

Hiperplasia suprarrenal congénita clásica de presentación neonatal. Reporte de un caso clínico

Neonatal classic congenital adrenal hyperplasia. Clinical case study

Hiperplasia adrenal congênita clássica de apresentação neonatal. Relato de caso clínico

Ma. Eugenia Cesio¹, Manuela De María², Rosa Finozzi³, Mario Moraes⁴

Resumen

Introducción: la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) comprende un conjunto de enfermedades hereditarias que involucran alteraciones en el ciclo del cortisol a nivel enzimático. La forma clásica tiene una incidencia de 1:14.000 a 1:18.000 nacimientos, mientras que la no clásica se presenta en 1:2.000 recién nacidos. Según la enzima involucrada, las manifestaciones clínicas varían desde asintomáticas a alteraciones en medio interno que comprometen la vida, por lo que debe tenerse un alto nivel de sospecha clínica para diagnosticarla en forma oportuna. En Uruguay, desde el año 2007, se cuenta con el pesquisaje de la 17-OH progesterona, producto aumentado en la forma más frecuente de HSC. El diagnóstico prenatal mediante la búsqueda de mutaciones en el gen CYP21A2, a través de punción de vellosidades coriales o amniocentesis, o del ADN fetal en sangre materna se recomienda en HSC con ambos padres portadores de la mutación severa y el antecedente de un hijo previo con la forma clásica. El tratamiento prenatal se considera en etapa experimental, con dexametasona en fetos femeninos con riesgo de enfermedad clásica, manteniéndose con la confirmación hasta el parto. Se presenta el caso clínico de una recién nacida de 11 días con HSC perdedora de sal y virilización de genitales externos, diagnosticada por la pesquisa neonatal. Se reporta su manejo interdisciplinario y evolución.

Conclusiones: la hiperplasia suprarrenal es una enfermedad hereditaria potencialmente grave. La pesquisa neonatal constituye una herramienta efectiva para la detección de esta enfermedad. El manejo multidisciplinario es clave para el seguimiento y la optimización del tratamiento.

Palabras clave: Hiperplasia Suprarrenal Congénita
Recién Nacido

1. Residente. Depto. Neonatología. CHPR.

2. Prof. Adj. Depto. Neonatología. CHPR.

3. Endocrinóloga. Ex Prof. Adj. Cátedra Endocrinología y Metabolismo. Hospital de Clínicas.

4. Prof. Depto. Neonatología. CHPR.

Depto. Neonatología. CHPR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 22 marzo 2023.

Fecha aprobado: 26 mayo 2023.

Summary

Introduction: congenital adrenal hyperplasia (CAH) involves a set of hereditary diseases that include alterations in the cortisol cycle, at enzymatic level. The classic variant has an incidence of 1:14,000 to 1:18,000 births, while the non-classic one occurs in 1:2,000 newborns. As a result of the enzyme involved, the clinical manifestations change from asymptomatic to alterations in the internal environment that compromise life, so clinical suspicion must be high in order to diagnose it in a timely manner. The diagnosis is more frequently made by neonatal screening than by physical examination, and it is a more sensitive method, especially in males, since there are no changes at the level of external genitalia. The implementation of screening has reduced the time prior to diagnosis. In Uruguay, since 2007, a universal screening has been carried out measuring 17-OH progesterone, which is increased in the most frequent form of CAH. Treatment is lifelong, consisting of oral glucocorticoids (hydrocortisone) and mineralocorticoids (fludrocortisone). We recommend prenatal diagnosis by searching for mutations in the CYP21A2 gene through chorionic villus puncture or amniocentesis, or fetal DNA in maternal blood in cases of CAH if both parents are carriers of the severe mutation and have a history of a previous classic case. Prenatal treatment with dexamethasone is considered in the experimental stage, in female fetuses at risk of the standard disease, which is maintained until birth if confirmed. We present a clinical case of an 11-day-old newborn with salt-wasting congenital adrenal hyperplasia and virilization of the external genitalia, diagnosed by neonatal screening. We report her management and interdisciplinary evolution.

