones activas y 8,9 % de formas residuales.

Las planillas que presentamos dan los detalles de esta última investigación (Cuadro 8).

CUADRO 8

CAMST *

17 niños de 4 a 8 años de edad expuestos al contagio vacunados al nacer

Vacunados 0,15 mg, vía intradérmica

	4 y 5 a.	6 y 7 a.	Total	%		
Alergia:						
Positiva	9	7	16	94,1%	±	0.50
Negativa	1*	—	1	5,9 „	±	0.50
Rayos X:						
Normal	6	4	10	58,8 „	±	3.32
Activo bipolar	—	2	2	11.8 „	±	2.17
Residual bipolar	2	1	3	17,6 „	±	5.56
Residual monopolar	2	—	2	11,8 „	±	2.17

* Sólo investigación 1/1000.

45 niños vacunados al nacer no expuestos al contagio de 4 a 10 años de edad

Vacunados 0,15 mg, vía intradérmica

	4 a.	5 a.	6 a.	7 a.	8 a.	9 a.	Total	%		
Alergia:										
Positiva	9	7	7	2	3	2	30	66,6%	±	3.18
Negativa	6	3	3	1	1	1	15	33,4 „	±	3.18
Rayos X:										
Normal	12	9	10	2	2	3	38	84,4 „	±	2.44
Activo bipolar	2	—	—	—	1	—	3	6,7 „	±	1.69
Res. bipolar	—	1	—	1	1	—	3	6,7 „	±	1.69
Res. monopolar	1	—	—	—	—	—	1	2,2 „	±	0.98

* Centro de Asistencia Médico Social de la Tuberculosis.

INFLUENCIA DE LA VACUNACION SOBRE LA MORTALIDAD POR TUBERCULOSIS

Un hecho real es que las lesiones tuberculosas en la radiología del vacunado son mínimas y por lo general llevan en poco tiempo a las formas residuales, es decir, la morbilidad tuberculosa es influenciada por la vacunación preventiva, pero debe establecerse hasta dónde es capaz la vacunación de proteger al niño contra la generalización de la enfermedad.

En trabajos anteriores [17] referimos que 3 casos fallecieron por tuberculosis generalizada, eran niños que no debían considerarse premunizados, uno infectado por la madre en los primeros días de la vacunación, el otro cuando no estaba en condiciones de considerarse inmune, ya que

a los 20 meses de la vacunación contrae un sarampión en un momento que se supone con escasa protección vacunal, el tercer caso fué infectado por la madre en el período prealérgico. Ahora debemos agregar un cuarto caso, es un niño de 3 años y medio, supuesto vacunado, pero sin estudio postvacunal de la alergia, revisamos la lista de los fallecidos por meningitis tuberculosa en el Registro Civil y constatamos sólo el nombre de ese vacunado.

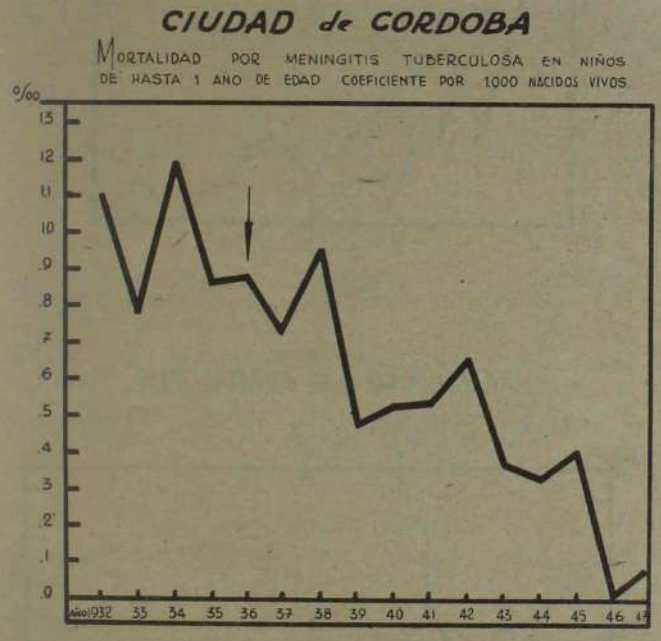


Gráfico 5

Por otra parte, estudiamos en la ciudad de Córdoba la frecuencia de los óbitos por meningitis en el primer año de vida, por cada mil nacidos vivos desde el año 1932 al de 1947 y pudimos comprobar una caída marcada de la curva de mortalidad en esa edad desde 1936 en que se inicia la vacunación (Gráfico 5).

Luego comparamos la curva de mortalidad por meningitis tuberculosa en los 10 primeros años de vida, en 1935 y 10 años más tarde, los resultados que se expresan en el gráfico número 6 muestran que antes de la vacunación fallecen 22 niños y en 1944, 12 niños en total. Un hecho semejante observamos en 1937, que fallecen 24 niños y en 1946 diez niños de esas edades.

MORTALIDAD POR MENINGITIS TUBERCULOSA
EN CORDOBA - 1 A 10 AÑOS DE EDAD

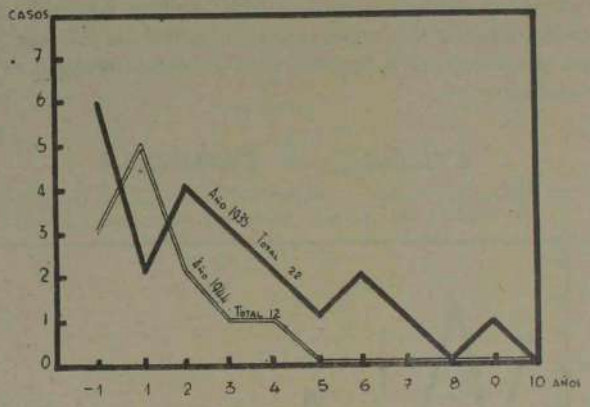


Gráfico 6

CIUDAD de CORDOBA

CURVA DE MORTALIDAD POR MENINGITIS TUBERCULOSA DE 1 A 10 AÑOS
REFERIDOS A CADA 100.000 HABITANTES - AÑOS 1932-1947

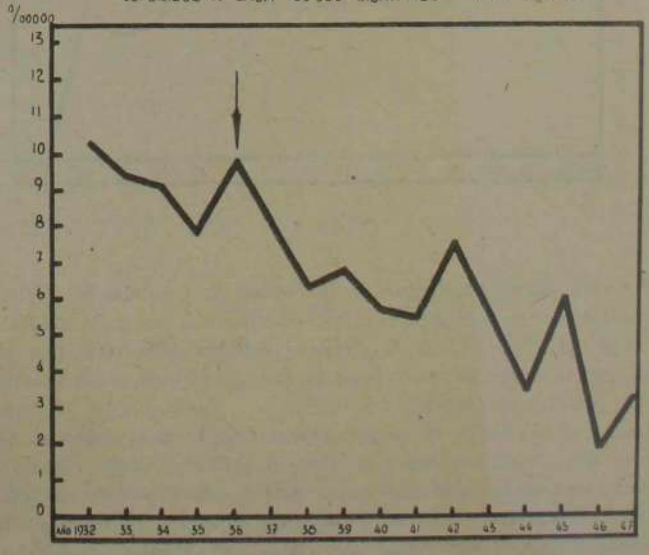


Gráfico 7

Si observamos igualmente la curva de la mortalidad por meningitis tuberculosa de uno a diez años de edad, referidos a cada 100.000 habitantes de la ciudad de Córdoba, observamos que desde 1936 la declinación es marcada (Gráfico 7).