Conclusion: adrenal hyperplasia is a potentially serious inherited disease. Neonatal screening is an effective tool for detecting this disease. Multidisciplinary management is key to monitoring and optimizing treatment.

Key words: Congenital Adrenal
Hyperplasia
Newborn

Resumo

Introdução: a hiperplasia adrenal congênita (HAC) compreende um conjunto de doenças hereditárias que envolvem alterações no ciclo do cortisol, em nível enzimático. A forma clássica tem incidência de 1:14.000 a 1:18.000 nascimentos, enquanto a forma não clássica ocorre em 1:2.000 recém-nascidos. Dependendo da enzima envolvida, as manifestações clínicas variam de assintomáticas até alterações do ambiente interno que comprometem a vida, portanto é necessário ter um alto nível de suspeita clínica para diagnosticá-la em forma precoce. No Uruguai, desde 2007, existe triagem para 17-OH progesterona, produto aumentado na forma mais frequente de HAC. O diagnóstico pré-natal pela busca de mutações no gene CYP21A2 por meio de punção de vilosidades coriônicas ou amniocentese, ou DNA fetal no sangue materno é recomendado na HAC com ambos os pais portadores da mutação grave e história de filho anterior com a forma clássica. O tratamento pré-natal é considerado em fase experimental, com dexametasona em fetos femininos com risco de doença clássica, continuando com confirmação até o parto. É apresentado o caso clínico de um recém-nascido de 11 dias com hiperplasia adrenal congênita perdedora de sal e virilização da genitália externa, diagnosticado por triagem neonatal. Relatamos sua gestão interdisciplinar e evolução.

Conclusões: a hiperplasia adrenal é uma doença hereditária potencialmente grave. A triagem neonatal é uma ferramenta eficaz para detectar esta doença. O manejo multidisciplinar é fundamental para monitorar e otimizar o tratamento.

Palavras chave: Hiperplasia Suprarrenal
Congênita
Recém-Nascido

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) comprende un grupo de defectos en enzimas responsables de la biosíntesis del cortisol a partir del colesterol. Todos los tipos de HSC son monogénicos y autosómicos recesivos⁽¹⁻³⁾. Existen siete subtipos de HSC causadas

por mutaciones en los genes que codifican las enzimas de la vía de la esteroidogénesis y que producirán diferentes manifestaciones clínicas: 21-hidroxiilasa (21OH), 11β hidroxiilasa (11β-OH), 17β hidroxiilasa (17-OH), 3β- hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (3β-HSD2), proteína reguladora aguda esteroidogénica (StAR), enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol P450 (SCC) y P450 oxidorreductasa (POR) (2-4).

La deficiencia de 21-hidroxiilasa (21-OHD) es la más frecuente, representando más del 90% de los casos. De ellos, el 75% corresponde a una forma clásica perdedora de sal. A nivel internacional se reporta una incidencia de 1:14.000 a 1:18.000 nacimientos en la forma clásica, mientras que la no clásica se presenta en 1:2.000 recién nacidos(5). En Uruguay la incidencia es de aproximadamente 1 cada 7.977(6).

Las manifestaciones clínicas de la HSC clásica pueden deberse a una deficiencia de cortisol o aldosterona, o ambas, cuando están presentes y a la síntesis excesiva de esteroides bioactivos. En el caso de 21OHD, se producen grados variables de exceso de andrógenos (Figura 1). En pacientes con la 21OHD clásica, la exposición en el útero a un exceso profundo de andrógenos conduce a la virilización de los genitales en las niñas, que se identifica fácilmente al nacer (Figura 2). Por el contrario, los niños afectados tienen

hallazgos físicos mínimos o nulos. La implementación en el recién nacido del cribado redujo de forma marcada el tiempo antes del diagnóstico(4,5).