Si recordamos que más de 35 % de los nacidos en la ciudad son vacunados, debemos inferir que esa caída de la curva debe haber recibido la influencia de la vacunación, que deja menos niños en condiciones de sufrir infecciones tuberculosas que llevan a la generalización.

Si se vacunara todos los recién nacidos, con seguridad, al menos en el primer año, las cifras de mortalidad tuberculosa bajarán a valores mínimos.

ELEMENTOS A CONSIDERAR PARA UNIFORMAR LAS ESTADISTICAS SOBRE VACUNACION CON EL B. C. G.

CRITERIO ACONSEJABLE

En la vacunación:

Tipo de vacuna. Técnica en primovacunación de recién nacidos. Dosis.	Vía intradérmica 0,30 de miligramo, o bucal 10 centigramos dosis única.
Revacunación y primovacunación tardía.	Sólo vía intradérmica. Resulta útil como informe de la alergia residual.
Procedencia de la vacuna.	Un solo laboratorio en cada país y de ser posible preparar vacuna deshidratada, un solo laboratorio para varios países.

En el estudio alérgico:

Tuberculina.	Usar la tuberculina de la misma procedencia (en nuestro país la del Instituto Bacteriológico).
Estudio alérgico de los vacunados.	Primera Mantoux 1 x 100, 1/10 cm^3. Segunda Mantoux 1 x 10, 1/10 cm^3 Lectura a las 48 horas. Escala de la National Tuberculosis Association. Primera investigación de la alergia a los 6 meses; si da negativa revacunar, si es positiva investigar 18 meses más tarde, siguiendo cada año las otras.
Estudio alérgico previo a la vacunación tardía.	Primera Mantoux 1 x 1000, 1/10 cm^3. Segunda Mantoux 1 x 10 y vacunar por vía I. D. leyendo la reacción del nódulo a las 48 horas.
Estudio alérgico de la revacunación.	Primera información, al observar la reacción nodular de las primeras 48 horas. Cada año repetir una reacción Mantoux 1 x 100.

En el estudio radiológico:

Uniformación de técnica. La radiología del tórax debe ser efectuada para un estudio comparativo, con técnica uniforme. Abreu para un primer informe y radiografía panorámica en las sospechosas.

Clasificación. Simplificar la clasiifcación de las mismas. Sería suficiente para fines estadísticos.

1º Normales

2º Complejo primario
- Infiltración parenquimatosa
- Hiliar
- Bipolar
- Residual

3º Tuberculosis de reinfección.

En el criterio clínico:

Datos a considerar en la infección tuberculosa. Para considerar la infección tuberculosa en los vacunados y en los controles, se deben consignar cuando es posible los datos, sobre la investigación bacteriológica (lavado gástrico), la eritrosedimentación y el informe anátomopatológico.

En los datos estadísticos:

Datos en los grandes grupos. Debe recordarse que los datos que den *la masa de vacunados y no vacunados* deben ser pocos, pero los más importantes y fáciles de obtener: una sola Mantoux (1 por 100), una Abreu, edad, antecedentes de contacto con enfermos tuberculosos y mortalidad general y tuberculosa.

Datos en grupos seleccionados. Los estudios estadísticos comparativos de *grupos seleccionados* de vacunados y de control deben considerar: edades iguales, medio ambiente semejante, conocer la existencia de individuos infectantes en el medio, estudio radiológico y alérgico completo, estudio del contenido gástrico, *morbilidad* general y tuberculosa en especial, *mortalidad* general y tuberculosa.

LA LEGISLACION EN LA REPUBLICA ARGENTINA

En el corriente año se presentan dos proyectos de ley, una nacional a estudio del Congreso para la creación del Instituto Nacional de Vacunación Antituberculosa y otra en la provincia de Buenos Aires, estableciendo ambas la obligatoriedad de la vacunación en forma progresiva y compulsiva para toda la población, al cabo de pocos años.

Estas leyes, ya con toda seguridad, encontrarán facilitada su aplicación por haberse creado en la población del país la conciencia de los beneficios reales y de la inocuidad de la vacunación. Esa fué la labor realizada por los distintos centros del país, cuyos resultados evidentes se reflejan en la literatura sobre el tema en los últimos doce años. En Córdoba la labor de la escuela del Prof. Sayago, de la que formamos parte; en Buenos Aires especialmente la labor de Urquijo, Sayé, Vaccarezza, Rojas, D'Ovidio y otros, no sólo ilustró a los medios especializados, sino permitió a aquellos centros aún no conocedores del problema, formarse una real conciencia del valor del B. C. G.

Como sucedió en todos los países, salvo un reducido grupo de pediatras y obstetras, los tisiólogos fueron los más entusiastas impulsores de la vacunación. La gente pobre, que realmente es la que se beneficia de esa vacunación anónima hospitalaria, es la que cada vez más exige la aplicación del B. C. G. y las clases medias o burguesas, así como los médicos fueron los últimos en aceptarla y recién ahora la permiten o la piden para sus hijos. Esto es un hecho real que lo vivimos nosotros en Córdoba y que refleja en forma demostrativa de las dificultades que debió vencer la calmetización.

Transcribimos a continuación algunas disposiciones reglamentarias de la ley de vacunación de la provincia de Buenos Aires que establece la obligatoriedad de vacunación, al promulgarse para:

"a) Los recién nacidos.

b) Los que siendo anérgicos integren o frecuenten núcleos infectados, desempeñen sus funciones en establecimientos dedicados a la atención y tratamiento de enfermos tuberculosos, o por cualquier otra razón deban tomar contacto aún espaciado con enfermos bacilíferos.

c) Las personas o grupos que a juicio de la Dirección General de Lucha Antituberculosa deban vacunarse.

Al año de la promulgación de la ley, para los que siendo anérgicos:

a) Ingresen o cursen sus estudios en los establecimientos de enseñanza provinciales, municipales o privados en el territorio de la provincia de Buenos Aires.

b) Desempeñen sus tareas en el servicio doméstico.

c) Ingresen o desempeñen sus funciones en la administración provincial o municipal.

d) Deban realizar gestiones ante instituciones oficiales, provinciales o municipales.

e) Se encuentren albergados y por consiguiente bajo la custodia del Estado, en hogares provinciales o municipales para huérfanos, inválidos, mendigos, etc., en hospitales para alienados o sufran condenas en cárceles.

f) Desempeñen sus tareas como empleados u obreros en la industria y el comercio en el territorio de la provincia.

g) Deseen contraer matrimonio.

La obligatoriedad comenzará a regir a los dos años de su promulgación para el resto de los habitantes de la provincia, una vez comprobado su estado de anergia.

Los certificados de alergia por vacunación de los recién nacidos y primo vacunados tendrán una duración de un año, al cabo del cual debe someterse nuevamente a las pruebas tuberculínicas y en su caso a las revacunaciones. Los certificados de alergia por revacunación tendrán una duración de tres años, debiendo someterse nuevamente a las pruebas tuberculínicas y en su caso a las revacunaciones".

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1º Más de 400.000 vacunaciones antituberculosas con B. C. G. realizadas en la Argentina desde 1925 a la fecha, permiten certificar hechos favorables a la acción protectora de la vacuna frente al contagio tuberculoso.

2º Todos los métodos de vacunación son útiles con los fines de realizar una premunización efectiva, la experiencia extranjera y del país permiten aconsejar la vía bucal con dosis única, así como la intradérmica.

3º El estudio alérgico hecho en la Argentina sobre grandes grupos de vacunados demostró que se vuelven alérgicos entre el 85 % y 95 % a las seis semanas. La experiencia nuestra de Córdoba permite asegurar que los resultados alejados de la vacunación son óptimos. En 63 niños de 6 a 12 años de edad, vacunados al nacer y en ocasión del contagio, por pertenecer a ambiente altamente infectantes mostraban: persistente alergía, aunque atenuada en sus manifestaciones; cuadros radiológicos correspondientes a formas activas sólo en un 3 %, mientras que en 36 niños no vacunados, de la misma edad y ambiente, mostraron elevada frecuencia de respuestas tuberculínicas intensas y 44,2 % de formas activas de tuberculosis. En otros grupos de niños vacunados; uno al nacer y otro más tarde (Casa Cuna), de ambiente controlado, sólo denunció 2 % de formas activas sin mortalidad por tuberculosis en el primer grupo y ninguna en el segundo.

4º La comprobación del bacilo de Koch en el contenido gástrico fué en la investigación reciente hecha en los grupos de niños convivientes con bacilíferos de 6 a 12 años de edad, del 10 % en los vacunados al nacer y del 30 % en no vacunados.

5º La mortalidad por meningitis tuberculosa en la ciudad de Córdoba en niños menores de un año de edad, fué en 1937 de 0,96 por cada 1.000 nacimientos animados y en 1947 fué de 0,09 por 1.000, mientras que en esos mismos años la mortalidad tuberculosa de toda forma y en todas las edades fué respectivamente de 220,5 y 179,5 por cada 100.000 habitantes. El descenso de la mortalidad por meningitis tuberculosa la suponemos influenciada por la vacunación cada vez más frecuente entre los recién nacidos y bajará más aún cuando se vacune a todos los recién nacidos, ya que en la actualidad sólo se calmetiza en el 35 al 50 % de los mismos.

6º Las estadísticas para ser comparables deben reflejar resultados

parejos. Estos se obtendrán empleando una vacuna uniformemente activa, su administración debe hacerse por una sola técnica, dosis útil y constante; el estudio alérgico debe ser uniforme en la técnica, dosis y calidad de tuberculina empleada, revacunar cuantas veces sea necesario, para poder considerar realmente premunizado al individuo que recibe el B. C. G., especialmente aquellos expuestos al contagio.

BIBLIOGRAFIA

1. "Actas y Trab. del 1er. Cong. Nac. de Puericultura", p. 468.
2. "Actas y Trab. del V Cong. Pan-Am. Tb.", (Bs. As.-Córdoba, 1940), p. 415, t. II.
3. "Actas y Trab. del V Cong. Pan-Am. Tb.", (Bs. As.-Córdoba, 1940), p. 473, t. II.
4. "Actas y Trab. del V Cong. Pan-Am. Tb.", (Bs. As.-Córdoba, 1940), p. 522, t. II.
5. Relato Oficial Argentino al VII Cong. Pan.-Am. Tb. (Lima, 1947).
6. Premier Congres Int. du B.C.G. Inst. Pasteur, Paris, 1948, p. 335.
7. "Arch. Arg. de Ped.", t. XXIII, p. 356.
8. "La Prensa Méd. Arg.", 1939, t. XXVI.
9. "Actas y Trab. del VI Cong. Nac. de Med.", Córdoba, 1938, t. III, p. 942.
10. "Rev. Tb. del Urug.", 1938, t. VII, nº 6.
11. Temas de Tisiologia, t. XIII - XV, p. 97.
12. "Actas y Trab. del V Cong. Pan-Am. Tb.", (Bs. As.-Córdoba, 1940), t. II, p. 481.
13. "Actas y Trab. del 1er. Cong. Nac. de Puericultura", (Bs. As., 1940), t. I, p. 451.
14. "Arch. Arg. de Ped.", 1941, t. XV, p. 334.
15. "Actas de Tisiol. y Climatol.", 1942, I, p. 1.
16. "Hora Méd. do Brasil", 1942, vol. II, p. 111.
17. *Chattás, A.*—La vacunación antituberculosa con el B.C.G. Córd. Ed. Imp. de la Univ de Córdoba, 1942, 1 vol., 264 p.
18. "Actas y Trab. VI Cong. Pan-Am. Tb.", La Habana, 1945.
19. "O Hospital", 1946, p. 669.
20. "Acta Pediat. Scand.", 1947, XXXVI, p. 520.
21. "Arch. Arg. de Ped.", 1948, XXX, p. 3.
22. "La Prensa Méd. Arg.", 1948, XXXV, p. 1425.
23. "Amer. J. of Dis. of Child.", 1948, vol. LXXVI, p. 485.
24. "Arch. Arg. de Ped.", 1941, XVI, p. 234.
25. "O Hospital", 1942, XXI, p. 795; 1943, XXIV, p. 491 y 1943, XXVI, p. 837.