En Uruguay, a partir del año 2007 se hizo obligatoria la pesquisa neonatal para la HSC(7,8). El diagnóstico prenatal busca mutaciones en el gen CYP21A2 a través de la punción de vellosidades coriales o amniocentesis, también a través del ADN fetal amplificado extraído de sangre materna, que permite el diagnóstico antes de las nueve semanas y evita tratar fetos de forma innecesaria. Se recomienda en HSC con ambos padres portadores de la mutación severa y el antecedente de un hijo previo con la forma clásica, ya que se trata de una enfermedad autosómica recesiva(4,9). El tratamiento prenatal se considera en etapa experimental, a través de la administración materna de dexametasona en fetos femeninos con riesgo de enfermedad clásica, manteniéndose el tratamiento hasta el parto con la confirmación diagnóstica(10). El objetivo del tratamiento en el recién nacido es reducir la secreción excesiva de andrógenos, reemplazando las hormonas deficientes, y a través de la corrección de la hipovolemia; el glucocorticoide (GC) de elección es la hidrocortisona. Los mineralocorticoides (MC) (por ejemplo, fludrocortisona) pueden ayudar a descender la cantidad de GC necesaria.

La monitorización del tratamiento se realiza a tra-

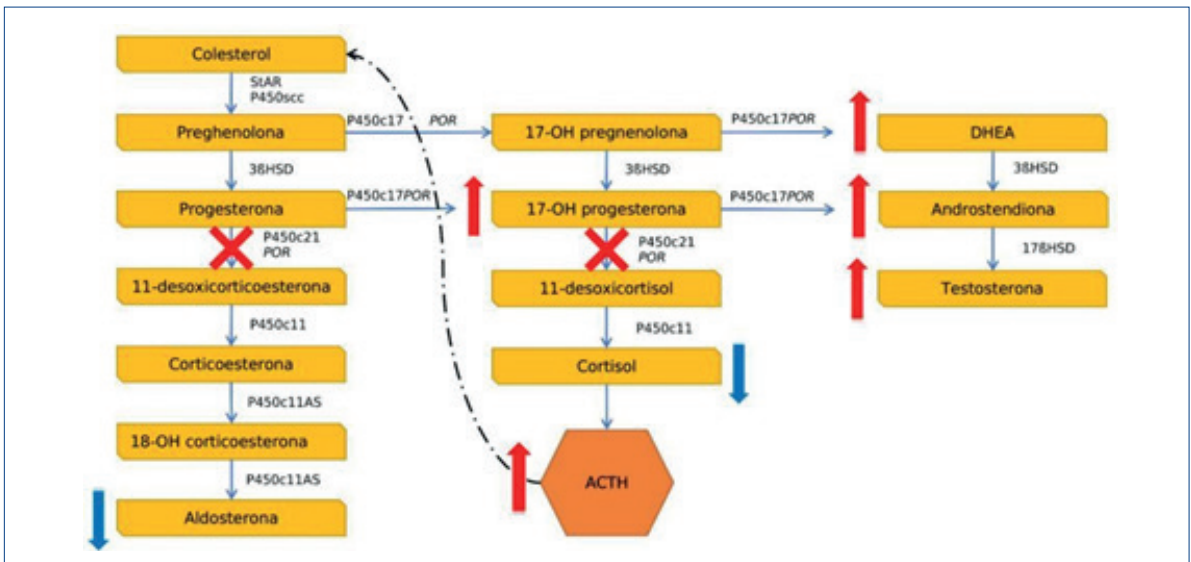


Figura 1. Alteraciones de la esteroidogénesis suprarrenal.