Sociedad Argentina de Pediatría
Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202410632

Desafíos en la evaluación de pacientes con errores innatos de la inmunidad ante la implementación de la vacuna antineumocócica conjugada 20-valente

Challenges in the evaluation of patients with inborn errors of immunity following the implementation of the 20-valent pneumococcal conjugate vaccine

Diana Cabanillas[1], María N. Tahuil[1], Carolina Bouso[1], Astrid Schellnast Faure[1], Gabriela Belardinelli[1], Laura Del Pino[1], Celeste Ballester[1], Ileana Moreira[1], Laura Sasia[1], Elma Nievas[1], Lucía Tarquini[1], Luz Martin[1], Lucía Caputi[1], Denise Menard[1], Agostina Llarens[1], Lucía Peirano[1], Luciano Urdinez[1], Ignacio Uriarte[1], Daniela Di Giovanni[1], Andrea Gómez Raccio[1], Victor Skrie[1], Miguel Galicchio[1], Julio C. Orellana[1], Lorena Regairaz[1], Diana Liberatore[1], Mariana Villa[1]

RESUMEN

La introducción de la vacuna antineumocócica conjugada de 20 serotipos (VCN20) en Argentina es una oportunidad para optimizar la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva. Sin embargo, esta nueva vacuna plantea desafíos en el diagnóstico de la falla de respuesta a polisacáridos (FRPS), un error innato de la inmunidad perteneciente al grupo de deficiencias de anticuerpos. La FRPS se caracteriza por una respuesta inadecuada a los antígenos polisacáridos contenidos en la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (VPN23). La discontinuación de la VPN23 y la introducción de la VCN20 dificultan la evaluación de la respuesta a los polisacáridos, ya que la VCN20 induce una respuesta inmunitaria T-dependiente.

Este documento revisa los criterios diagnósticos actuales de FRPS y las limitaciones de las herramientas diagnósticas disponibles. Se discuten alternativas para la medición de anticuerpos polisacáridos y se plantea la necesidad de disponer de VPN23 para un grupo determinado de pacientes.

Palabras clave: *inmunidad innata; enfermedades del sistema inmune; vacunas neumocócicas;* Streptococcus pneumoniae.

ABSTRACT

The advent of the 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) in Argentina is a tool to optimize the prevention of invasive pneumococcal disease. Nonetheless, this new vaccine has complicated the diagnosis of selective antibody deficiency (SAD), an inborn error of immunity characterized by an inadequate response to the polysaccharide antigens present in the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). The withdrawal of PPSV23 and the introduction of PCV20 hinder the evaluation of polysaccharide responses, given that PCV20 induces a T-dependent immune response. This review examines the current diagnostic criteria for SAD and the limitations of available diagnostic tests in the context of these vaccine changes. Alternative strategies for measuring polysaccharide antibodies are discussed, and the need to maintain PPSV23 availability for a specific patient cohort is emphasized.

Keywords*: innate immunity; immune system diseases; pneumococcal vaccines*; Streptococcus pneumonia.

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10632

Cómo citar: Cabanillas D, Tahuil MN, Bouso C, Schellnast Faure A, Bellardinelli G, Del Pino L, et al. Desafíos en la evaluación de pacientes con errores innatos de la inmunidad ante la implementación de la vacuna antineumocócica conjugada 20-valente. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6): e202410632.

[1] Grupo de Trabajo en Inmunología, Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondencia para *Diana Cabanillas: cabanillasdiana@gmail.com*

Financiamiento*: Ninguno.*

Conflicto de intereses*: Ninguno que declarar.*

Recibido*: 28-12-2024*
Aceptado*: 18-3-2025*

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

INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae es una bacteria extracelular capsulada considerada comensal ubicua del tracto respiratorio superior. Sin embargo, puede producir enfermedad localizada (otitis, neumonía) o enfermedad neumocócica invasiva (ENI).[1]

La incidencia de la infección por *S. pneumoniae* tiene una curva pronunciada en forma de U respecto a la edad, con mayor incidencia en lactantes y ancianos. Este patrón demuestra que la respuesta inmunitaria frente a *S. pneumoniae* mejora en los niños a medida que madura el sistema inmune y luego disminuye en ancianos debido a la inmunosenescencia.[1]

Existen actualmente dos tipos de vacuna para la prevención de enfermedad invasiva por neumococo: vacunas conjugadas y vacuna polisacárida. Esta última solo está indicada para su administración en mayores de 2 años.[2]

En 2011 Argentina incorporó al calendario nacional la vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos (VCN13) en la población pediátrica. En 2017 se aprobó la vacunación en adultos mayores y personas con factores de riesgo con un esquema secuencial que incluye la VCN13 seguida de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos (VPN23).[3]

En julio de 2023, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizó el uso de la vacuna antineumocócica conjugada 20 valente (VCN20) en niños a partir de las 6 semanas de vida, en adultos mayores y en personas con factores de riesgo reemplazando la vacunación secuencial. Esto lograría coberturas sobre el 95 % de los serotipos circulantes productores de ENI.[2,3]

En abril de 2024, se publicaron los lineamientos técnicos de la estrategia nacional para la incorporación de la VCN20, en la población de mayores de 5 años con factores de riesgo (*Tabla 1*) y para las personas mayores de 65 años.[3]

La vacunación con VPN23 en pacientes con errores innatos de la inmunidad (EII) cumple un doble rol: protección contra ENI y diagnóstico de falla de respuesta de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos (FRPS).[4]

La introducción de la VCN20 nos propone un desafío respecto al diagnóstico de esta entidad.

El objetivo de este artículo es revisar los criterios diagnósticos de FRPS y las herramientas para su evaluación, en el contexto de implementación de la VCN20 y discontinuación de la VPN23 en Argentina.

RESPUESTA INMUNE NORMAL FRENTE A NEUMOCOCO

La defensa del huésped frente al *S. pneumoniae* involucra mecanismos de la inmunidad innata y de la inmunidad adaptativa.[2] La respuesta innata, primera línea de defensa contra la infección neumocócica, incluye células caliciformes que producen moco y epiteliales ciliadas que trabajan simultáneamente con el moco para eliminar los patógenos. Además, estas células secretan citocinas y quimiocinas, pudiendo destruir directamente el neumococo mediante la secreción de péptidos antimicrobianos.[5,6]

Si estas barreras son superadas, se activan otros mecanismos de la inmunidad innata, como la acción de los neutrófilos, de los macrófagos y del sistema de complemento.[5]

Conjuntamente, las células presentadoras de antígeno se trasladarán del sitio de infección al ganglio linfático más cercano activando la inmunidad adaptativa, compuesta por linfocitos T (LT), linfocitos B (LB) que producen anticuerpos contra polisacáridos y contra antígenos proteicos.[7] Dado que *S. pneumoniae* contiene antígenos multivalentes (polisacáridos) en su cápsula, requiere además de la activación de una respuesta adaptativa independiente de LT, mediada por LB de la zona marginal del bazo y LB1 de mucosas. Esta respuesta T-independiente se desarrolla entre los 2 y los 4 años de vida.[5]

Tabla 1. Población de riesgo de enfermedad neumocócica invasiva (ENI)

Inmunodeficiencias primarias
Inmunocompromiso por medicación
Trasplante de progenitores hematopoyéticos
Asplenia funcional o anatómica
Implante coclear
Fístula de líquido cefalorraquídeo
Patologías crónicas: cardiopatía, enfermedad pulmonar, enfermedad hepática, diabetes mellitus, alcoholismo, tabaquismo

FALLA DE RESPUESTA A POLISACÁRIDOS

Los EII comprenden un grupo diverso de defectos del sistema inmune que generalmente implican un aumento de susceptibilidad a infecciones. De acuerdo a la clasificación IUIS (del inglés: *International Union of Immunological Societies*, Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas) del 2022, los EII se clasifican en 10 grupos diferentes, de los cuales las deficiencias primarias de anticuerpos (PAD, del inglés: *primary antibody deficiencies*) son los EII más comunes.[8] De acuerdo al compromiso en la síntesis de anticuerpos, la vacunación en las diferentes PAD puede tener un rol terapéutico, diagnóstico y/o pronóstico.[9,10]

La falla de respuesta de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos (FRPS) es una PAD definida por la inadecuada respuesta del sistema inmunológico frente a antígenos polisacáridos como los contenidos en la VPN23, que ocurre en personas mayores de 2 años de vida y se presenta con infecciones sinopulmonares recurrentes. Este defecto puede presentarse aislado o como parte de otras inmunodeficiencias primarias o secundarias.[4]

La medición de anticuerpos IgG antineumococo, tanto a nivel global como serotipo específico, es una herramienta diagnóstica esencial para evaluar la respuesta humoral a los polisacáridos.

La prueba diagnóstica por excelencia para esta entidad es la de inmunoadsorción enzimática (ELISA) de tercera generación o tecnología multiplex Luminex® para IgG específica de serotipos.[11,12] Un nivel protector de anticuerpos se define como ≥1,3 µg/mL para cada serotipo; un criterio de referencia es el logro de niveles protectores en al menos el 50-70 % de los serotipos vacunales.[12,13]

En Argentina se dispone de una prueba ELISA que mide IgG antineumococo global. Se consideran protectores títulos de anticuerpos antineumococo superiores a 113 mg/L medidos entre 4 y 6 semanas luego de aplicada la vacuna polisacárida. Valores menores de 30 mg/L son categorizados como respuesta ausente, mientras que títulos intermedios (entre 30 y 113 mg/L) ameritarían medir anticuerpos específicos contra los diferentes serotipos. Se propone la titulación en el tiempo cuando la respuesta inicial es aceptable, pero persisten las infecciones.[14]

Los pacientes afectados se benefician con la indicación oportuna de tratamiento, que tiene como objetivo disminuir el número y la gravedad de las infecciones para mejorar la calidad de vida y prevenir complicaciones, como la pérdida auditiva o las bronquiectasias. Las opciones recomendadas en la actualidad incluyen el uso profiláctico de antibióticos y, en algunos casos, la administración de gammaglobulina en dosis sustitutiva.[4]

La incorporación de la vacuna VCN20 obstaculiza el diagnóstico de la FRPS por los métodos antes mencionados, al estimular el sistema inmune con prácticamente los mismos serotipos que la vacuna polisacárida, pero por vía T-dependiente (*Tabla 2*). A esto se suma la discontinuación de la provisión de VPN23, especialmente en vacunatorios públicos. En este escenario, la respuesta del sistema inmune frente a antígenos polisacáridos (producción de anticuerpos por la vía T-independiente) ya no se podría medir de la forma tradicional, lo que nos desafía a buscar nuevas herramientas para el diagnóstico de FRPS y a replantearnos los criterios para indicar tratamiento en este grupo de pacientes.

HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS COMPLEMENTARIAS PARA FRPS DISPONIBLES EN ARGENTINA

Otros estudios que se solicitan a los pacientes en quienes se sospecha PAD o FRPS y apoyan el diagnóstico, pero no son de utilidad para confirmar esta entidad, son los siguientes:

- **Isohemaglutininas:** son anticuerpos naturales dirigidos contra antígenos del grupo ABO; permiten estimar la capacidad funcional de las células B para producir anticuerpos

Tabla 2. Serotipos incluidos en las vacunas contra neumococo disponibles en Argentina

Vacunas antineumocócicas	Serotipos incluidos
13 serotipos (VCN13) *Prevenar 13®*	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F
20 serotipos (VCN20) *Prevenar 20®*	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, **8**, 9V, **10A**, **11A**, **12F**, 14, **15B**, 18C, 19A, 19F, **22F**, 23F, **33F**
Pneumovax23® (VPN23)	1, **2**, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, **9N,** 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, **17F**, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F

naturales contra antígenos polisacáridos. Los anticuerpos naturales (IgM e IgG) son producidos en ausencia de estimulación antigénica previa por los linfocitos B1. El título normal es mayor a 1/8. Como limitante, debemos considerar que carecen de utilidad en pacientes grupo AB.

- **Subclases de IgG:** la IgG es un anticuerpo neutralizante, activador de respuestas inflamatorias. Existen cuatro subclases: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.[15] La deficiencia de subclases de IgG, definida como niveles por debajo del percentil 5 en una o más subclases, puede ser asintomática. Sin embargo, adquiere relevancia clínica cuando se asocia con infecciones recurrentes y un defecto en la respuesta de anticuerpos, especialmente en niños mayores de 5 años. La FRPS puede asociar deficiencia de IgG2 y/o IgG4.[16]
- **Subpoblaciones de LB:** su estudio permite reconocer distintos estadios evolutivos del LB a través de moléculas específicas de superficie (CD, del inglés: *cluster of differentiation*) por citometría de flujo.[15] Si bien es un método valioso para detectar defectos en la funcionalidad del LB, y seguir su comportamiento en el tiempo, no permite la identificación de pacientes con FRPS.

HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS PARA FRPS UTILIZADAS A NIVEL INTERNACIONAL

Dentro de las herramientas diagnósticas alternativas para medir la respuesta frente a antígenos polisacáridos, se encuentra la medición de anticuerpos en respuesta a la estimulación con vacuna *Salmonella typhi* (Typhim Vi®). Esta es una vacuna polisacárida pura, parenteral, para mayores de 2 años con esquema de una dosis. Ha mostrado una seroconversión 4 semanas después de la aplicación y sus anticuerpos permanecen durante 2-3 años. En diferentes países, se ha estudiado, con resultados alentadores, el valor diagnóstico de la medición de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) frente al antígeno Vi de *Salmonella typhi* para detectar inmunodeficiencias humorales. El uso de gammaglobulina como tratamiento de pacientes inmunodeficientes no afectó la mediana de respuesta, mostrando beneficios comparativos con los de las vacunas frente a neumococo. En Estados Unidos y en España (donde *Salmonella typhi* no es endémica), han medido el aumento de títulos de anticuerpos posterior a la inmunización. En España, se encontró una discrepancia en la comparación entre los valores de anticuerpos antineumocócicos y antisalmonella por lo que concluyen que los anticuerpos antisalmonella pueden utilizarse de forma complementaria. Los estudios también pudieron ser extrapolados a población pediátrica, particularmente en aquellos pacientes en quienes la determinación de anticuerpos serotipo específicos contra neumococo es inaccesible.[17-19] La vacunación con Typhim Vi aparece como una alternativa adecuada para evaluar la respuesta inmune de pacientes con sospecha de EII.