17β-HSD: enzima 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; 3β-HSD: enzima 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; DHEA: dehidroepiandrosterona; P450 c11: enzima 11β-hidroxiilasa; P450 c11AS: enzima aldosterona sintetasa (actividad 18-hidroxiilasa y 18-oxidasa); P450 c17: enzima 17 α-hidroxiilasa/17,20- liasa; P450 c21: enzima 21 α-hidroxiilasa; P450 scc: *side-chain cleavage* o enzima 20-22 desmolasa; POR: P450 oxidorreductasa; StAR: *steroidogenic acute regulatory protein*.

Elaboración propia a partir de Labarta I, de Arriba A, Ferrer M. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc diagn ter pediatr* 2019; 141-56.

Estadio 1 - Clitoromegalia (ancho > 6 mm, longitud > 0,9 mm).
 Estadio 2 - Clitoromegalia y fusión labial posterior.
 Estadio 3 - Mayor grado de clitoromegalia con fusión labial casi completa y presencia de seno urogenital.
 Estadio 4 - Clitoris con apariencia fálica, uretra ubicada en la base del mismo y fusión labial completa.
 Estadio 5 - Fenotipo masculino sin gónadas en bolsa.

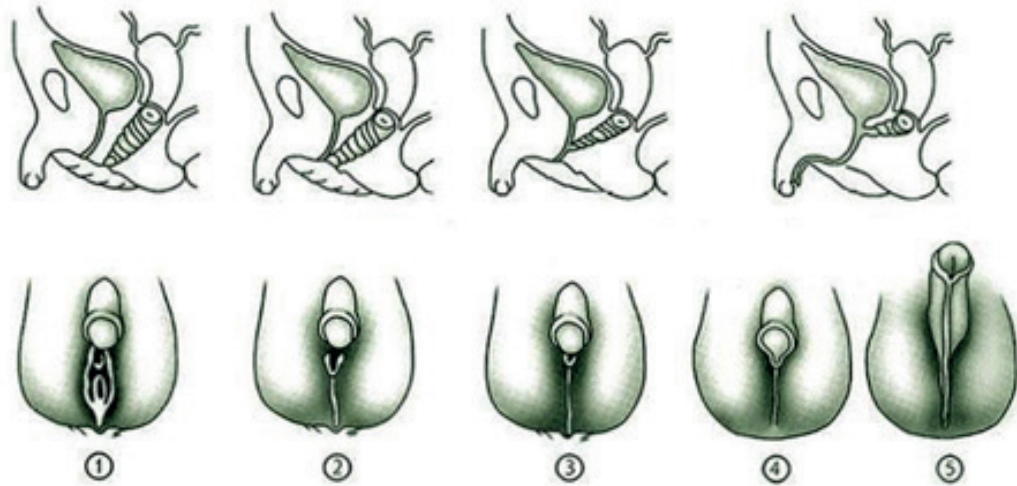


Figura 2. Estadios de Prader. Elaboración propia a partir de Rodríguez A, Sanz M, Echevarría M. Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *Pediatr Integral* 2015; XIX(7): 488-97.

vés de la 17-OHP y la androstenediona en sangre⁽²⁾.

En la forma perdedora de sal tienen hiponatremia y pueden requerir aporte de sodio de 1 a 5 mEq/kg en los primeros dos años de vida. En relación con el tratamiento, no existen guías clínicas basadas en evidencia científica robusta. Según recomendaciones de expertos, la mejor pauta es realizar hidrocortisona 10 a 15 mg/m²/día en tres dosis, pues simula de forma más cercana al ritmo circadiano, si bien no está exenta de complicaciones, ya que se mantiene en dosis suprafisiológicas. También conlleva una monitorización difícil al carecer de marcadores adecuados^(5,11). Las complicaciones principales a largo plazo están vinculadas tanto a la enfermedad de base como a su tratamiento, y son el aumento de la mortalidad (duplica la de la población general), el riesgo de restricción de crecimiento y talla baja, la pubertad precoz o tardía, la baja densidad ósea vinculada al uso prolongado de MC, el síndrome metabólico, los trastornos del sueño y fatiga^(3,11).

Objetivo

Describir el caso clínico de una recién nacida con HSC clásica perdedora de sal, diagnosticada por el tamizaje de 17-OH progesterona, que concurre a consulta con elementos de shock. Se revisa la evidencia actual sobre métodos de diagnóstico y tratamiento disponible.

Caso clínico

Neonato de sexo femenino de 11 días de vida al ingreso.

De los antecedentes perinatales se destaca: madre de 26 años, sana, raza blanca. Talla 170 cm. Padre de 22 años, raza blanca. Talla 165 cm.

Producto de primera gestación. Embarazo bien controlado de captación precoz, sin complicaciones. Toxoplasmosis inmunizada. Exámenes de laboratorio del tercer trimestre: estreptococo del grupo B negativo. VDRL negativo. HIV negativo. Hepatitis B negativo. Ecografías obstétricas normales.

Parto vaginal con presentación cefálica, sin complicaciones. Se recibe una recién nacida, término maduro, adecuada, vigorosa. Peso al nacer: 3.220 g, perímetro cefálico: 35 cm, longitud: 51 cm, Apgar: 9/10.

Permanece en alojamiento conjunto madre-hijo por 48 horas, con buena adaptación a la vida extrauterina. Alta conjunta a domicilio, alimentada con pecho directo exclusivo a demanda, con buena succión y tolerancia.

A los 11 días de vida la madre concurre a primer control pediátrico, pesquisa neonatal alterada, con alteración de la 17-OH progesterona: 160,4 ng/dl (VR 0,5-5,5). Peso al momento de la consulta: 3.170 g.

Al examen físico se destaca paciente sudorosa, panículo adiposo hipoturgente, adelgazada. Piel hiperpigmentada, especialmente en área genital (Figura 3).



Figura 3. Clitoromegalia, labios mayores hiperpigmentados con pliegues que recuerdan los escrotales.

Genitales atípicos, presentando clitoromegalia (1 cm x 1,5 cm) y fusión posterior de labios mayores (clasificación de Prader 2) (Figura 3).

De los exámenes de laboratorio se destaca, hemograma: hemoglobina 20 g/dl, hematocrito 57%, leucocitos 14.700/ml plaquetas 606.000/mm³, glicemia 0,88 mg/dl, gasometría arterial: pH 7,42 pCO₂: 25 mmHg pO₂ 107 mmHg BE: -8 meq/L HCO₃ 19 meq/L Agap 25 meq/L, lactato 4 mmol/L: 98 mEq/L K⁺: 7 mEq/L, Na⁺ 128 mEq/L.

Se realiza cariotipo para confirmación de sexo cromosómico: 46 XX.

Se realiza el tratamiento del shock con cargas de suero fisiológico a 10 ml/kg intravenoso. Ingresa al área de internación.

En interconsulta con endocrinología y con el planteo de HSC perdedora de sal, se solicitan análisis de laboratorio y estudios de imagen para confirmar diagnóstico y valorar repercusión (Tabla 1).

Se realizan correcciones de sodio y se inicia hidrocortisona a dosis 50 mg/m²/día.

Requiere un aporte total de sodio de hasta 2 gramos por día para lograr valores de sodio normales. A los 18 días de vida se inicia fludrocortisona 0,05 mg por día, que se aumenta a 0,1 mg por día dada la escasa mejoría en aumento ponderal y dificultad en el control de iones. Se adjuntan gráficas de evolución de iones y peso durante la internación (Figuras 4 a 6).

Luego del ajuste en el tratamiento específico, se logra la estabilidad en iones y un aumento ponderal mantenido, por lo que se otorga alta a domicilio con seguimiento ambulatorio.

Tabla 1. Estudios realizados.

Diagnóstico de HSC	Valoración suprarrenal	Estudio imagenológico
17-OHP con extracción solvente 75 ng/ml (VR 3,28-10,8 ng/ml)	ACTH 300 pg/ml (VR 5 a 25 pg/ml)	Ecografía abdominal: glándula suprarrenal izquierda más globulosa de lo habitual.
Segunda pesquisa neonatal 21/4 (protocolo): 17 OH 105,2 ng/ml (<20 ng/ml)	Cortisol 1,4 µg/dL (patológico) <2 µg/dL o <5 µg/dL con clínica)	Ecografía genital: útero en AVF, contornos regulares, endometrio homogéneo y fino. No se pudo valorar ovarios.
Dehidroepiandrostenediona sulfato (DHEA-S) 603 µg/dl (VR para <2m 1110 a >1570)		

Consentimiento para la utilización de la historia clínica

Se obtuvo el consentimiento informado de los padres para la utilización del caso clínico.

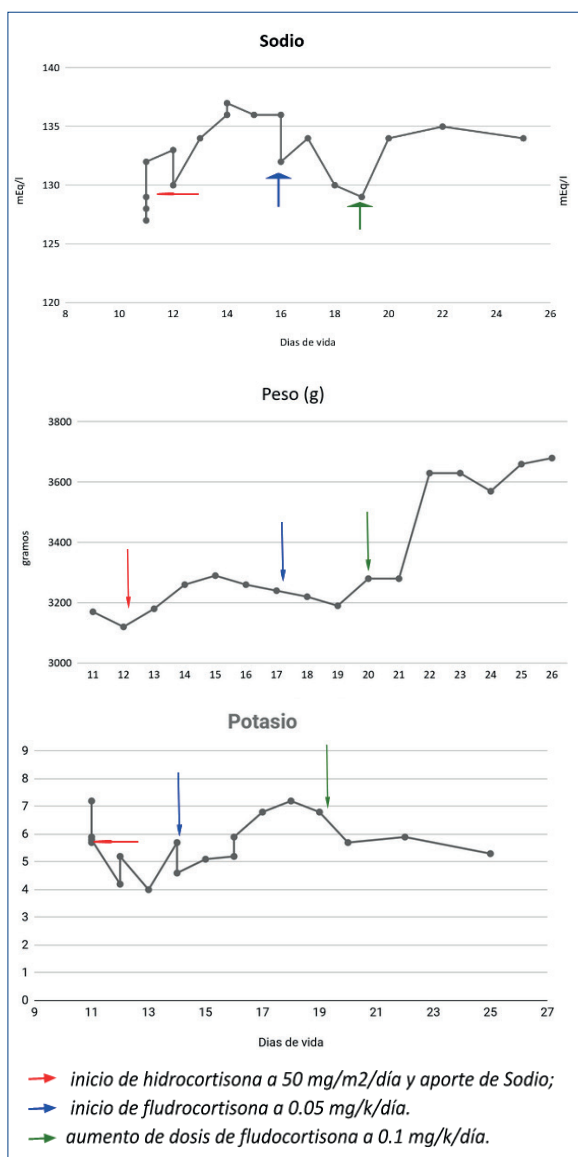
Discusión

La HSR clásica continúa siendo una enfermedad potencialmente mortal en donde la sospecha, el diagnóstico y tratamiento oportuno son fundamentales para mejorar la sobrevida de los pacientes afectados.

Si bien en niñas la clínica con virilización de genitales es característica en la HSR clásica perdedora de sal, el diagnóstico a través del examen clínico es tardío cuando se compara con el diagnóstico realizado por el tamizaje neonatal, como lo observaron Speiser PW y colaboradores en su publicación⁽⁵⁾. En el caso reportado, la paciente presenta elementos clínicos compatibles con virilización de genitales femeninos, dado por clitoromegalia y fusión labial posterior, clasificado como Prader 2; sin embargo, no se realizó el diagnóstico clínico al nacimiento. La paciente consulta por un resultado de tamizaje de la 17-OHP elevado e ingresa con alteración del medio interno, deshidratación y elementos de shock.

La alteración en genitales externos femeninos requiere obligatoriamente una fuerte sospecha clínica y un tratamiento precoz para evitar la progresión a shock y muerte de no tratarse a tiempo.

El tamizaje neonatal se ha implementado en varios países (Estados Unidos, Italia, Suecia, Austria, República Checa, Países Bajos), y en Uruguay desde 2009,



Figuras 4 - 5 - 6. Evolución del sodio, potasio y peso en el tiempo.

con buenos resultados. La sensibilidad del screening con 17-OHP se sitúa entre 73% y 100%, y su especificidad alrededor del 100% cuando se estratifican los puntos de corte según edad gestacional o peso al nacer⁽¹²⁾. Este test puede dar falsos positivos por reactividad cruzada de conjugados esteroides, por elevaciones transitorias en el recién nacido pretérmino o bajo estrés, y tiene baja especificidad de algunos anticuerpos para 17-OHP, por lo que frente a un resultado positivo, debe confirmarse mediante la medición de 17-OHP con extracción de solvente orgánico, que elimina los factores mencionados⁽⁵⁾.

La consejería genética para los padres es recomen-

dada con el fin de identificar mutaciones en el gen CYP21A2, y, en el caso de futuros embarazos, realizar el diagnóstico prenatal y discutir el tratamiento intrauterino^(9,10).

Se plantea el tratamiento prenatal con dexametasona en fetos femeninos con riesgo elevado de padecer la forma clásica. Se considera en fase experimental, existen distintos protocolos, la mayoría inicia tratamiento antes de las siete semanas en fetos con ambos padres portadores, mantiene el tratamiento en aquellos con sexo femenino hasta confirmación de portador del gen. De confirmarse, se mantiene tratamiento hasta el parto. Dado que el riesgo de padecer la enfermedad en portadores es de 1 en 8, existen dudas en cuanto al riesgo/beneficio⁽¹⁰⁾. El tratamiento posnatal incluye el uso de glucocorticoides y MC que suplanten el cortisol (y sus derivados) y la suplementación de sodio en las formas perdedoras de sal. En situaciones de estrés debe aumentarse la dosis de glucocorticoides, tales como enfermedades moderadas o severas, cirugías, traumas, etc. En las crisis adrenales perdedoras de sal se suma el aporte de fluidos a lo antedicho, con suero fisiológico a razón de 20 ml/k de pérdida de peso. Durante estas crisis, puede aparecer acidosis, hipoglucemia e hiperpotasemia⁽²⁾. Existe en el mercado internacional hidrocortisona de liberación dual (inmediata y extendida) que permite administrar una dosis diaria, con reporte de mejoría en adherencia y calidad de vida, además de simular mejor el ritmo circadiano⁽¹¹⁾. La cirugía de genitales externos femeninos está discutida en la actualidad. La guía publicada en *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, en 2010, recomienda considerar la cirugía de reconstrucción perineal y del clítoris en virilizaciones severas (Prader mayor o igual a 3), durante la infancia temprana^(11,13). En esta paciente el tratamiento inicial está dirigido a revertir el shock, corregir la acidosis y aportar gluco y MC, así como una monitorización de la acidosis, hipoglucemia, hiperpotasemia e hiponatremia.

El tratamiento de mantenimiento (Tabla 2), supervisado por especialistas en endocrinología, permitió en este caso normalizar los valores de iones y mejorar la curva de peso (Figuras 4 a 6).

Si bien no existen en la bibliografía actual nuevos fármacos para el manejo de esta patología, la optimización del tratamiento, el diagnóstico oportuno y un rápido tratamiento del shock, mineralo, glucocorticoides y aportes de sodio mejoran el pronóstico y favorecen la normalización del medio interno y el incremento ponderal, disminuyendo la mortalidad de esta grave patología endocrinológica. Persiste en discusión la oportunidad de corrección quirúrgica en el caso de genitales externos femeninos virilizados.

Tabla 2. Tratamiento de mantenimiento sugerido de la HSC (personas en crecimiento).

Fármaco	Dosis	Intervalo
Hidrocortisona	10-15 mg/m ² /día (duplicar en situaciones de estrés)	3 dosis/día
Fludrocortisona	0,05-0,2 mg/k/día	1-2 dosis/día
NaCl (en perdedoras de sal)	1-2 g/día (17-34 mEq/día)	Separado en varias tomas según tolerancia

Conclusiones

La hiperplasia suprarrenal es una enfermedad hereditaria potencialmente grave. La pesquisa neonatal constituye una herramienta efectiva para la detección de esta patología. El manejo multidisciplinario es clave para el seguimiento y la optimización del tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Fechner P. Enfermedades de las glándulas suprarrenales. En: Gleason C, Juul S. Avery. Enfermedades del recién nacido. 10 ed. Barcelona: Elsevier, 2019:1355-7.
2. Shulman R, Palmert M, Wherrett D. Disorders of sex development. En: Martin R, Fanaroff A, Walsh M. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 9 ed. St Louis: Elsevier, 2011:1607-15.
3. El-Maouche D, Arlt W, Merke D. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2017; 390(10108):2194-210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31431-9.
4. Labarta J, De Arriba A, Ferrer M. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 1:141-56.
5. Speiser P, Azziz R, Baskin L, Ghizzoni L, Hensle T, Merke D, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9):4133-60. doi: 10.1210/jc.2009-2631.
6. Queiruga G, Queijo C, Lemes A, Machado M, Garlo P. Sistema nacional de pesquisa neonatal en Uruguay. *Mem Inst Investig Cienc Salud* 2011; 9(2):72-7.
7. Rodríguez A, Sanz M, Echevarría M. Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *Pediatr Integral* 2015; 19(7):488-97.
8. Decreto N° 416/007. Investigación obligatoria de patologías en recién nacidos y su denuncia ante el MSP. Hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria e hiperplasia suprarrenal. Montevideo, 12 de noviembre de 2007. Montevideo: IMPO, 2007. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/416-2007>. [Consulta: 8 febrero 2021].
9. Carrasco P, Gragera A, Vázquez I, León A. Asesoramiento genético en pacientes portadores de la mutación p.V282L en el gen CYP21A2. *Med Clin Pract* 2018; 1(1-2):4-5.
10. Labarta J, Puga B, Ferrer M, De Arriba A, Vara M. Actualización en el tratamiento prenatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2019; 10(1):59-64.
11. Aulinas A, Casanueva F, Goñi F, Monereo S, Morenó B, Picó A, et al. Insuficiencia suprarrenal y su tratamiento sustitutivo. Su realidad en España. *Endocrinol Nutr* 2013; 60(3):136-43.
12. Paz L, Varela L, Atienza G. Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita: revisión sistemática. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, 2014.
13. Fanjul M, Molina E. Ventajas e inconvenientes de las distintas opciones correctoras quirúrgicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2019; 10(2):56-8.

Correspondencia: Dra. Ma. Eugenia Cesio.
Correo electrónico: mariucesio@gmail.com

Disponibilidad de datos

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio NO se encuentran disponibles en repositorios de acceso libre.

Contribución de los autores

Ma. Eugenia Cesio, Manuela de María: concepción, diseño, ejecución, redacción, revisión crítica.

Rosa Finozzi: redacción, revisión crítica.

Mario Moraes: redacción, revisión crítica, aprobación final.

Ma. Eugenia Cesio, ORCID 0009-0009-5329-8879.

Manuela De María, ORCID 0000-0002-4522-4257.

Rosa Finozzi, ORCID 0000-0002-5073-6732.

Mario Moraes, ORCID 0000-0002-5174-2405.