La principal dificultad para la implementación de este método es que la vacuna no está incorporada al calendario nacional, y que no tendría indicación más allá de la evaluación del sistema inmune.

COMENTARIOS FINALES

La vacuna antineumocócica conjugada 20 valente (VCN20) es una vacuna que amplía el rango de cobertura de serotipos específicos para *Streptococcus pneumoniae*, disminuye las probabilidades de infecciones asociadas a dichos serotipos y es una estrategia superadora para prevenir ENI en la población general.

Sin embargo, su implementación y la discontinuidad de VPN23 en la Argentina trae aparejado un inconveniente para los pacientes con EII. La evaluación de la respuesta polisacárida independiente de LT, en pacientes con inmunoglobulinas normales e infecciones recurrentes, resulta en este contexto un desafío. La imposibilidad de evaluar esta respuesta conlleva la ausencia de diagnóstico en este grupo de pacientes y la consecuente imposibilidad de implementar un tratamiento adecuado, deteriorando su condición de salud con alto impacto en la calidad de vida del paciente y su familia.

Para arribar al diagnóstico de FRPS, se necesitarán nuevas herramientas, aún no disponibles en Argentina, y una redefinición de los criterios que se adapten a la nueva situación local.

La posibilidad de tener acceso a vacuna VPN23 para un grupo acotado de pacientes con infecciones recurrentes e inmunoglobulinas normales sería indispensable para el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de FRPS, garantizando además la cobertura antineumocócica en niños entre 2 y 5 años, para quienes aún en la Argentina no se ha reglamentado la administración de VCN20. ■

Afiliaciones

Los autores del presente documento pertenecen a las siguientes instituciones:

Unidad de Inmunología, Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata (DC, ASF, LT, LR); Unidad de Inmunología Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán (MNT); Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes, Santiago, Chile (CB); Clínica Bazterrica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (GB); División Alergia e Inmunología, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba (LDP, LM, VCS,JCO); Servicio de Inmunología y Reumatología, Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Mendoza (MCB); Servicio de Inmunología, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (LC, IM, AGR, DDG); Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba (LS); Hospital Pediátrico Alexander Fleming, Mendoza (EN); Departamento Materno-Infantil, Hospital General de Agudos J. M. Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (VM); Servicio de Inmunología y Reumatología, Hospital El Cruce, Florencio Varela (AL, LP); Consultorio de Inmunología, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (LU); Unidad de Inmunología, Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil Don Victorio Tetamanti, Mar del Plata (IU); Unidad de Inmunología, Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario (MG); Sección de Inmunología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (DL); Servicio de Inmunología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (MV).

REFERENCIAS

1. Ramos-Sevillano E, Ercoli G, Brown JS. Mechanisms of Naturally Acquired Immunity to Streptococcus pneumoniae. *Front Immunol*. 2019;10:358.
2. Bonvehí P, Ceballos A, Mónaco M, Nacinovich F, Rozenek M, Stecher D, et al. Recomendación Vacunación contra neumococo. Sociedad Argentina de Infectología, 2024. [Consulta: 31 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1755-recomendacion-de-vacunacion-contra-neumococo
3. Argentina. Ministerio de Salud. Lineamientos Técnicos y Manual de Vacunación Vacuna Antineumocócica Conjugada de 20 serotipos en mayores de 5 años. Abril 2024. [Consulta: 31 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/lineamiento_tecnico_vcn20_2024_2342024.pdf
4. Cabanillas D, D'Alessandro V, Diez G, Regairaz L. Falla de respuesta anticorpórea frente a antígenos polisacáridos: serie de casos. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(6):e247-51.
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 10ª ed. BArcelona: Elsevier; 2022.
6. Brooks LRK, Mias GI. Streptococcus pneumoniae's Virulence and Host Immunity: Aging, Diagnostics, and Prevention. *Front Immunol*. 2018;9:1366.
7. Zhang Q, Bernatoniene J, Bagrade L, Paton JC, Mitchell TJ, Hammerschmidt S, et al. Regulation of production of mucosal antibody to pneumococcal protein antigens by T-cell-derived gamma interferon and interleukin-10 in children. *Infect Immun*. 2006;74(8):4735-43.
8. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-507.
9. Tahuil MN, Bouso C, Llarens A, Urdinez L, Gómez Raccio A, Di Giovanni D, et al. Recomendaciones para la inmunización de pacientes con errores innatos de la inmunidad. *Arch Argent Pediatr*. 2025;123(3):e202310308.
10. Milito C, Soccodato V, Collalti G, Lanciarotta A, Bertozzi I, Rattazzi M, et al. Vaccination in PADs. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(6):626.
11. Bucciol G, Schaballie H, Schrijvers R, Bosch B, Proesmans M, De Boeck K, et al. Defining Polysaccharide Antibody Deficiency: Measurement of Anti-Pneumococcal Antibodies and Anti-Salmonella typhi Antibodies in a Cohort of Patients with Recurrent Infections. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):105-13.
12. Garrido-Jareño M, Sahuquillo-Arce JM, Rodríguez-Vega H, Lloret-Sos C, Gil-Brusola A, López-Hontangas JL, et al. IgG antibody response to pneumococcal-conjugated vaccine (Prevenar®13) in children with immunodeficiency disorders. *Med Microbiol Immunol*. 2023;212(1):93-102.
13. Janssen LMA, Heron M, Murk JL, Leenders ACAP, Rijkers GT, de Vries E. Focusing on Good Responders to Pneumococcal Polysaccharide Vaccination in General Hospital Patients Suspected for Immunodeficiency. A Decision Tree Based on the 23-Valent Pneumococcal IgG Assay. *Front Immunol*. 2019;10:2496.
14. Perez EE, Ballow M. Diagnosis and management of Specific Antibody Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(3):499-510.
15. Sanz I, Wei C, Jenks SA, Cashman KS, Tipton C, Woodruff MC, et al. Challenges and Opportunities for Consistent Classification of Human B Cell and Plasma Cell Populations. *Front Immunol*. 2019;10:2458.
16. Van der Burg M, Dalm VASH, Weemaes CMR. Isotypes defects. En: Sullivan KE, Stiehm ER, (eds). Stiehm's Immune Deficiencies Inborn Errors of Immunity. 2nd ed. London: Academic Press; 2020:523-36.
17. Sánchez-Ramón S, de Gracia J, García-Alonso AM, Rodríguez Molina JJ, Melero J, de Andrés A, et al. Multicenter study for the evaluation of the antibody response against salmonella typhi Vi vaccination (EMPATHY) for the diagnosis of Anti-polysaccharide antibody production deficiency in patients with primary immunodeficiency. *Clin Immunol*. 2016;169:80-4.
18. Guevara-Hoyer K, Gil C, Parker AR, Williams LJ, Orte C, Rodríguez de la Peña A, et al. Measurement of Typhim Vi IgG as a Diagnostic Tool to Determine Anti-polysaccharide Antibody Production Deficiency in Children. *Front Immunol*. 2019;10:654.
19. Alonso-Larruga A, Barrios Y, Franco A, Suárez-Toste I, Rodríguez-Salazar MJ, Matheu V. Salmonella Typhi Vaccination Response as a Tool for the Stratification of Risk in Patients with Predominantly Antibody Deficiencies. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(10):2423.

Sociedad Argentina de Pediatría
Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510821

Constancia de salud de niños, niñas y adolescentes, como requisito para realizar actividad física en Argentina. Posicionamiento de la Sociedad Argentina de Pediatría, 2025

Health Certificates for Children and Adolescents as a Requirement for Physical Activity in Argentina: Position Statement of the Sociedad Argentina de Pediatría 2025

Juliana Pochetti[1], Daniel Ponczosznik[1], Celeste López[1], Vanina Stier[2], Romina Valerio[2], María Guinot[3], María A. Yamasiro[3], Gustavo Farruggia[3]

RESUMEN

Ante el riesgo representado por el sedentarismo, se resalta la importancia de la educación física escolar como herramienta de salud y la jerarquización de profesores y licenciados que imparten esta asignatura. Deben respetarse los derechos de niños, niñas y adolescentes al acceso a la salud, la atención médica, la recreación y el deporte. La constancia de salud debe exigirse como parte de la documentación anual que presenten los alumnos, no siendo limitante para participar de las clases de Educación Física. Solo se excluirá de la participación en forma transitoria o permanente de dichas clases a aquellos niños, niñas o adolescentes que presenten una constancia médica que así lo indique. Dada la baja incidencia de eventos graves en estas edades durante la realización de ejercicios físicos, es mucho mayor el riesgo que representa el sedentarismo.

Palabras clave: *conducta sedentaria; educación y entrenamiento físico; maestros.*

ABSTRACT

In light of the risk posed by sedentary lifestyles, the importance of school physical education as a health tool and the hierarchy of teachers and graduates who teach this subject is emphasized. The rights of children and adolescents to access health care, medical attention, recreation, and sports must be respected. A health certificate should be required as part of the annual documentation that students must submit, but this should not be a limitation to participate in physical education classes. Only children and adolescents who present a medical certificate indicating otherwise may be excluded from participation in these classes, either temporarily or permanently. Given the low incidence of serious events at these ages during physical exercise, the risk posed by a sedentary lifestyle is much greater.

Keywords: *sedentary behavior; physical education and training; school teachers.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10821

Cómo citar: Pochetti J, Ponczosznik D, López C, Stier V, Valerio R, Guinot M, et al. Constancia de salud de niños, niñas y adolescentes, como requisito para realizar actividad física en Argentina. Posicionamiento de la Sociedad Argentina de Pediatría, 2025. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(6):e202510821.

[1] Comité Nacional de Medicina del Deporte; [2] Comité Nacional de Pediatría Ambulatoria; [3] Grupo de Trabajo de Salud Escolar; Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondencia para *Juliana Pochetti: juliana.pochetti@gmail.com*

Financiamiento*: Ninguno.*

Conflicto de intereses*: Ninguno que declarar.*

Recibido: 17-7-2025
Aceptado: 9-8-2025

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

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se ha visto un alarmante incremento de enfermedades cardiovasculares favorecido por una serie de factores de riesgo, entre los cuales la obesidad y el sedentarismo son dos de los agentes modificables que más están afectando a la población mundial.

Niños, niñas y adolescentes (NNA) no son ajenos a estos flagelos. Una de las estrategias para combatirlos es disminuir el sedentarismo a través de la promoción y puesta en práctica de la actividad física; la actividad física escolar es una de las herramientas que debemos jerarquizar.

Para establecer recomendaciones, se analizaron documentos publicados en los últimos 5 años en Argentina y el mundo. Especialmente se revisaron las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y publicaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría que resaltan la importancia del ejercicio físico como herramienta para el mantenimiento o la mejora de la salud. Además, se consultó legislación vigente en Argentina relacionada con el tema.

RECOMENDACIONES

- Los NNA tienen derecho a un control pediátrico integral, al menos una vez al año; debe garantizarse el acceso a este.
- Los NNA tienen derecho a llevar una vida activa y a participar de las clases de Educación Física y de deportes.
- El riesgo para la salud que representa el sedentarismo es muy superior al potencial riesgo de la realización de ejercicios físicos.
- En la infancia y adolescencia, existen pocas y bien definidas contraindicaciones para participar de las clases de Educación Física y de deportes.
- La constancia de salud debe ser solicitada como parte del legajo escolar. Debe ser aceptada toda aquella elaborada dentro del último año calendario.
- La presentación de la constancia de salud no debe ser limitante para la participación del NNA en la asignatura Educación Física.
- Solo se exceptuará de participar de las clases de Educación Física al NNA que presente una constancia médica que lo limite o contraindique en forma temporal o definitiva.

DISCUSIÓN

Las Directrices de la OMS sobre Actividad Física y Hábitos Sedentarios-2020[1] indican que el mínimo para personas de entre 5 y 17 años es de al menos 60 minutos al día de actividad física de intensidad moderada a vigorosa, incluyendo al menos 3 días a la semana de ejercicios de intensidad vigorosa que refuercen músculos y huesos. Esto incluye a NNA con enfermedades crónicas o discapacidad. Si bien en las traducciones de las Directrices se menciona lo recomendado como “actividad física” (esto es “todo movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que requiere consumir energía”), debemos destacar que lo que produce verdaderos beneficios para la salud es el “ejercicio físico” (subcategoría de actividad física programada, estructurada y repetitiva, que responde a un fin, en el sentido de mejorar o mantener uno o más componentes de la forma física).[2]

La última encuesta mundial de salud escolar realizada por la OMS encontró que alrededor del 80 % de NNA no alcanza los niveles mínimos de actividad física recomendados.[3]

El derecho a la salud de las niñas, niños y adolescentes es fundamental, y está consagrado en la Convención sobre los Derechos del Niño y también es un pilar de la Ley Nacional 26061 de Protección Integral de los Derechos de las Niñas, Niños y Adolescentes en Argentina.[4] Esta ley establece en su artículo 14 que el Estado tiene la responsabilidad de garantizar este derecho, afirmando que “las niñas, niños y adolescentes tienen derecho a la atención integral de su salud, a recibir la asistencia médica necesaria y a acceder en igualdad de oportunidades a los servicios y acciones de prevención, promoción, información, protección, diagnóstico precoz, tratamiento oportuno y recuperación de la salud”.

Además, el artículo 20 de la misma ley subraya el derecho al deporte y al juego recreativo, indicando que “los Organismos del Estado con la activa participación de la sociedad deben establecer programas donde garanticen el derecho de todas las niñas, niños y adolescentes a la recreación, esparcimiento, juegos recreativos y deportes”, y asegura también programas específicos para aquellos con alguna discapacidad.

Este marco legal no solo reconoce el derecho a la salud física, sino también promueve un enfoque integral que abarca el bienestar emocional y social de esta población. La implementación efectiva de estos derechos es crucial para fomentar un entorno saludable que permita a las niñas, niños y adolescentes desarrollarse plenamente. Por lo tanto, es

esencial que se refuercen las políticas públicas para asegurar así el acceso equitativo a servicios de salud y actividades recreativas, y contribuir a una infancia más saludable y activa.[5]

La escuela cumple un rol fundamental en la promoción de la actividad física y en la reducción del comportamiento sedentario prolongado. La Ley de Educación Nacional 26206 establece: "... brindar una formación corporal, motriz y deportiva que favorezca el desarrollo armónico de todos/as los/as educandos/as y su inserción activa en la sociedad…", desde la promoción del juego activo en nivel inicial hasta los requerimientos del proceso de desarrollo integral de los adolescentes.[6]

Su rol es también relevante en cuanto a la salud de NNA, ya que la misma ley en su artículo 47 determina: "Los programas y acciones de educación para jóvenes y adultos del Ministerio de Educación, Ciencia y Tecnología y de las distintas jurisdicciones se articularán con acciones de otros Ministerios, particularmente los de Trabajo, Empleo y Seguridad Social, de Desarrollo Social, de Justicia y Derechos Humanos y de Salud…", y en su artículo 123 inciso f) define que la escuela debe "Promover la vinculación intersectorial e interinstitucional con las áreas que se consideren pertinentes, a fin de asegurar la provisión de servicios sociales, psicológicos, psicopedagógicos y médicos que garanticen condiciones adecuadas para el aprendizaje".

Debemos revalorizar el rol del profesor/a, licenciado/a en Educación Física y reconocerlo como agente de salud.

El ejercicio físico aporta múltiples beneficios a la salud física, mental y social, con escasa incidencia de riesgos fatales.[7] La incidencia de muerte súbita o paros cardíacos súbitos en la población pediátrica es de aproximadamente 1,9 por 100 000 por año. Además, en atletas de secundaria y universitarios, la incidencia varía entre 1 y 1,6 por 100 000 habitantes por año.[8] Para prevenirla, y siendo la causa cardiovascular una de las más frecuentes, es fundamental realizar controles periódicos, que permitan la identificación de patologías, tanto congénitas como adquiridas. Estos controles son esenciales para la detección temprana de condiciones predisponentes al paro cardíaco y establecer así estrategias preventivas para la promoción de la salud cardiovascular.

Según la Ley Nacional 27159 Sistema de Prevención Integral de Eventos por Muerte Súbita en Espacios Públicos y Privados de Acceso Público, de regulación del uso de desfibriladores externos automáticos (DEA), se encuentra reglamentada la obligatoriedad de estos dispositivos en espacios públicos y privados de acceso público.[9] Esto tiene el objetivo de reducir la mortalidad por muerte súbita de origen cardiovascular mediante su uso oportuno en casos de emergencia.

Por otro lado, la Ley 26835 de Promoción y Capacitación de las Técnicas de Reanimación Cardiopulmonar Básicas, se enfoca en la promoción y capacitación en el ámbito extrahospitalario a los estudiantes del nivel medio y del nivel superior, para garantizar a estudiantes y docentes la adquisición de conocimientos fundamentales para actuar ante un paro cardiorrespiratorio.[10,11]

Ambas leyes refuerzan la importancia de combinar estrategias preventivas, como los controles médicos periódicos, con herramientas efectivas para responder a emergencias cardiovasculares. ■

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OMS sobre actividad física y hábitos sedentarios: de un vistazo. 2020. [Consulta: 9 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240014886
2. Organización Mundial de la Salud. Glosario de términos. En Directrices de la OMS sobre actividad física y comportamientos sedentarios. Geneva: WHO; 2021. [Consulta: 9 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581974/
3. Health Behavior in School-aged Children study. Data browser (findings from the 2021/22 international HBSC survey). 2023. [Consulta: 9 de agosto de 2025]. Disponible en: https://data-browser.hbsc.org
4. Ley 26.061. Ley de protección integral de los derechos de las niñas, niños y adolescentes-2005. Ciudad de Buenos Aires, Argentina, 28 de septiembre de 2005. [Consulta: 9 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-26061-110778/actualizacion
5. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Marco de Política Escolar. Ejecución de la Estrategia Mundial de la OMS sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud. [Consulta: 9 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/marco-politica-escolar-ejecucion-estrategia-mundial-oms-sobre-regimen-alimentario
6. Ley 26.206. Ley de educación nacional. Boletín Oficial de la República Argentina. Ciudad de Buenos Aires, Argentina, 28 de diciembre de 2006. [Consulta: 9 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/ley-de-educ-nac-58ac89392ea4c.pdf
7. Organización Mundial de la Salud. Actividad física. 2024. [Consulta: 9 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity
8. Dean PN, Brothers JA, Burns K, Edelson JB, Etheridge S, Phelan DM, et al. The Cardiovascular Care of the Pediatric Athlete. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(13):1434-54.

9. Ley 27159. Muerte Súbita. Sistema de Prevención Integral. Ciudad de Buenos Aires, Argentina, 1 de julio de 2015. [Consulta: 9 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-27159-249563/texto
10. Ley 26.835. Ley de promoción y capacitación en las técnicas de reanimación cardiopulmonar básicas. Ciudad de Buenos Aires, Argentina, 8 de enero de 2013. [Consulta: 9 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-26835-207654/texto
11. Decreto 402/2022. Sistema de prevención integral de eventos por muerte súbita en espacios públicos y privados de acceso público. Ciudad de Buenos Aires, Argentina, 13 de julio de 2022. [Consulta: 9 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/decreto-402-2022-368050/texto

Sociedad Argentina
de Pediatría



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor