




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

**Enseñanzas de una pandemia**

*F. Ferrero*

## Comentario

**La investigación en pediatría con simulación clínica**

*D. S. Enriquez*

## Artículos originales

**Evaluación funcional de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de trastorno del espectro autista en Argentina: estudio multicéntrico TEA-CIFunciona**

*S. B. Napoli, et al.*

**Prevalencia de hipertiroproteinemia neonatal como indicador de deficiencia de yodo en la provincia de La Pampa: un análisis epidemiológico**

*J. L. Olivares, et al.*

**Patrones de alimentación perceptiva durante la primera infancia en conglomerados urbanos. Argentina, 2018-19**

*M. E. Zapata, et al.*

**Referencias argentinas de perímetro cefálico desde el nacimiento hasta los 19 años**

*M. del Pino, et al.*

**Estudio cualitativo sobre información, confianza y acceso a la vacunación contra COVID-19 en adolescentes en un centro de salud de Buenos Aires**

*C. A. Santomaso, et al.*

**Hipotermia terapéutica: estudio descriptivo de una cohorte de 10 años en un hospital público de alta complejidad**

*M. N. Nieves, et al.*

## Comunicación breve

**Prevalencia de urticaria crónica: un estudio en población pediátrica de un hospital general**

*A. Correa Acosta, et al.*

## Artículo especial

**Postbióticos: un nuevo miembro en la familia de los bióticos**

*M. del C. Toca, et al.*

## Actualización

**Dificultades alimentarias en la infancia: una revisión narrativa**

*C. Saure, et al.*

## Reportes de casos

**Aumento de la frecuencia de escorbuto en niños con selectividad alimentaria: serie de casos**

*J. Aguirre, et al.*

**Linfohistiocitosis hemofagocítica en niño con virus de inmunodeficiencia humana en contexto de coinfecciones virales oportunistas**

*R. Potanski, et al.*

**Glioma tectal pediátrico con hidrocefalia y ventriculomegalia. Dos casos clínicos**

*Y. Göktürk, et al.*

**Agenesia de la vesícula biliar: una serie de casos multicéntrica y revisión de la literatura**

*G. Costaguta, et al.*

**Fenómeno de Raynaud en el pezón durante la lactancia: serie de casos**

*A. Eymann, et al.*

**Caracterización de pacientes con enfermedades asociadas a inmunosupresión con infecciones por *Cryptosporidium* spp. atendidos en un hospital pediátrico referencial de Argentina, 2018-2023**

*M. Dumas Marucci, et al.*

## Pediatría práctica

**Los estudios por imágenes en la evaluación del niño con estridor**

*G. Cuestas, et al.*

## Cartas al editor

## Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

## Archivos hace 75 años

**Miopatía atrófica progresiva de comienzo distal**

*H. J. Vázquez, et al.*

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

**Tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca.**

**Consenso interdisciplinario de expertos**

*M. del C. Toca, et al.*

NUEVO

 dermaglós

PROTECTOR  
SOLAR

FPS  
50  
NIÑOS



APLICACIÓN  
MÁS FÁCIL



ELIJA EL TIPO  
DE APLICACIÓN

Testeado dermatológica y oftalmológicamente • Hipoalergénico • No comedogénico • Resistente al agua  
Sin perfume • Piel sensible • Sin parabenos • Sin TACC • No testado en animales



# farm-x®

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

Cicatrizante

Reparadora



## Farm-X Polvo

### FÓRMULA

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

### PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 50 g.

### Indicaciones

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



## Farm-X Crema

### FÓRMULA

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

### PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 50 g.

### Indicaciones

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



LABORATORIOS FELIPE BAJER

Más de 60 años al servicio de la salud

bajerlaboratorios.com.ar

SEGUINOS



farm\_x\_crema



farmxcrema

NUEVO

# Bepanthol®

CON COBERTURA EN EL  
PLAN MATERNO INFANTIL

**OSDE**  
Y plan ambulatorio de más prepagas\*



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

Regeneración de la piel en 1 hora\*\*

Testado por pediatras y dermatólogos



Clínicamente probado.



Dexpantenol



Sin perfumes ni conservantes.



No testado en animales.

\*Sancor Salud, Prevención Salud, OMINT, OSPE, HOMINIS, OSEP, OSPEDYC, OSPFA

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

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



PROSPECTO



Uso exclusivo para capacitación de droguerías y farmacias. No está permitido su difusión con fines promocionales.

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



MARCA N° 1

RECOMENDADA  
POR MÉDICOS PARA  
EL CUIDADO DE LA PIEL\*

\*Fuente: CUP MAT Junio 24

50 AÑOS

dermaglós  
TERAPÉUTICA

REGENERA • NUTRE • PROTEGE • CICATRIZA



CUPÓN  
Andrómaco

50%  
DESCUENTO

[bonosdermo.com.ar](http://bonosdermo.com.ar)

Para adherirte, contactá a tu APM  
o enviá un mail a [cupon@andromaco.com.ar](mailto:cupon@andromaco.com.ar)

LIBRE  
DE DEET

# AULO GELIO®



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

PROTECCIÓN  
NATURAL

REPELENTE NATURAL DE INSECTOS A BASE  
DE ACEITE ESENCIAL DE CITRONELA

SEGUINOS

  
AuloGelioAR  
  
AuloGelioAR

## PROTECCIÓN PARA TODA LA FAMILIA



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

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



REFORZAR  
CADA 120 min.



SE PUEDE APLICAR  
SOBRE LA PIEL



A PARTIR DE  
LOS 6 MESES.



NO MANCHA  
LA ROPA



**LABORATORIOS FELIPE BAJER**

Más de 60 años al servicio de la salud

[bajerlaboratorios.com.ar](http://bajerlaboratorios.com.ar)

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

# Demacort

Hidrocortisona 1%

Dermatitis en zonas sensibles y dermatitis atópicas

POTENCIA BAJA

Crema 15 g



## LÍNEA CORTICOIDES

**Novocort**

Betametasona  
Dipropionato 0,064%

Dermatitis inflamatorias  
y pruriginosas de la piel.

++

POTENCIA MEDIA

Crema 15 g

**Betasalic**

Betametasona Dipropionato 0,064%  
Ácido Salicílico 2%

Dermatitis inflamatorias,  
descamativas y pruriginosas.

+++

POTENCIA ALTA

Loción 40 ml • Ungüento 15 g

**Salac**

Clobetasol 17-Propionato 0,05%

Dermatitis inflamatorias  
y pruriginosas de la piel.

++++

POTENCIA MUY ALTA

Crema 20 y 30 g • Ungüento 20 g  
Shampoo 140 ml • Loción 40 ml  
Espuma 60 g ¡NUEVO!



**Sociedad Argentina  
de Pediatría**



Por una niñez y  
adolescencia sanas.  
en un mundo mejor



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

**COMISIÓN DIRECTIVA  
PERÍODO 2023-2025**

*Presidente*

Dr. Miguel Javier Indart de Arza

*Vicepresidente 1°*

Dra. Verónica Sabina Giubergia

*Vicepresidente 2°*

Dra. Fabiana Gabriela Molina

*Secretaria General*

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

*Prosecretario General*

Dr. Manuel Rocca Rivarola

*Tesorera*

Dra. Elizabeth Patricia Bogdanowicz

*Secretaria de Comités y*

*Grupos de Trabajo*

Dra. Myriam Prieto

*Secretaria de Relaciones  
Institucionales*

Dra. Constanza Paola Soto Conti

*Secretario de Educación Continua*

Dr. Juan Bautista Dartiguelongue

*Secretaria de Filiales y  
Delegaciones*

Dra. Analía Susana Arturi

*Secretario de Actas*

Dr. Alejandro Eugenio Pace

*Secretario de Medios y  
Relaciones Comunitarias*

Dr. Juan Pablo Mouesca

*Vocal 1°*

Dr. Nicolás Molina Favero

*Vocal 2°*

Dra. Silvina Cipriani

*Vocal 3°*

Dra. Silvina Elisabet Bianco

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

**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. José María Ceriani Cernadas* (Presidente)  
(Ciudad de Buenos Aires, Argentina)

*Dr. Ramón Exeni* (San Justo, Argentina)

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

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

**Secretaría:** *Cecilia Marcos y Analía Lorena Cerracchio*

**Corrección de estilo:** *Roxana Carbone*

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

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

**Publicación bimestral.**

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

**Tirada de esta edición:** -- ejemplares.

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

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

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

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

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

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

**Editorial****Enseñanzas de una pandemia**

Fernando Ferrero e202410450

**Comentario****La investigación en pediatría con simulación clínica**

Diego S. Enriquez e202410371

**Artículos originales****Evaluación funcional de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de trastorno del espectro autista en Argentina: estudio multicéntrico TEA-CIFunciona**

Silvana B. Napoli, María P. Vitale, María G. Urinovsky, María P. Fassero, Lucía Buján, Juan P. Molina, Estela Rodríguez, Verónica Schiariti e202310171

**Prevalencia de hipertirotropinemia neonatal como indicador de deficiencia de yodo en la provincia de La Pampa: un análisis epidemiológico**

Jorge L. Olivares, Marina Villarreal, Luis A. Ramírez Stieben, María del C. Silva Croome e202310288

**Patrones de alimentación perceptiva durante la primera infancia en conglomerados urbanos. Argentina, 2018-19**

María E. Zapata, Agustina Marconi e202310290

**Referencias argentinas de perímetro cefálico desde el nacimiento hasta los 19 años**

Mariana del Pino, Sofía Chiamonte, Alicia B. Orden e202310296

**Estudio cualitativo sobre información, confianza y acceso a la vacunación contra COVID-19 en adolescentes en un centro de salud de Buenos Aires**

Carla A. Santomaso, Pamela Pavez Rakela, María A. Pirker Asategui, Natalia More, Florencia Cáceres, María P. Pedalino e202310281

**Hipotermia terapéutica: estudio descriptivo de una cohorte de 10 años en un hospital público de alta complejidad**

María N. Nieves, Mariela Jozefkovicz, María C. Rubio Longo, María B. Borgognoni, Silvana Calligaris, María T. Mazzucchelli e202310264

**Comunicación breve****Prevalencia de urticaria crónica: un estudio en población pediátrica de un hospital general**

Andrea Correa Acosta, Claudio A. S. Parisi, Natalia Petriz e202310202

**Artículo especial****Postbióticos: un nuevo miembro en la familia de los bióticos**

María del C. Toca, Fernando Burgos, Omar Tabacco, Gabriel Vinderola e202310168

**Actualización****Dificultades alimentarias en la infancia: una revisión narrativa**

Carola Saure, Luciana N. Zonis, Ximena González Sanguinetti, Irina Kovalskys e202310200

**Reportes de casos****Aumento de la frecuencia de escorbuto en niños con selectividad alimentaria: serie de casos**

Juan Aguirre, Mariela Buscio, Analía Solari, Antonella Bozzani, Sofía Piantanida, Marisa Armeno, Lucrecia Arpi e202310224

**Linfohistiocitosis hemofagocítica en niño con virus de inmunodeficiencia humana en contexto de coinfecciones virales oportunistas**

Romina Potanski, Lucia Barsante, María C. Garreta, Camila Lisanti, Sonia Rojas, Arturo de Mena e202310293

**Glioma tectal pediátrico con hidrocefalia y ventriculomegalia. Dos casos clínicos**

Yasin Göktürk, Şule Göktürk, Kağan Kamaşak e202310244

**Agnesia de la vesícula biliar: una serie de casos multicéntrica y revisión de la literatura**

Guillermo Costaguta, Alejandro Costaguta, Fernando Álvarez e202310246

**Fenómeno de Raynaud en el pezón durante la lactancia: serie de casos**

Alfredo Eymann, Julieta Pontoriero Daroni, Mabel Brinci, Soledad Cámara e202310280

**Caracterización de pacientes con enfermedades asociadas a inmunosupresión con infecciones por *Cryptosporidium* spp. atendidos en un hospital pediátrico referencial de Argentina, 2018-2023**

Miguel Dumas Marucci, Sebastián Genero, Juan I. Degiuseppe, Magali Pérez Garófalo, Juliana Perazzo e202310271

**Pediatría práctica****Los estudios por imágenes en la evaluación del niño con estridor**

Giselle Cuestas, Verónica Rodríguez, Patricio Bellia Munzón, Gastón Bellia Munzón e202410328

**Cartas al editor****Información, confianza y acceso a la vacunación contra COVID-19 en adolescentes en un centro de salud**

Hinpetch Daungsupawong, Viroj Wiwanitkit

**Respuesta de los autores**

Carla A. Santomaso e202410455

**Artículos seleccionados****Resúmenes y comentarios** e202410372**Archivos hace 75 años****Miopatía atrófica progresiva de comienzo distal**

Héctor J. Vázquez, Marcos Turner e202410504

**Sociedad Argentina de Pediatría****Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo****Tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca.****Consenso interdisciplinario de expertos**

María del Carmen Toca, Claudio Parisi, Adriana Fernández, Omar Tabacco, Cecilia Zubiri, Raquel Furnes, Mónica Del Compare, Karina López, Patricia Sosa, Verónica Busoni, Julieta Hernández, Betania Jauregui, Romina Mehaudy, Leonardo Meinarde, Carolina Méndez, Débora Sabatelli, Graciela Saieg, Etelevina Soría, Rocío Viollaz, Marina Orsi e202410404

## Editorial

### Lessons from the pandemic

Fernando Ferrero **e202410450**

## Comment

### Pediatrics research using clinical simulation

Diego S. Enriquez **e202410371**

## Original articles

### Functional assessment of children and adolescents with autism spectrum disorder in Argentina: ICF-ASD multicenter study

Silvana B. Napoli, María P. Vitale, María G. Urinovsky, María P. Fassero, Lucía Buján, Juan P. Molina, Estela Rodríguez, Verónica Schiariti **e202310171**

### Prevalence of high neonatal thyroid stimulating hormone levels as an indicator of iodine deficiency in the province of La Pampa: An epidemiological analysis

Jorge L. Olivares, Marina Villarreal, Luis A. Ramírez Stieben, María del C. Silva Croome **e202310288**

### Responsive feeding patterns during early childhood in urban areas. Argentina, 2018-2019

María E. Zapata, Agustina Marconi **e202310290**

### Argentine reference charts for head circumference from birth to 19 years of age

Mariana del Pino, Sofía Chiaramonte, Alicia B. Orden **e202310296**

### Qualitative study on information, trust in and access to COVID-19 vaccines among adolescents at a healthcare center in Buenos Aires

Carla A. Santomaso, Pamela Pavez Rakela, María A. Pirker Asategui, Natalia More, Florencia Cáceres, María P. Pedalino **e202310281**

### Therapeutic hypothermia: A descriptive, cohort study conducted over 10 years at a tertiary care public hospital

María N. Nieves, Mariela Jozefkowicz, María C. Rubio Longo, María B. Borgognoni, Silvana Calligaris, María T. Mazzucchelli **e202310264**

## Brief report

### Prevalence of chronic urticaria: A study in the pediatric population of a general hospital

Andrea Correa Acosta, Claudio A. S. Parisi, Natalia Petriz **e202310202**

## Special article

### Postbiotics: A new member in the biotics family

María del C. Toca, Fernando Burgos, Omar Tabacco, Gabriel Vinderola **e202310168**

## Review

### Feeding difficulties in childhood: A narrative review

Carola Saure, Luciana N. Zonis, Ximena González Sanguinetti, Irina Kovalskys **e202310200**

## Case reports

### Increase in the frequency of scurvy in children with food selectivity: A case series

Juan Aguirre, Mariela Buscio, Analía Solari, Antonella Bozzani, Sofía Piantanida, Marisa Armeno, Lucrecia Arpi **e202310224**

### Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a child with human immunodeficiency virus in the setting of opportunistic viral co-infections

Romina Potanski, Lucia Barsante, María C. Garreta, Camila Lisanti, Sonia Rojas, Arturo de Mena **e202310293**

### Pediatric tectal glioma presented with acute hydrocephalus and ventriculomegaly. Two case reports

Yasin Göktürk, Şule Göktürk, Kağan Kamaşak **e202310244**

### Agenesis of the gallbladder: A multicenter case series and review of the bibliography

Guillermo Costaguta, Alejandro Costaguta, Fernando Álvarez **e202310246**

### Raynaud's phenomenon of the nipple during breastfeeding: A case series

Alfredo Eymann, Julieta Pontoriero Daroni, Mabel Brinci, Soledad Cámara **e202310280**

### Description of the characteristics of patients with diseases associated with immunosuppression and *Cryptosporidium* spp. infection seen at a referral children's hospital in Argentina, 2018-2023

Miguel Dumas Marucci, Sebastián Genero, Juan I. Degiuseppe, Magali Pérez Garófalo, Juliana Perazzo **e202310271**

## Practical pediatrics

### Imaging studies in evaluating children with stridor

Giselle Cuestas, Verónica Rodríguez, Patricio Bellia Munzón, Gastón Bellia Munzón **e202410328**

## Letters

### Information, trust in and access to COVID-19 vaccines among adolescents at a healthcare center: Correspondence

Hinpetch Daungsupawong, Viroj Wiwanitkit

### Author's reply

Carla A. Santomaso **e202410455**

## Selected papers from current literature

### Abstracts and commentaries

**e202410372**

## Archivos 75 years ago

### Distal-onset progressive atrophic myopathy

Héctor J. Vázquez, Marcos Turner **e202410504**

## SAP Committees and Working Group

### Cow's milk allergy treatment. An expert consensus

María del Carmen Toca, Claudio Parisi, Adriana Fernández, Omar Tabacco, Cecilia Zubiri, Raquel Fumes, Mónica Del Compare, Karina López, Patricia Sosa, Verónica Busoni, Julieta Hernández, Betania Jauregui, Romina Mehaudy, Leonardo Meinarde, Carolina Méndez, Débora Sabatelli, Graciela Saieg, Etelevina Soria, Rocío Violaz, Marina Orsi **e202410404**

## Enseñanzas de una pandemia

Fernando Ferrero<sup>a</sup> 

Hace poco se cumplieron 4 años del inicio de la pandemia COVID-19 en Sudamérica.

Es posible que en cada región o país se haya vivido, al menos inicialmente, de manera diferente. Europa fue absolutamente sorprendida mientras que Sudamérica tuvo algo más de tiempo para prepararse.

Independientemente de las directivas generales emanadas de una OMS que emergió muy desprestigiada de esta circunstancia, cada país enfrentó la pandemia con algunas características particulares.

En cuanto a las principales medidas de mitigación, la estrategia varió desde los encierros más estrictos y prolongados, como vivió la Argentina, hasta programas flexibles que combinaron periodos de cierre y apertura, como Suecia<sup>1</sup> e Israel.<sup>2</sup>

Lo cierto es que, aún 4 años después, es difícil establecer cómo resultó cada estrategia. Continuamente comparamos el número de casos y las tasas de letalidad entre diferentes países para intentar develar quién actuó más (o menos) adecuadamente. Recientemente, Lancet publicó un estudio sobre estimaciones de mortalidad y expectativa de vida a nivel mundial en un lapso de 70 años (1950-2021), que incluyó un subanálisis del impacto de la pandemia en esos indicadores.<sup>3</sup> Aunque interesante, lo cierto es que ninguno de esos indicadores permite medir acabadamente el impacto completo que las medidas gubernamentales tuvieron en la población.

Esto es particularmente válido en la salud de niños, niñas y adolescentes que, aunque en general presentaban casos leves, fueron tempranamente señalados como significativos responsables de diseminar la enfermedad. A pesar de contar con evidencia de que los niños no eran “supercontagadores”,<sup>4</sup> en muchos lugares se empeñaron en mantener cerradas las escuelas, con funestas consecuencias para los niños.

Además del desastre ocasionado en la educación, la caída en las tasas de coberturas de vacunación, el incremento en los problemas de salud mental, el retraso en el diagnóstico de otras patologías y las alteraciones en el desarrollo son hoy costos indiscutibles que los niños, niñas y adolescentes pagaron por la forma en que algunos países manejaron la pandemia.

Es cierto que, como se dice corrientemente, habiendo leído el diario del día siguiente es más fácil hablar, pero también se debe reconocer que existieron claras señales tempranas que advertían que el riesgo de sobrereactuar podía ser peor.

Tan temprano como el 17/03/2020, el famoso epidemiólogo John PA Ioannidis advertía sobre los riesgos de sobrereactuar al enfrentar la pandemia, particularmente con tan poca evidencia disponible, “...bloquear el mundo con consecuencias sociales y financieras potencialmente tremendas puede ser totalmente irracional. Es como un elefante atacado por un

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10450>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10450>.eng

**Cómo citar:** Ferrero F. Enseñanzas de una pandemia. Arch Argent Pediatr. 2024;122(5):e202410450.

<sup>a</sup> Editor, Archivos Argentinos de Pediatría.

**Correspondencia para Fernando Ferrero:** [fferrero.publicaciones@sap.org.ar](mailto: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.

gato doméstico. Frustrado y tratando de evitar al gato, el elefante salta accidentalmente de un acantilado y muere".<sup>5</sup>

Balancear el bien común y las libertades individuales es un desafío para todos los que asumen responsabilidades de liderazgo. Es muy posible que la humanidad tenga que enfrentar nuevos desafíos similares; ojalá que en esa oportunidad recordemos las lecciones tan duramente aprendidas.

Recluir a la gente puede protegerla de algunos males, pero empecinarse con el encierro puede convertir la existencia en subsistencia.

Para estos casos, nunca más oportunos los inolvidables versos de Eladia Blázquez:

*"Eso de durar y transcurrir*

*No nos da derecho a presumir*

*Porque no es lo mismo que vivir*

*Honrar la vida".<sup>6</sup>*

## REFERENCIAS

1. Muhsen K, Na'aminh W, Lapidot Y, Goren S, Amir Y, Perlman S, et al. A nationwide analysis of population group differences in the COVID-19 epidemic in Israel, February 2020-February 2021. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;7:100130.
2. Andersson FNG, Jonung L. The Covid-19 lesson from Sweden: Don't lock down. *Economic Affairs.* 2024;44(1):3-16.
3. GBD 2021 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific mortality, life expectancy, and population estimates in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1950-2021, and the impact of the COVID-19 pandemic: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2024;403(10440):1989-2056.
4. Munro APS, Faust SN. Children are not COVID-19 super spreaders: time to go back to school [published correction appears in Arch Dis Child. 2021 Feb;106(2):e9]. *Arch Dis Child.* 2020;105(7):618-9.
5. Ioannidis JPA. A fiasco in the making? As the coronavirus pandemic takes hold, we are making decisions without reliable data. [Consulta: 14 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.statnews.com/2020/03/17/a-fiasco-in-the-making-as-the-coronavirus-pandemic-takes-hold-we-are-making-decisions-without-reliable-data/>
6. Blázquez E. Honrar la vida. Buenos Aires: EMI Odeón, 1980.

## Lessons from the pandemic

Fernando Ferrero<sup>a</sup> 

It has been 4 years since the onset of the COVID-19 pandemic in South America.

Most likely, and at least initially, each region or country experienced the pandemic differently. Europe was absolutely taken by surprise, while South America had a little extra time to get ready.

Regardless of the general guidelines issued by the World Health Organization, which emerged from this circumstance in disrepute, each country faced the pandemic with specific characteristics.

Regarding the main mitigation measures established, strategies ranged from the strictest and longest lockdowns, as was the case of Argentina, to flexible programs that combined periods of closure and opening, such as Sweden<sup>1</sup> and Israel.<sup>2</sup>

The truth is that, even 4 years later, it is difficult to establish how each strategy worked. We continually compare the number of cases and case fatality rates among different countries to try and reveal who established more (or less) appropriate measures. Recently, *The Lancet* published a study on global mortality and life expectancy estimates over a 70-year period (1950–2021), which included a sub-analysis of the impact of the pandemic on these indicators.<sup>3</sup> Although interesting, the truth is that none of these indicators allows us to fully measure the absolute impact that government policies had on the population.

This is particularly valid in relation to the health of children and young people who, although they generally suffered mild COVID-19, were early tagged as significant responsible for spreading the disease. Despite the evidence that children were not “super spreaders,”<sup>4</sup> in many locations, schools remained persistently closed, with catastrophic consequences for children.

In addition to the disaster caused in education, the drop in vaccination coverage rates, the increase in mental health problems, the delay in the diagnosis of other diseases, and the disorders in development are indisputable costs that children and young people paid, for how some countries handled the pandemic.

It is true that, as the saying goes, it is easier to be wise after the event, but it must also be recognized that there were clear early warning signs that the risk of overreacting could be worse.

As early as 3/17/2020, noted epidemiologist John PA Ioannidis warned about the risks of overreacting in dealing with the pandemic, particularly with so little evidence available, “...locking down the world with potentially tremendous social and financial consequences may be totally irrational. It’s like an elephant being attacked by a house cat. Frustrated and trying to avoid the cat, the elephant accidentally jumps off a cliff and dies.”<sup>5</sup>

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10450>.eng

**To cite:** Ferrero F. Lessons from the pandemic. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202410450.

<sup>a</sup> Editor, *Archivos Argentinos de Pediatría.*

**Correspondence to** Fernando Ferrero: [fferrero.publicaciones@sap.org.ar](mailto: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.

Balancing the common good and individual freedoms is a challenge for all those who assume leadership responsibilities. Most likely, the humanity will have to face similar challenges in the future. May we remember the hard-learned lessons.

Locking down people may protect them from some harm, but persisting with confinement may turn living into just surviving. Let remember the unforgettable lyrics by Eladia Blázquez:

*“ That lasting and passing by*

*Give us no right to brag*

*Because is not the same living than...*

*Honoring life!*<sup>76</sup>

## REFERENCES

1. Muhsen K, Na'aminh W, Lapidot Y, Goren S, Amir Y, Perlman S, et al. A nationwide analysis of population group differences in the COVID-19 epidemic in Israel, February 2020-February 2021. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;7:100130.
2. Andersson FNG, Jonung L. The Covid-19 lesson from Sweden: Don't lock down. *Economic Affairs.* 2024;44(1):3-16.
3. GBD 2021 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific mortality, life expectancy, and population estimates in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1950-2021, and the impact of the COVID-19 pandemic: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2024;403(10440):1989-2056.
4. Munro APS, Faust SN. Children are not COVID-19 super spreaders: time to go back to school [published correction appears in *Arch Dis Child.* 2021 Feb;106(2):e9]. *Arch Dis Child.* 2020;105(7):618-9.
5. Ioannidis JPA. A fiasco in the making? As the coronavirus pandemic takes hold, we are making decisions without reliable data. [Accessed on: April 14<sup>th</sup>, 2024]. Available at: <https://www.statnews.com/2020/03/17/a-fiasco-in-the-making-as-the-coronavirus-pandemic-takes-hold-we-are-making-decisions-without-reliable-data/>
6. Blázquez E. Honrar la vida. Buenos Aires: EMI Odeón, 1980.

## La investigación en pediatría con simulación clínica

Diego S. Enriquez<sup>a</sup> 

Siguiendo el reciente editorial de F. Ferrero,<sup>1</sup> nos hacemos eco de su encarecido pedido de cumplir con los resguardos éticos en investigación y brindamos una propuesta práctica. La idea de este documento es resaltar el valor de la simulación clínica en la tarea de investigar y su capacidad para enfrentar las importantes dificultades y reparos que analiza el mencionado artículo.

La simulación clínica puede ser una muy útil herramienta para –no sin riesgo, pero sí con uno muy bajo– generar investigaciones de importancia para contribuir al conocimiento que redunde en mejoras en la asistencia de pacientes pediátricos. Como ejemplo de esto, podemos mencionar un artículo publicado<sup>2</sup> en esta misma revista y que, al poco tiempo de aparecer, el Consejo Europeo de Reanimación incluyó en la argumentación de un apartado de las guías de soporte vital pediátrico que se tocaba en dicho artículo (profundidad y frecuencia de las compresiones cardíacas).<sup>3</sup>

Quizás una de las ventajas más sorprendentes de la simulación clínica es su capacidad para reproducir situaciones clínicas difíciles o poco comunes. Pero la simulación clínica no solo prepara para los aspectos técnicos de las ciencias de la salud. También colabora en desarrollar habilidades que a veces se subestiman: la capacidad de tomar decisiones rápidas y efectivas

bajo presión, comunicarse de manera clara y empática con los pacientes, trabajar en equipo y, lo más importante, aprender de los errores.<sup>4</sup>

Por otro lado, la simulación clínica también nos enfrenta a la realidad de una ciencia que no es exacta, como es la medicina, nos expone a la incertidumbre y nos impulsa a ser creativos. De la misma forma, es una oportunidad para romper las barreras de la experiencia y proporcionar un entorno seguro para probar, experimentar y aprender sin temor a causar un daño tangible en el paciente. Todos estos atributos se dan tanto para el que participa como estudiante como también en el desafío que supone para el facilitador (como se denomina al responsable docente de la actividad de simulación).

Estas características hacen que muchas situaciones que, por su complejidad de ejecución o por la exposición de posibles daños a los sujetos participantes, puedan ser desarrolladas a través de trabajos de investigación con simulación de pacientes, en un entorno más seguro y factible. En este sentido, muchas investigaciones relacionadas con acciones de urgencias en pacientes pediátricos se ven dificultadas por la necesidad de obtener los consentimientos informados correspondientes o la asignación a un brazo placebo. Precisamente en esta dirección podemos mostrar varios ejemplos donde la

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10371>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10371.eng>

**Cómo citar:** Enriquez DS. La investigación en pediatría con simulación clínica. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202410371.

<sup>a</sup> *Pediatría SIMMER, Simulación Médica Roemmers, Argentina.*

**Correspondencia para Diego S. Enriquez:** [dsenriquez2000@yahoo.com.ar](mailto:dsenriquez2000@yahoo.com.ar)



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



simulación clínica fue un entorno valioso para la investigación.

Nuestro grupo, a través de la simulación clínica, ha generado evidencia en el comportamiento de médicos residentes frente a una madre violenta,<sup>5</sup> errores de prescripción durante la reanimación,<sup>6</sup> uso de una aplicación para reducir errores de prescripción,<sup>7</sup> reconocimiento y tratamiento de anafilaxia,<sup>8</sup> profundidad de las compresiones cardíacas durante la reanimación,<sup>4</sup> fatiga durante la realización de compresiones cardíacas,<sup>9</sup> comunicación de errores médicos<sup>10</sup> y manejo de la vía aérea durante un paro respiratorio.<sup>11</sup>

En todas estas experiencias, se observa como dato común la dificultad que se hubiera presentado si, como investigaciones, se hubieran planificado para ser desarrolladas sobre pacientes y/o en situaciones reales. Aun asumiendo las limitaciones del escenario de simulación, sus resultados y conclusiones pueden ser sumados al cúmulo de evidencias publicadas sobre cada caso y servir de base en jornadas de reflexión y, eventualmente, usarse como fundamento para modificar acciones.

Es importante destacar que, por más que en simulación clínica no se actúe sobre pacientes reales, el personal participante (los profesionales de la salud) puede constituirse en sujetos de investigación, por lo que la actividad, si se la entiende como una investigación, deberá incluir la administración de consentimiento informado y la aprobación por parte de un comité de ética.

Para finalizar, solo remarcamos que el espíritu de este escrito no es más que entusiasmar al lector con ganas de investigar, para que lo haga con simulación clínica. Si nunca lo ha hecho, esperamos estimularlo a explorar este mundo de posibilidades y superar los riesgos del posible daño a pacientes reales o conflictos éticos en pos de los beneficios sobre la adición de los conocimientos de la salud pediátrica. ■

## REFERENCIAS

1. Ferrero F. Todas las investigaciones que involucran seres humanos requieren aprobación ética, especialmente en pediatría. *Arch Argent Pediatr*. 2023;e202310277. *Arch Argent Pediatr* 2024;122(3):e202310277.
2. Enríquez D, Firenze L, Fernández Díaz J, Iglesias A, et al. Modificación de la profundidad de las compresiones cardíacas durante la reanimación cardiopulmonar en un simulador pediátrico. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(6):e730-5.
3. Van de Voorde P, Turner NM, Djakow J, de Lucas N, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support. *Resuscitation*. 2021;161:327-87.
4. López Sánchez M, Ramos López L, Pato López O, López Álvarez S. La simulación clínica como herramienta de aprendizaje. *Cir May Amb*. 2013;18(1):25-9.
5. Enríquez D, Gómez Traverso R, Szyld E. Comportamiento de médicos residentes de pediatría durante una simulación clínica de un caso de madre violenta en una emergencia pediátrica. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(3):232-6.
6. Enríquez D, Gómez Traverso R, Brizuela S, Szyld E. Errores en la prescripción de medicación durante la realización de reanimaciones y otras urgencias pediátricas simuladas. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(3):294-9.
7. Enríquez D, Di-Martino F, Salgado P, Rolandi F, Szyld E. Reducción del error en el cálculo de dosis en casos simulados de reanimación cardiopulmonar pediátrica con el uso de una aplicación para teléfonos inteligentes. *Rev Latinoam Simul Clin*. 2021;3(3):94-9.
8. Enríquez D, Lamborizio MJ, Firenze L, Jaureguizar MP, et al. Capacitación de médicos residentes en el reconocimiento y tratamiento de un caso de anafilaxia en pediatría con modelos de simulación. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(4):399-403.
9. Enríquez D, Meritano J, Shah BA, Song C, Szyld E. Fatigue during Chest Compression Using a Neonatal Patient Simulator. *Am J Perinatol*. 2018;35(8):796-800.
10. Pico M, Prado X, Guiñazú GG, Menéndez SD, et al. Communication of medical errors in a simulated clinical scenario. Experience with a pediatric residency group. *Rev Paul Pediatr*. 2023;42:e2022109.
11. Lomez J, Rodríguez MB, Rigou S, Rojas S, et al. Manejo de la vía aérea ante un caso de paro respiratorio en un escenario clínico simulado. Experiencia en una residencia de pediatría. *Arch Argent Pediatr*. 2024;122(2):e202310172.

## Pediatrics research using clinical simulation

Diego S. Enríquez<sup>a</sup> 

Following the recent editorial by F. Ferrero,<sup>1</sup> we recognize his earnest request to comply with ethical safeguards in research and offer a practical proposal. The aim of this article is to highlight the value of clinical simulation in research and its ability to address the important difficulties and concerns discussed in the aforementioned article.

Clinical simulation can be very useful—not without risk, but with a very low risk—to generate important research and thus contribute to the knowledge that will result in improvements in the care of pediatric patients. As an example of this, there was an article published<sup>2</sup> in this journal which, shortly after being published, was included by the European Resuscitation Council in the argumentation of a section of the pediatric life support guidelines that was mentioned in that article (depth and frequency of chest compressions).<sup>3</sup>

Perhaps one of the most striking advantages of clinical simulation is its ability to replicate difficult or unusual clinical situations. However, clinical simulation is not only useful for the technical aspects of health sciences. It also helps to develop skills that are sometimes underestimated: the ability to make quick and effective decisions under pressure, to communicate clearly and empathetically with patients, to work as a team and, most importantly, to learn from mistakes.<sup>4</sup>

In addition, clinical simulation also confronts us with the reality of a science that is not exact, such as medicine, exposes us to uncertainty, and encourages us to be creative. Likewise, it is an opportunity to break down the barriers of experience and provide a safe environment to test, experiment, and learn without fear of causing tangible harm to the patient. All these attributes are present both for individuals participating as students and also in the challenge for the facilitator (the person in charge of the simulation activity).

These characteristics mean that many situations that involve great complexity of execution or the exposure of participating subjects to potential harm, may be developed through investigations with patient simulation, in a safer and more feasible setting. In this regard, many studies related to emergency actions in pediatric patients are hindered by the need to obtain the corresponding informed consents or allocation to a placebo group. Precisely in relation to this, here we mention several examples where clinical simulation was a valuable setting for research.

Our group generated, through clinical simulation, evidence on the behaviors of resident physicians facing violent mothers,<sup>5</sup> prescribing errors during resuscitation,<sup>6</sup> use of an app to reduce prescribing errors,<sup>7</sup> recognition and

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10371>.eng

**To cite:** Enríquez DS. Pediatrics research using clinical simulation. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202410371.

<sup>a</sup> *Pediatrics Roemmers Center for Medical Simulation (Simulación Médica Roemmers, SIMMER), Argentina.*

**Correspondence to** Diego S. Enríquez: [dsenriquez2000@yahoo.com.ar](mailto:dsenriquez2000@yahoo.com.ar)



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

treatment of anaphylaxis,<sup>8</sup> depth of chest compressions during resuscitation,<sup>4</sup> fatigue during chest compressions,<sup>9</sup> communication of medical errors,<sup>10</sup> and airway management during respiratory arrest.<sup>11</sup>

In all these experiences, a common feature is the difficulty that would have arisen if, as investigations, they had been planned to be carried out on real patients and/or in real situations. Even assuming the limitations of the simulation scenario, its results and conclusions can be added to the body of published evidence on each case and serve as a basis for reflection and, eventually, be used as a basis to change actions.

It is important to emphasize that, although clinical simulation does not involve real patients, the participating staff (healthcare providers) may become research subjects, so that the activity, if it is understood as an investigation, should include the administration of informed consents and the approval by an ethics committee.

To conclude, we would just like to emphasize that the nature of this article is to excite readers to have a desire to investigate and to do so with clinical simulation. If you have never done so, we hope to encourage you to explore this world of possibilities and overcome the risks of potential harm to real patients or ethical conflicts in pursuit of the benefits over the acquisition of knowledge on pediatric health. ■

## REFERENCES

1. Ferrero F. Todas las investigaciones que involucran seres humanos requieren aprobación ética, especialmente en pediatría. *Arch Argent Pediatr*. 2023;e202310277. *Arch Argent Pediatr* 2024;122(3):e202310277.
2. Enríquez D, Firenze L, Fernández Díaz J, Iglesias A, et al. Modificación de la profundidad de las compresiones cardíacas durante la reanimación cardiopulmonar en un simulador pediátrico. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(6):e730-5.
3. Van de Voorde P, Turner NM, Djakow J, de Lucas N, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support. *Resuscitation*. 2021;161:327-87.
4. López Sánchez M, Ramos López L, Pato López O, López Álvarez S. La simulación clínica como herramienta de aprendizaje. *Cir May Amb*. 2013;18(1):25-9.
5. Enríquez D, Gómez Traverso R, Szyld E. Comportamiento de médicos residentes de pediatría durante una simulación clínica de un caso de madre violenta en una emergencia pediátrica. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(3):232-6.
6. Enríquez D, Gómez Traverso R, Brizuela S, Szyld E. Errores en la prescripción de medicación durante la realización de reanimaciones y otras urgencias pediátricas simuladas. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(3):294-9.
7. Enríquez D, Di-Martino F, Salgado P, Rolandi F, Szyld E. Reducción del error en el cálculo de dosis en casos simulados de reanimación cardiopulmonar pediátrica con el uso de una aplicación para teléfonos inteligentes. *Rev Latinoam Simul Clin*. 2021;3(3):94-9.
8. Enríquez D, Lamborizio MJ, Firenze L, Jaureguizar MP, et al. Capacitación de médicos residentes en el reconocimiento y tratamiento de un caso de anafilaxia en pediatría con modelos de simulación. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(4):399-403.
9. Enríquez D, Meritano J, Shah BA, Song C, Szyld E. Fatigue during Chest Compression Using a Neonatal Patient Simulator. *Am J Perinatol*. 2018;35(8):796-800.
10. Pico M, Prado X, Guiñazú GG, Menéndez SD, et al. Communication of medical errors in a simulated clinical scenario. Experience with a pediatric residency group. *Rev Paul Pediatr*. 2023;42:e2022109.
11. Lomez J, Rodríguez MB, Rigou S, Rojas S, et al. Manejo de la vía aérea ante un caso de paro respiratorio en un escenario clínico simulado. Experiencia en una residencia de pediatría. *Arch Argent Pediatr*. 2024;122(2):e202310172.

# Evaluación funcional de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de trastorno del espectro autista en Argentina: estudio multicéntrico TEA-CIFunciona

Silvana B. Napoli<sup>a</sup>, María P. Vitale<sup>b</sup>, María G. Urinovsky<sup>a</sup>, María P. Fassero<sup>c</sup>, Lucía Buján<sup>d</sup>, Juan P. Molina<sup>e</sup>, Estela Rodríguez<sup>a</sup>, Verónica Schiariti<sup>f</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** El trastorno del espectro autista (TEA) se caracteriza por dificultades de comunicación social y comportamientos repetitivos y estereotipados. Además de la categoría diagnóstica, las actividades que los niños, niñas y adolescentes (NNyA) pueden realizar y la participación social son los aspectos principales por considerar desde el marco de la Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud (CIF), propuesta por la Organización Mundial de la Salud, para describir los estados de salud.

En una investigación previa, elaboramos la primera versión de una herramienta pediátrica basada en la CIF llamada TEA-CIFunciona para evaluación funcional de NNyA con diagnóstico de TEA, que permitió captar características funcionales adaptadas a nuestro contexto cultural. Se propuso como objetivo posterior aplicar TEA-CIFunciona en formato multicéntrico para evaluar NNyA de diferentes regiones, revisar y actualizar la herramienta, e identificar barreras y facilitadores.

**Población y métodos.** Se administró TEA-CIFunciona versión 1.0 a NNyA con diagnóstico confirmado de TEA (según criterios del DSM-5), menores de 16 años, en seguimiento en cinco centros de atención pediátrica del país.

**Resultados.** Se obtuvo la versión 2.0 de TEA-CIFunciona con 34 categorías (10 funciones corporales, 15 actividades y participación, y 9 factores ambientales). Se elaboró el perfil funcional de la muestra completa (n = 308).

**Conclusiones.** La versión actualizada de TEA-CIFunciona contribuye a estandarizar y a sistematizar la obtención de información necesaria para adecuar el seguimiento de los NNyA con TEA a nivel nacional. Además, permite identificar barreras por superar y facilitadores para generalizar.

**Palabras clave:** trastorno del espectro autista; Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y de la Salud; evaluación de la discapacidad; niño; adolescente.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10171>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10171>

**Cómo citar:** Napoli SB, Vitale MP, Urinovsky MG, Fassero MP, et al. Evaluación funcional de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de trastorno del espectro autista en Argentina: estudio multicéntrico TEA-CIFunciona. Arch Argent Pediatr. 2024;122(5):e202310171.

<sup>a</sup> Servicio de Clínicas Interdisciplinarias del Neurodesarrollo, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>b</sup> Hospital Provincial de Neuquén Dr. Castro Rendón, Neuquén, Argentina; <sup>c</sup> Servicio de Desarrollo Infantil, Subprograma Maternidad e Infancia de San Luis, Argentina; <sup>d</sup> Equipo PROATEA (Programa de Orientación y Abordaje en Trastornos del Espectro del Autismo) de la Región Sanitaria I de Bahía Blanca, Argentina; <sup>e</sup> Servicio de Maduración y Desarrollo Infantil del Hospital Nicolás Avellaneda de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Argentina; <sup>f</sup> Division of Medical Sciences, University of Victoria, British Columbia, Canadá.

**Correspondencia para Silvana Napoli:** [silnapo@hotmail.com](mailto:silnapo@hotmail.com)

**Registro Nacional de Investigaciones en Salud:** IN005734. Ministerio de Salud de la Nación.

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 1-8-2023

**Aceptado:** 6-2-2024



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

## INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro autista (TEA) es una condición del neurodesarrollo caracterizada por dificultades en la comunicación y la socialización, y por comportamientos repetitivos y estereotipados.<sup>1</sup> Su prevalencia global es del 1-2 %, <sup>2</sup> y el diagnóstico se basa en criterios específicos del DSM-5/CIE-10.<sup>3,4</sup> Aunque los diagnósticos categóricos son fundamentales, deberían complementarse con descripciones funcionales para comprender el desempeño diario y garantizar intervenciones apropiadas.

En el 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso la Clasificación Internacional del Funcionamiento y la Discapacidad y la Salud (CIF)<sup>5</sup> y, en 2007, la versión para infancia y adolescencia (CIF IA),<sup>6</sup> para abordar la discapacidad desde una perspectiva biopsicosocial, jerarquizando el funcionamiento y el rol fundamental del contexto. El funcionamiento, es decir todo lo que una persona puede hacer en su vida cotidiana, incluida la participación social, es más informativo que el diagnóstico en sí mismo para comprender la evolución de los niños, niñas y adolescentes (NNyA) con TEA.<sup>7</sup>

Analizar el grado de participación de NNyA con TEA y sus familias en la comunidad y los factores contextuales que impiden o facilitan esa participación es esencial para asegurar el ejercicio de sus derechos. Por lo tanto, recolectar datos funcionales para complementar datos de diagnóstico es crucial para guiar políticas sanitarias y sociales que aseguren la inclusión, la diversidad y la equidad social.<sup>8-10</sup>

La implementación de la CIF es desafiante debido a su extensión, motivo por el que se han desarrollado herramientas abreviadas llamadas “conjuntos básicos” para diversas condiciones de salud y del neurodesarrollo,<sup>11</sup> que permiten construir perfiles donde se resumen las habilidades y limitaciones funcionales, como también los factores ambientales que ayudan o impiden el funcionamiento diario.

En 2019, desarrollamos una herramienta argentina llamada TEA-CIFfunciona, basada en el Conjunto Básico para TEA<sup>11</sup> y respaldada por los equipos del Dr. Bölte (Suecia) y de la Dra. Schiariti (Canadá). Este instrumento permitió describir aspectos funcionales de NNyA con TEA en contextos clínicos en una muestra de 100 NNyA.<sup>12</sup>

Luego de esta investigación inicial, propusimos su aplicación en formato multicéntrico,

con los siguientes objetivos: 1) evaluar la factibilidad de aplicación en centros de atención del país con equipos de diferente experiencia, 2) revisar y mejorar el instrumento con la experiencia en contextos diversos, 3) obtener un perfil funcional de la población estudiada con TEA, 4) identificar barreras y facilitadores funcionales de las distintas regiones.

En esta publicación, describimos el proceso y los resultados iniciales obtenidos en el estudio multicéntrico.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

### Tipo de estudio

Descriptivo, transversal, con análisis prospectivo de datos.

### Población

NNyA con diagnóstico confirmado de TEA (según criterios del DSM-5), menores de 16 años, que acudieron a su consulta programada de seguimiento en los cinco centros de salud participantes: Servicio de Clínicas Interdisciplinarias del Neurodesarrollo, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan; Equipo de Desarrollo Infantil del Hospital Provincial de Neuquén Dr. Castro Rendón; Servicio de Desarrollo Infantil, Subprograma Maternidad e Infancia de San Luis; Servicio de Maduración y Desarrollo Infantil del Hospital Nicolás Avellaneda de Tucumán, y Equipo PROATEA de la Región Sanitaria I de Bahía Blanca.

Se incluyeron todos los pacientes en una muestra consecutiva. No se fijaron criterios de exclusión, excepto la negativa a participar. Se solicitó consentimiento informado a los padres.

Considerando los NNyA que acuden a cada centro anualmente para seguimiento, se estimó un tamaño muestral de conveniencia de  $n = 300$ .

Se obtuvieron los siguientes datos poblacionales: edad, sexo, escolaridad del NNyA y del cuidador, condiciones médicas asociadas, trastornos del desarrollo asociados, nivel de gravedad del TEA (grado 1, 2 o 3 según DSM-5),<sup>5</sup> indicador socioeconómico: necesidades básicas insatisfechas (NBI).

### Procedimiento

El primer mes se llevó a cabo la capacitación de todos los equipos en el uso de TEA-CIFfunciona en su primera versión, constituida por 32 categorías CIF (10 funciones corporales, 15 actividades y participación, y

7 factores ambientales), con los instrumentos correspondientes para evaluar cada categoría. Esto conformó la caja de herramientas inicial (versión 1.0).<sup>12</sup>

Los instrumentos propuestos para medir cada categoría, comúnmente utilizados por los investigadores en los diferentes centros, requieren criterios de puntuación unificados y transferencia a calificadores CIF.

Se realizó luego una prueba piloto en consultas compartidas entre dos administradores, cada uno puntuando en forma independiente, y análisis de confiabilidad interobservador con prueba estadística Cohen Kappa. Se consideró acuerdo aceptable  $>0,60$  y excelente  $>0,80$ .

Posteriormente, se administró TEA-CIFunciona en la consulta con el NNyA y su familia. Se obtuvo un perfil de funcionamiento individual, con el detalle del nivel de problema de cada una de las categorías y el grado en que los factores del contexto son facilitadores o barreras para ese individuo, con el objetivo de guiar las intervenciones según su situación particular. Se elaboraron luego perfiles funcionales grupales, lo cual permitió analizar categorías y facilitadores o barreras para la participación en general.

Cuando las restricciones por la pandemia impidieron consultas presenciales, se propuso administrar TEA-CIFunciona en teleconsultas, previa verificación de disponibilidad de dispositivos (computadora, celular) y conexión a internet.

Se recopilaron los datos en la base de datos RedCap. Para el análisis, se utilizó el *software* estadístico RStudio. Se describieron medidas de resumen: promedio con intervalo de confianza del 95 % (IC95%) o medianas y rangos o frecuencias de categorías.

Durante el proceso, se realizaron reuniones virtuales de equipo para compartir aspectos cuantitativos y cualitativos de esta nueva perspectiva de evaluación. Se diseñó un cuestionario breve dirigido a los padres (anónimo) para evaluar su satisfacción luego de administrado el protocolo. Se indicaron intervenciones para las dificultades detectadas durante la evaluación.

Finalmente, dada la posibilidad tanto de los padres como de los evaluadores de incluir temas de preocupación no contemplados en la propuesta original, se consideró la inclusión de categorías con el acuerdo del 75 % de los evaluadores. Se modificaron las herramientas de evaluación cuando no se obtuvo acuerdo

interobservador aceptable. Por lo tanto, la nueva versión de TEA-CIFunciona 2.0 quedó constituida por 34 categorías (10 funciones, 15 actividades y participación, y 9 factores ambientales), como se muestra en la *Tabla 1*.

En el material suplementario, se presenta mayor detalle en la metodología utilizada tanto para el desarrollo de la versión 1.0 como la actual, 2.0, de TEA-CIFunciona.

Este estudio de investigación se realizó a través de una Beca de Múltiples Investigadores Salud Investiga, 2021-2022, del Ministerio de Salud de la Nación. Fue evaluado y aprobado por la Dirección Asociada de Docencia e Investigación, por el Comité Hospitalario de Ética, por la Dirección del hospital coordinador del trabajo y por el comité de cada centro.

## RESULTADOS

Desde diciembre 2021 hasta octubre 2022, se invitó a participar a 327 pacientes; todos iniciaron la evaluación, pero la completaron 308.

### Factibilidad

Se completó la administración del protocolo TEA-CIFunciona en el 94 % de los casos, mostrando la factibilidad en cuanto a duración y comprensión de cada ítem. La preocupación por un problema médico agudo o situación de conflicto familiar fueron causas asociadas a la suspensión.

### Adecuación del instrumento

Se realizaron modificaciones al contenido de TEA-CIFunciona por la necesidad de cubrir nuevas categorías consideradas relevantes para el equipo y las familias, con medidas de confiabilidad interobservador aceptables (*Tabla 1*).

### Perfil funcional

Las características demográficas de la población estudiada se resumen en la *Tabla 2*.

En la *Tabla 3*, se observa la frecuencia (%) de problemas en funciones, actividades y participación, y factores ambientales, de la muestra completa ( $n = 308$ ). En la *Figura 1*, se observa el perfil de la muestra completa.

Entre las funciones corporales, destacamos que la mayoría de los padres (78,7 %) registran problemas de diferente gravedad en la atención, mientras que el sueño es un problema para el 30 %. El impacto de las dificultades sensoriales en el funcionamiento es moderado a completo

TABLA 1. Caja de herramientas TEA-CIFunciona versión 2.0

Funciones corporales (b)						
Categoría	Instrumento de medición					
b117	Funciones intelectuales	CAT/CLAMS	WPPSI	S. Binet	k-bit	Leiter
b125	Funcionamiento intrapersonal	EVA (padres)				
b134	Funciones del sueño	EVA (padres)				
b140	Funciones de la atención	EVA (padres)				
b156	Funciones de la percepción	EVA (padres)				
b1670	Funciones mentales de lenguaje receptivo	CLAMS	CELLF (Comunicación)	GARDNER	PLS	VABS
b1671	Lenguaje expresivo	CLAMS	CELLF (Comunicación)	GARDNER	PLS	VABS
b7602	Coordinación	EVA (padres)				
b7652	Manerismos	ADI-R (ítem 77)	ADOS			
b7653	Estereotipias complejas	ADI-R (ítem 78)	ADOS			
Actividad y participación (d)						
d110	Mirar	ADI-R (ítem 50)	ADOS			
d115	Escuchar	ADI-R (ítem 46)				
d130	Copiar	CARS (ítem 2)				
d155	Adquisición habilidades	VABS (Actividades de la vida diaria)				
d250	Manejo del comportamiento propio	CARS (ítem 6)				
d330	Hablar	Observación/entrevista				
d335	Producción de mensajes no verbales	ADI-R (42, 43, 44 y 45)	ADOS			
d350	Conversación	ADI-R (ítem 35)	ADOS			
d530	Procesos de excreción	EVA (padres)				
d550	Comer	EVA (padres)				
d720	Relaciones interpersonales complejas	VABS (Relaciones interpersonales)				
d7500	Relaciones sociales informales	PEDSQL Funcionamiento social				
d815	Educación preescolar	EVA (padres)				
d820	Educación Escolar	EVA (padres)				
d920	Tiempo libre	VABS (Juego y tiempo libre)				
Factores ambientales (e)						
e125	Tecnología para la comunicación	Entrevista				
e140	Productos y tecnología para las actividades culturales, recreativas y deportivas	EVA (padres)				
e310	Familiares cercanos	APGAR familiar				
e355a	Profesionales de la salud	EVA (padres)				
e355b	Terapeutas	Entrevista				
e430	Actitud de personas en cargo de autoridad (directivos de escuelas)	EVA (padres)				
e455	Actitudes individuales de profesionales relacionados con salud	EVA (padres)				
e5502	CUD	Entrevista				
e555	Asociaciones de padres	EVA (padres)				
e5800	Servicios	Entrevista				

La caja de herramientas se compone de los instrumentos propuestos para evaluar cada una de las categorías de funcionamiento de TEA-CIFunciona versión 2.0. Estos instrumentos (pruebas, cuestionarios, ítems de pruebas, escalas visuales y preguntas específicas dirigidas a la familia) fueron rigurosamente seleccionados por el equipo y probada su confiabilidad interobservador (ver anexo). Se requiere la utilización de un solo instrumento por categoría, en algunos casos, como se observa en el cuadro, se proponen opciones para que cada equipo pueda seleccionar la más ajustada a su experiencia clínica.

CAT/CLAMS: Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale, ADI-R: Autism Diagnostic Interview-Revised, ADOS-2: Autism Diagnostic Observation Schedule-2, WPPSI: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, CARS: Childhood Autism Rating Scale, VABS: Vineland Adaptive Behavior Scales, EVA: escala visual analógica, Leiter: escala de inteligencia, KBIT: Kaufman Brief Intelligence test, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, S. Binet: Stanford-Binet Intelligence Scales, Gardner: Test de figura/palabra receptivo y expresivo Gardner, PLS: Preschool Language Scale, CELF-4: Clinical Evaluation of Language Fundamentals 4, APGAR: Adaptability, Partnership, Growth, Affection, and Resolve (adaptabilidad, sociedad, crecimiento, afecto, determinación), CUD: Certificado único de discapacidad.

TABLA 2. Características de la muestra

Tamaño de la muestra	n = 308
<b>Edad en meses, mediana (rango)</b>	82 (28; 192)
< 6 años % (n)	41,2 (127)
6-16 años % (n)	58,8 (181)
<b>Edad al momento del diagnóstico de TEA mediana (rango)</b>	40 (20; 168)
Niñas	44 (23; 111)
Varones	39 (20; 168)
<b>Sexo % (n)</b>	
Varones	81,2 (250)
Mujeres	18,8 (58)
<b>Necesidades básicas insatisfechas % (n)</b>	8,8 (27)
<b>Nivel de gravedad (DSM-5) % (n)</b>	
I Necesita ayuda	32,8(101)
II Necesita ayuda notable	38,3(118)
III Necesita ayuda muy notable	28,9 (89)
<b>Lenguaje % (n)</b>	
Sí	71(219)
No	29 (89)
<b>Escolarización % (n)</b>	
Sí	94,4 (291)
Escuela común	45,4 (140)
Escuela especial	11,8 (36)
CET (centro educativo terapéutico)	3,6 (11)
Escuela común con apoyos	33,7 (104)
No total	5,6 (17)
No (< de 42 meses // > 42 meses)	41 (7) //59 (10)
<b>Condiciones médicas asociadas* % (n)</b>	52 (159)
Problemas de sueño	25,2 (38)
Obesidad	25,8 (39)
Síndrome genético	12,6 (19)
Enfermedad crónica	6,6 (10)
Epilepsia	9,3 (14)
<b>Condiciones asociadas al desarrollo** % (n)</b>	67,9 (209)
Retraso global del desarrollo (RGD) / discapacidad intelectual (DI) / DI no especificada	52,2 (109)
Trastorno del desarrollo de la coordinación	4,8 (10)
Ansiedad	4,8 (10)
Trastorno de lenguaje	16,3 (34)
Trastorno de conducta	8,1 (17)
TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad)	3,8 (8)
Hipoacusia	1,4 (3)
Trastorno de aprendizaje	5,7 (12)
<b>Escolaridad del cuidador principal % (n)</b>	
Analfabeto (nunca fue a la escuela)	0,7 (2)
Primario incompleto	1 (3)
Primario completo/secundario incompleto	27,9 (86)
Secundario completo/universitario o terciario incompleto	49 (151)
Universitario o terciario completo	21,4 (66)
<b>Procedencia % (n)</b>	
CABA (Ciudad Autónoma de Buenos Aires)	8,8 (27)
Bahía Blanca (Buenos Aires)	6,8 (21)
Tucumán	13 (40)
San Luis	16,6 (51)
Neuquén	10,4 (32)
Gran Buenos Aires	40,3 (124)
Otras provincias	4,2 (13)



<b>Modalidad de la consulta % (n)</b>	
Presencial	90 (277)
Teleconsulta	10 (31)
<b>CUD (certificado único de discapacidad) % (n)</b>	
	86 (265)
<b>Área % (n)</b>	
Rural	6,5 (20)
Urbana	93,5 (288)
<b>Tratamiento % (n)</b>	
Sí	73,2 (225)
No	26,8 (83)
Tratamiento por sector público	15,2 (47)
Tratamiento por obra social	71,4 (220)
Tratamiento privado o particular	13,4 (41)
<b>Encuesta de satisfacción % (n)</b>	
Muy útil (temas abordados)	90 (277)
Tiempo de consulta adecuado	99,6 (307)

\**Condiciones médicas asociadas: los valores expresados en % fueron calculados a partir de los NNyA con condiciones médicas asociadas que representa el 52 % del total de la muestra. Un mismo NNyA puede tener más de una condición médica asociada.*

\*\**Condiciones del desarrollo asociadas: los valores expresados en % fueron calculados a partir de la muestra con condiciones del desarrollo asociadas, que representa el 67,9 % del total. Un mismo NNyA puede tener más de una condición del desarrollo asociada.*

TEA: trastorno del espectro autista.

en el 38 %. El lenguaje expresivo y receptivo resultan problemas casi para la totalidad de los casos (*Tabla 3*).

Entre las actividades, el manejo del comportamiento es un problema moderado a grave en casi la mitad de los casos. Se registran dificultades en el control de esfínteres en más de la mitad y la alimentación es un problema para la mayoría de las familias con diferentes niveles de gravedad (64 %), incluida selectividad, rechazo de grupos de alimentos, sobrepeso u obesidad.

La escolaridad es un problema en el 45 % por causas como reducción horaria (40,4 %), falta de apoyos (36 %), escasa comunicación con terapeutas (3,5 %), situaciones de hostigamiento (15,8 %) o actitudes negativas de los docentes (30,7 %).

### Barreras y facilitadores

Los productos y tecnologías para la comunicación (por ejemplo, pictogramas) fueron considerados barrera por la falta de uso o uso parcial en el 60 %, similar en todas las regiones (*Tabla 4*).

Los familiares cercanos son los principales apoyos con los que cuenta la familia. Encontramos diferencias regionales en cuanto al seguimiento por pediatra de cabecera, cuya ausencia (el 21 %

de la muestra general) fue considerada barrera (*Tabla 5*). Las actitudes de los directivos de las escuelas fueron consideradas facilitadoras en el 58 % de los casos, con mínimas variaciones entre los centros (*Tabla 4*).

Encontramos diferencias regionales en el acceso a tratamientos: el 27 % del total de la muestra no realizaba terapias. Los terapeutas fueron considerados facilitadores cuando su intervención fue considerada suficiente en carga horaria y calidad, contemplaban las preocupaciones de los padres y brindaban estrategias de tratamiento (*Tabla 5*).

El contacto con asociaciones de padres fue utilizado solo por el 50 % de las familias y lo consideraron facilitador. En un 30 %, los profesionales administradores de obra social fueron considerados barreras por dificultar el acceso a los apoyos, similar en todos los centros. Contar con certificado único de discapacidad fue considerado facilitador.

Se entregó un informe con el resultado de la evaluación a cada familia.

### DISCUSIÓN

Este estudio multicéntrico describe por primera vez el perfil de funcionamiento de una muestra ampliada de NNyA en Argentina.

**TABLA 3. Frecuencias % (n) de problemas en funciones corporales, actividades y participación, y factores ambientales, muestra general n = 308**

Categoría	Funciones corporales	Calificador 0 no problema	Calificador 1 1 problema leve	Calificador 2 problema moderado	Calificador 3 problema grave	Calificador 4 problema completo	Calificador 8 no especificado	Calificador 9 no aplicable
b117	Funciones intelectuales	10,2 (32)	4,9 (15)	8,1 (25)	2,3 (7)	6,5 (20)	68 (209)	
b125	Funcionamiento intrapersonal	25 (77)	27,9 (86)	29 (89)	12,3 (38)	2,9 (9)	2,9 (9)	
b134	Funciones del sueño	65,6 (202)	16,5 (51)	8,4 (26)	5,2 (16)	2 (6)	2,3 (7)	
b140	Funciones de la atención	18,5 (57)	32 (99)	29 (89)	14,9 (46)	2,7 (8)	2,9 (9)	
b156	Funciones de la percepción	33,1 (102)	26 (80)	21 (65)	12 (37)	5 (15)	2,9 (9)	
b1670	Lenguaje receptivo	10,7 (33)	27,5 (85)	37,9 (117)	17 (52)	4 (12)	2,9 (9)	
b1671	Lenguaje expresivo	5 (15)	18 (56)	49 (151)	22,3 (69)	3,4 (10)	2,3 (7)	
b7602	Coordinación motora	56 (172)	19 (59)	15 (46)	7 (22)	1(3)	2 (6)	
b7652	Tics y manierismos	44 (135)	24,5 (76)	21,5 (66)	8 (25)		2 (6)	
b7653	Estereotipias y perseveraciones motoras	27,5 (85)	35 (108)	29 (89)	6,5 (20)		2 (6)	

Categoría	Actividades y participación	Calificador 0	Calificador 1	Calificador 2	Calificador 3	Calificador 4	Calificador 8	Calificador 9
d110	Mirar	17 (52)	45 (139)	32 (99)	3,7 (11)	0,3 (1)	2 (6)	
d115	Escuchar	18,2 (56)	42,4 (131)	33,1 (102)	4 (12)		2,3 (7)	
d130	Copiar	31,8 (98)	32,1 (99)	25,7 (79)	7,1 (22)	1 (3)	2,3 (7)	
d155	Adquirir habilidades	6,7 (20)	32 (99)	41,8 (129)	12 (37)	4,6 (14)	2,9 (9)	
d250	Manejo del comportamiento propio	16,9 (52)	33,1 (102)	37 (114)	11 (34)	1 (3)	1 (3)	
d330	Hablar	34 (105)	17 (52)	20 (61)	15,5 (48)	12,5 (39)	1 (3)	
d335	Producción de mensajes no verbales	35,7 (110)	18,5 (58)	22,5 (69)	16 (49)	5,3 (16)	2 (6)	
d350	Conversación	4,2 (13)	21 (65)	25 (77)	4,2 (13)	1,6 (5)	1 (3)	43 (132)
d530	Higiene excreción	44 (135)	18,1 (56)	16 (49)	14,3 (44)	6 (19)	1,6 (5)	
d550	Comer	36,4 (112)	22 (68)	19,5 (60)	13,7 (42)	8,1 (25)	0,3 (1)	
d720	Interacciones interpersonales complejas	6,2 (19)	17,5 (54)	61,3 (189)	12 (37)	1 (3)	2 (6)	
d7500	Relaciones informales amigos	1,6 (5)	22,1 (68)	45,2 (139)	21,1 (65)	3,3 (10)	6,7 (21)	
d815	Educación preescolar	24,7 (76)	2,7 (8)	4,2 (13)	3,9 (12)	3,6 (11)	1,3 (4)	59,6 (184)
d820	Educación escolar	30,5 (94)	6,8 (21)	6,2(19)	4,9 (15)	7,8 (24)	1,6 (5)	42,2 (130)
d920	Tiempo libre y ocio	5 (15)	20 (62)	53,2 (164)	17,6 (54)	1,7 (5)	2,5 (8)	

Categoría	Factores ambientales	Barrera leve (1)	Barrera moderada (2)	Barrera grave (3)	Barrera total (4)	Ni barrera/ ni facilitador (0)	Facilitador leve (+1)	Facilitador moderado (+2)	Gran facilitador (+3)	Total facilitador (+4)	No especificado (8)	No aplicable (9)
e125	Productos y tecnología para comunicación	15 (46)	19,2 (59)	13,6 (42)	14 (43)	17,8 (55)	8,7 (27)	7,5 (23)	2,9 (9)	1,3 (4)		
e140	Productos y tecnología para actividades culturales, recreativas y deportivas	7,5 (23)	6 (19)	10 (31)	2 (6)	17,7 (54)	14,9 (46)	22 (68)	8 (25)	2,9 (9)	5 (15)	4 (12)
e310	Familiares cercanos		18,2 (56)			1,7 (5)		79 (243)			1,1 (4)	
e355a	Profesionales de la salud (pediatra)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	21,1 (65)	11,6 (37)	7,6 (23)	21,5 (66)	14,7 (45)	17,6 (54)	2,9 (9)	
e355b	Profesionales de la salud (terapeuta)	2,3 (7)	5,8 (18)	2,3 (7)	27 (83)	3,6 (11)	8,4 (26)	20,9 (65)	18,2 (56)	9,9 (30)	1,6 (5)	
e430	Actitudes individuales de personas en cargo de autoridad- directivos	2,3 (7)	6,1 (19)	5,5 (17)	7,8 (24)	16,8 (52)	7,2 (22)	15,1 (46)	21,7 (67)	14,6 (45)		2,9 (9)
e455	Actitudes individuales de profesionales relacionados con salud (obra social)	1,9 (6)	9,6 (29)	6,3 (19)	8,9 (28)	11,8 (37)	7,7 (24)	9,9 (30)	9,2 (28)	5,9 (18)	1,9 (6)	26,9 (83)
e5502	Políticas legales			11,6 (36)		1 (3)			87,4 (269)			
e555	Servicios, sistemas y políticas de asociación (asociación de padres)	5 (15)	1 (3)			49 (151)	10 (31)	12,5 (39)	11,5 (35)	7 (22)	4 (12)	
e5800	Servicios, sistemas y políticas sanitarias	6,7 (21)	18 (56)	6,7 (21)	5,6 (17)	5 (15)	14 (43)	29 (89)	13 (40)	2 (6)		

Esta tabla refleja los resultados expresados en % (porcentaje) de nivel de problema en cada categoría de funcionamiento. La CIF propone los niveles de gravedad de un problema mediante una escala genérica (0-4 % no hay problema; 5-24 % problema leve; 25-49 % problema moderado; 50-95 % problema grave; 96-100 % problema total; el calificador 8 se utiliza cuando la categoría no está especificada y el calificador 9, cuando no corresponde calificar determinada categoría). En el caso de los factores ambientales, se utiliza la misma escala genérica para determinar el nivel de facilitador o barrera de cada categoría.

**TABLA 4. Tecnología para la comunicación y actitudes de directivos de escuela: análisis por región**

Centro (n)	Tecnología para la comunicación			Actitudes de directivos de escuela		
	Facilitador % (n)	Barrera % (n)	Neutral % (n)	Facilitador % (n)	Barrera % (n)	Neutral % (n)
San Luis (51)	25,5 (13)	72,5 (37)	2 (1)	56 (29)	18 (9)	26 (13)
Neuquén (32)	15,5 (5)	65,5 (21)	19 (6)	60 (19)	22 (7)	18 (6)
Tucumán (40)	22,5 (9)	55 (22)	22,5 (9)	50 (20)	35 (14)	15 (6)
CABA + Gran Buenos Aires (151)	20 (30)	59 (89)	21 (32)	60 (91)	22 (33)	18 (27)
Bahía Blanca (21)	23,5 (5)	47,5 (10)	29 (6)	66,5 (14)	9,5 (2)	24 (5)
Otros (13)	7,6 (1)	84,6 (11)	7,6 (1)	54 (7)	15,5 (2)	30,5 (4)

Se reflejan los resultados en % (porcentaje) en cada región en las categorías tecnología para la comunicación y actitudes de directivos en la escuela. Otros (13): niños que asistieron a centro de atención en CABA, pero son oriundos de diversas regiones del país. n: número, CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

**TABLA 5. Pediatra de cabecera y disponibilidad de terapeutas: análisis por región**

Centro (n)	Sin seguimiento pediátrico % (n)	Sin terapeutas % (n)
San Luis (51)	6 (3)	17 (9)
Neuquén (32)	25 (8)	47 (15)
Tucumán (40)	30 (12)	10 (4)
CABA + Gran Buenos Aires (151)	25 (38)	28,4 (43)
Bahía Blanca (21)	4,7 (1)	28 (6)
Otros (13)	23 (3)	46 (6)
Toda la muestra (308)	21 (65)	27 (83)

Se reflejan los resultados en % (porcentaje) en cada región en las categorías 355 a y b que hacen referencia a la presencia de pediatra de cabecera y al acceso a un equipo terapéutico. Otros (13): niños que asistieron a centro de atención en CABA, pero son oriundos de diversas regiones del país. n: número, CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Utilizando TEA-CIFunciona 2.0, se estandarizó la descripción de habilidades y limitaciones funcionales, y el rol de los factores contextuales. Esta información funcional es relevante para identificar objetivos terapéuticos funcionales y, a su vez, planificar modificaciones ambientales que faciliten la inclusión social.<sup>13</sup>

La aplicación de TEA-CIFunciona se llevó a cabo en complejos entornos clínicos presenciales y también en teleconsultas, lo que demostró su factibilidad incluso en situaciones donde la distancia o el aislamiento dificultan el seguimiento evolutivo de la población.<sup>14</sup> Se observaron perfiles comunes en funciones corporales y actividades, y participación en las diferentes regiones, con algunas diferencias en factores ambientales. Esto era esperable, ya que las categorías del instrumento cubren aspectos clínicos universales

y factores ambientales conocidos, seleccionados previamente.<sup>12</sup> Sin embargo, fue posible también detectar aspectos diferentes, base para planificar intervenciones específicas, que constituyen un beneficio de usar este tipo de herramientas.

Evaluar el funcionamiento promueve un modelo de atención centrado en la persona y con un enfoque de derechos humanos.<sup>15,16</sup> Es necesario para ello que todos los entornos sean accesibles y capaces de apoyar la participación de todos los NNyA,<sup>17,18</sup> en línea con las recomendaciones actuales de intervenciones centradas en las familias.<sup>19,20</sup>

Si bien los NNyA pueden compartir un mismo diagnóstico de TEA, su capacidad funcional varía considerablemente, por eso, la evaluación que contemple este aspecto resultará más eficiente e integral.<sup>21,22</sup> TEA-CIFunciona contribuyó a

FIGURA 1. Perfil funcional de toda la muestra

Código	Nombre de la categoría	Calificador de la CIF									
		Deficiencia					Dificultad				
FUNCIONES CORPORALES		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
b117	Funciones intelectuales	8									
b125	Funciones relacionadas con la predisposición y el funcionamiento intrapersonal										
b134	Funciones del sueño										
b140	Funciones de la atención										
b156	Funciones de la percepción										
b1670	Recepción del lenguaje										
b1671	Expresión del lenguaje										
b7602	Coordinación de movimientos voluntarios										
b7652	Tics y manierismos										
b7653	Estereotipias y perseverancia motora										
ACTIVIDADES Y PARTICIPACIÓN (desempeño)		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
d110	Mirar										
d115	Escuchar										
d130	Copiar										
d155	Adquisición de habilidades										
d250	Manejo del comportamiento propio										
d330	Hablar										
d335	Producción de mensajes no verbales										
d350	Conversación										
d530	Higiene personal relacionada con los procesos de excreción										
d550	Comer										
d720	Interacciones interpersonales complejas										
d7500	Relaciones informales con amigos										
d815	Educación preescolar										
d820	Educación escolar										
d920	Tiempo libre y ocio										
FACTORES AMBIENTALES		Facilitador					Barrera				
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4	
e125	Productos y tecnología para la comunicación										
e140	Productos y tecnología para las actividades culturales, recreativas y deportivas										
e310	Familiares cercanos										
e355	Profesionales de la salud										
e430	Actitudes individuales de personas en cargos de autoridad										
e455	Actitudes individuales de profesionales relacionados con la salud										
e5502	Políticas legales										
e555	Servicios, sistemas y políticas de asociación y organización										
e5800	Servicios sanitarios										

Se representa el nivel de problema más frecuente en cada categoría, tomando como referencia los resultados de la muestra total. En actividades y participación: D (desempeño) refiere a lo que una persona hace en su contexto actual. C (capacidad) refiere a la realización de la tarea en un ambiente estandarizado. En este caso, se califica el desempeño. Un número mayor implica mayor grado de dificultad. 8: corresponde a no especificado.

cambiar el enfoque de los profesionales hacia una evaluación centrada en la familia, que valoró positivamente que sus opiniones fueran jerarquizadas.

Este estudio multicéntrico permitió considerar aspectos contextuales, incluso detectar situaciones de aislamiento social y la posibilidad de gestionar redes de apoyos extrafamiliares, por ejemplo, contactar a asociaciones de padres. A nivel individual, TEA-CIFunciona permitió describir el perfil de cada NNyA e identificar de una manera simple habilidades, dificultades y

objetivos de intervención; por ejemplo, indicar intervenciones para mejorar problemas de sueño. A nivel grupal, permitió identificar dificultades comunes como, por ejemplo, en el acceso a tratamientos (e455), escaso uso de tecnología para comunicación (e125), dificultad en organizar tiempo libre y recreación (d920), que requieren intervenciones a nivel de toda la comunidad para mejorar la participación.

Tal como se describe en la bibliografía, los objetivos de las intervenciones deben organizarse en torno a maximizar el potencial de

funcionamiento, minimizar barreras y optimizar el “ajuste” de la persona con su entorno,<sup>20</sup> lo que se puede lograr con mayor capacitación de profesionales, concientización de la población en general y, además, orientando las terapias según el impacto del problema y no como una indicación universal dada por el diagnóstico de TEA.<sup>20</sup>

El pediatra de cabecera fue considerado facilitador para la mayoría de las familias; se subraya la importancia de garantizar que el seguimiento pediátrico longitudinal sea accesible para todos. TEA-CIFunciona recopiló datos sobre experiencias escolares, algunas muy positivas y otras negativas, en todas las regiones analizadas. Consideramos importante reclamar la participación de todos los NNyA en escuelas comunes con los apoyos necesarios, ya que esto es valorado positivamente por las familias y contribuye al objetivo de trabajar por la inclusión.

De la implementación de TEA-CIFunciona se reconocen varias ventajas, incluida la estandarización y sistematización de información para adecuar el seguimiento de NNyA con TEA a nivel nacional. Ayuda a definir aspectos funcionales indispensables para sugerir intervenciones, asignar recursos eficientemente según el nivel de problema representado en las categorías del perfil funcional; aboga por el empoderamiento de las familias en la toma de decisiones y por la inclusión en ambientes naturales detectando barreras y facilitadores contextuales.

La falta de datos es un obstáculo importante para la toma de decisiones y el acceso a la atención sanitaria y servicios especializados para personas con discapacidad.<sup>13</sup> Como en otros trabajos referidos en la bibliografía,<sup>7-10</sup> es factible usar herramientas basadas en la CIF, que contribuyen a generar datos de funcionamiento, considerado como tercer indicador de salud complementario a la mortalidad y morbilidad.<sup>23</sup> Juntos, estos tres proporcionan un conjunto completo de indicadores para supervisar el rendimiento de estrategias sanitarias en los sistemas de salud.<sup>24</sup>

El estudio tiene limitaciones que incluyen el tiempo necesario para la evaluación y la capacitación para su uso. La selección de categorías podría haber excluido aspectos importantes para algunos NNyA. Será necesario ampliar la muestra y abarcar otras regiones del país. Por último, es importante considerar que TEA-CIFunciona es un instrumento vivo y, como tal, susceptible de ser revisado y perfeccionado a medida que se extienda su uso.

## CONCLUSIONES

Adoptar TEA-CIFunciona es factible y aporta datos que se resumen en un perfil de funcionamiento individual o grupal de NNyA, información que hasta este momento no estaba a disposición en Argentina.

Asegura un enfoque integral, promueve el cuidado centrado en los intereses y preferencias de los NNyA con TEA y su familia,<sup>25,26</sup> y contribuye a detectar barreras o facilitadores del funcionamiento diario. En definitiva, conduce a mejorar los procesos de atención, bajo un paradigma propuesto por la OMS en consonancia con la Convención de los Derechos de las Personas con Discapacidad.<sup>27</sup> ■

## Agradecimientos

A los investigadores participantes por su contribución en la atención de pacientes incluidos en el estudio: Dra. Bárbara Gouguenheim, Dr. Juan José López Luro, Dra. Paula Pedernera Bradichansky, Dr. Pablo Cafiero, Dra. Celina Lejarraga, Dr. Emanuel Bellantonio, Dra. Laura Rodríguez, Dra. Anabella Escalante, Lic. Laura Cragno, Lic. Evoe Narcotti, Lic. Lourdes Castro Moyano, Lic. María del Carmen Liendo, Lic. María Eugenia Matías.

Por la revisión crítica del artículo a los Dres. Pablo Cafiero, Paula Pedernera Bradichansky y Juan José López Luro.

## REFERENCIAS

1. Tuchman R, Rapin I. Where We Are: Overview and Definitions. In Tuchman R, Rapin I. *Autism: A Neurological Disorder of Early Brain Development*. London: Mac Keith Press; 2006:1-18.
2. Myers J, Chavez A, Hill AP, Zuckerman K, Fombonne E. Epidemiological Surveys of Autism Spectrum Disorders. In Volkmar FR (ed). *Autism and Pervasive Developmental Disorders*. Cambridge: Cambridge University Press; 2019:25-60.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
4. World Health Organization. *International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems*. 10th ed. Geneva: WHO; 2010.
5. World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health*. Geneva: WHO; 2001.
6. World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health: Children & Youth Version*. Geneva: WHO; 2007.
7. Schiariti V, Selb M, Cieza A, O'Donnell M. International Classification of Functioning, Disability and Health Core Sets for children and youth with CP: Contributions to clinical practice. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(2):203-4.
8. Miller A, Shen J, Mâsse LC. Child functional characteristics explain child and family outcomes better than diagnosis: Population-based study of children with autism or other neurodevelopmental disorders/disabilities. *Health Rep*.

- 2016;27(6):9-18.
9. Ferreira HNC, Schiariti V, Regalado ICR, Sousa KG, et al. Functioning and disability profile of children with microcephaly associated with congenital Zika virus infection. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(6):1107.
  10. Alcantara MA, De Souza RA, De Oliveira FA, Pinhal KC. Using the ICF framework to evaluate the effects of environmental factors on physical disability among people with diabetes mellitus. *Physiother Theory Pract*. 2020;36(3):424-31.
  11. Bölte S, de Schipper E, Robison JE, Wong VC, et al. Classification of functioning and impairment: the development of ICF core sets for autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2014;7(1):167-72.
  12. Napoli SB, Vitale MP, Cafiero PJ, Micheletti MB, et al. Developing a culturally sensitive icf-based tool to describe functioning of children with autism spectrum disorder: TEA-CI Funciona version 1.0 pilot study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3720.
  13. World Health Organization. WHO Global Disability Action Plan 2014-2021: Better health for all people with disability. Geneva: WHO; 2015.
  14. Pedernera Bradichansky P, Selvatici L, Napoli S, Lejarraga C, et al. Teleconsulta en épocas de pandemia. Experiencia de los pediatras del desarrollo del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(6):419-23.
  15. Stallinga HA, Roodbol PF, Annema C, Jansen GJ, Wynia K. Functioning assessment vs. conventional medical assessment: A comparative study on health professionals' clinical decision-making and the fit with patient's own perspective of health. *J Clin Nurs*. 2014;23(7-8):1044-54.
  16. Hopfe M, Prodinge B, Bickenbach JE, Stucki G. Optimizing health system response to patient's needs: an argument for the importance of functioning information. *Disabil Rehabil*. 2018;40(19):2325-30.
  17. Imms C, Granlund M, Wilson PH, Steenbergen B, et al. Participation, both a means and an end: a conceptual analysis of processes and outcomes in childhood disability. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(1):16-25.
  18. Law M, King G, King S, Kertoy M, et al. Patterns and Predictors of Recreational and Leisure Participation for Children with Physical Disabilities. 2006. [Consulta: 15 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.canchild.ca/en/resources/80-patterns-and-predictors-of-recreational-and-leisure-participation-for-children-with-physical-disabilities>
  19. Moore T. Rethinking early childhood intervention services: Implications for policy and practice. Pauline McGregor Memorial Address, Present 10th Biennial National Conference of Early Child Intervention Australia, and the 1st Asia-Pacific Early Child Intervention Conference. Perth, Western Australia, 9th August 2012. [Consulta: 15 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://efisiopediatric.com/wp-content/uploads/2017/07/Rethinking-early-intervention.pdf>
  20. Lai MC, Anagnostou E, Wiznitzer M, Allison C, Baron-Cohen S. Evidence-based support for autistic people across the lifespan: maximizing potential, minimizing barriers, and optimizing the person-environment fit. *Lancet Neurol*. 2020;19(5):434-51.
  21. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1):5.
  22. Lollar DJ, Hartzell MS, Evans MA. Functional difficulties and health conditions among children with special health needs. *Pediatrics*. 2012;129(3):e714-22.
  23. Stucki G, Bickenbach J. Functioning: The third health indicator in the health system and the key indicator for rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;53(1):134-8.
  24. Cafiero P, Vitale MP, Napoli S. Evaluación funcional del paciente con enfermedad crónica. En Dartiguelongue J, Cheistwer A, Montero D. Medicina interna pediátrica. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal; 2023:758-64.
  25. Vitale MP, Lopez Luro JJ. Epidemiología de los trastornos del desarrollo. En Cafiero P. Pediatría del desarrollo y la conducta: De la teoría a la práctica clínica. Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Journal; 2023:19-33.
  26. Reichenbach JA, Fontana SM, Gómez W. Pediatría en red. 2015. [Consulta: 15 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.ms.gba.gov.ar/ssps/repositorio/libros/elec187.pdf>
  27. Unión Europea. Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad. 13 diciembre 2006. [Consulta: 15 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.refworld.org/es/leg/intinstrument/ue/2006/es/131873>

# Functional assessment of children and adolescents with autism spectrum disorder in Argentina: ICF-ASD multicenter study

Silvana B. Napoli<sup>a</sup>, María P. Vitale<sup>b</sup>, María G. Urinovsky<sup>a</sup>, María P. Fassero<sup>c</sup>, Lucía Buján<sup>d</sup>, Juan P. Molina<sup>e</sup>, Estela Rodríguez<sup>a</sup>, Verónica Schiariti<sup>f</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** Autism spectrum disorder (ASD) is characterized by difficulties in social communication and repetitive and stereotyped behaviors. In addition to the diagnostic category, the activities performed by children and adolescents and their social involvement are the main aspects to be considered according to the International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF) proposed by the World Health Organization to describe health status.

In a previous study, we developed the first version of a pediatric tool based on the ICF called ICF-ASD for the functional assessment of children and adolescents with ASD to capture functional characteristics adapted to our cultural setting. Our subsequent objective was to apply the ICF-ASD in a multicenter format to assess children and adolescents from different regions, review, and update it, and identify barriers and facilitators.

**Population and methods.** The ICF-ASD version 1.0 was administered to children and adolescents younger than 16 years with a confirmed diagnosis of ASD (as per DSM-5 criteria), who were receiving follow-up at 5 children's health centers across Argentina.

**Results.** Version 2.0 of the ICF-ASD was obtained, which included 34 categories (10 under body function, 15 under activities and participation, and 9 under environmental factors). A functional profile was developed for the whole sample (n = 308).

**Conclusions.** The updated version of the ICF-ASD helps to standardize and systematize the collection of necessary data for an adequate follow-up of children and adolescents with ASD at a national level. It also allows to identify barriers to overcome and facilitators to be generalized.

**Keywords:** autism spectrum disorder; International Classification of Functioning, Disability and Health; disability assessment; child; adolescent.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10171.eng>

**To cite:** Napoli SB, Vitale MP, Urinovsky MG, Fassero MP, et al. Functional assessment of children and adolescents with autism spectrum disorder in Argentina: ICF-ASD multicenter study. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310171.

<sup>a</sup> Department of Interdisciplinary Neurodevelopment Clinics, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina; <sup>b</sup> Hospital Provincial de Neuquén Dr. Castro Rendón, Neuquén, Argentina; <sup>c</sup> Department of Child Development, Unit of Mother and Child of San Luis, Argentina; <sup>d</sup> Program of Counseling and Management in Autism Spectrum Disorders (Programa de Orientación y Abordaje en Trastornos del Espectro del Autismo, PROATEA) of the Bahía Blanca Health Region I, Argentina; <sup>e</sup> Department of Child Development and Maturation of Hospital Nicolás Avellaneda de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Argentina; <sup>f</sup> Division of Medical Sciences, University of Victoria, British Columbia, Canada.

**Correspondence to** Silvana Napoli: [silnapo@hotmail.com](mailto:silnapo@hotmail.com)

**National Registry of Health Research:** IN005734. National Ministry of Health.

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 8-1-2023

**Accepted:** 2-6-2024



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

## INTRODUCTION

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition characterized by difficulties in communication and socialization and repetitive and stereotyped behaviors.<sup>1</sup> Its overall prevalence is 1–2%,<sup>2</sup> and its diagnosis is based on the specific criteria established by the DSM-5/ICD-10.<sup>3,4</sup> Although a categorical diagnosis is essential, it should be complemented by a functional description to understand daily performance and ensure appropriate interventions.

In 2001, the World Health Organization (WHO) proposed using the International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF)<sup>5</sup> and, in 2007, the ICF version for children and youth (ICF-CY)<sup>6</sup> was proposed to approach disability from a biopsychosocial perspective, emphasizing functioning and the fundamental role of the environment. Functioning, that is to say, everything that a person does in their daily life, including social involvement, provides more information to understand the course of children and adolescents with ASD than diagnosis itself.<sup>7</sup>

Analyzing the extent of involvement of children and adolescents with ASD and their families in the community and the environmental factors that prevent or facilitate such involvement is critical to ensure the exercise of their rights. Therefore, collecting functioning data to complement diagnostic data is crucial to guide health and social policies that ensure inclusion, diversity, and social equity.<sup>8–10</sup>

The implementation of the ICF is challenging due to its length, which is why abbreviated versions called “core sets” have been developed for various health and neurodevelopmental conditions,<sup>11</sup> which allow the development of profiles summarizing functional skills and limitations, as well as environmental factors that help or hinder daily functioning.

In 2019, we developed an Argentine tool called ICF-ASD, based on the core set for ASD<sup>11</sup> and supported by the teams of Bölte (Sweden) and Schiariti (Canada). This tool was used to describe the functional aspects of children and adolescents with ASD in clinical settings in a sample of 100 children and adolescents.<sup>12</sup>

After that initial study, we proposed its administration in a multicenter format, with the following objectives: 1) to assess the feasibility of use in healthcare centers in Argentina with teams with varying degrees of experience, 2) to review

and improve the tool with experience in different contexts, 3) to obtain a functional profile of the study population with ASD, 4) to identify functional barriers and facilitators in the different regions.

This article describes the process and initial results obtained in a multicenter study.

## POPULATION AND METHODS

### Type of study

This was a descriptive, cross-sectional study with prospective data analysis.

### Population

Children and adolescents with a confirmed diagnosis of ASD (as per the DSM-5 criteria), younger than 16 years, who attended the scheduled follow-up appointment at 5 participating healthcare centers: Department of Interdisciplinary Neurodevelopment Clinics, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan; Child Development Team of Hospital Provincial de Neuquén Dr. Castro Rendón; Department of Child Development, Unit of Mother and Child of San Luis; Unit of Mother and Child of Hospital Nicolás Avellaneda de Tucumán; and Team of the PROATEA Program of the Bahía Blanca Health Region I.

All patients were included in the sample in a consecutive manner. No exclusion criteria were established, except for refusal to participate. Parents were asked to give their informed consent.

Considering the number of children and adolescents who attend each center annually for follow-up, the sample size selected by convenience was estimated at  $n = 300$ .

The following population data were recorded: age, sex, education of children and adolescents and their caregiver, associated medical conditions, associated developmental disorders, ASD severity (level 1, 2, or 3 as per the DSM-5),<sup>5</sup> socioeconomic indicator: unmet basic needs (UBNs).

### Procedure

During the first month, all teams were trained on how to administer the ICF-ASD, version 1, which is made up of 32 ICF categories (10 under body functions, 15 under activities and participation, and 7 under environmental factors) and the corresponding instruments to assess each category. The initial tool was thus established (version 1.0).<sup>12</sup>

The instruments proposed to measure each



category, commonly used by investigators in the different centers, require a single scoring criteria and transformation into ICF qualifiers.

A pilot test was then performed in consultations shared by 2 administrators, each one scoring independently, and an inter-observer reliability analysis was performed using Cohen's kappa coefficient statistical test. A value  $> 0.60$  was considered acceptable and  $> 0.80$ , excellent.

The ICF-ASD was subsequently administered in the consultation with the child/adolescents and their family. An individual profile of functioning was obtained, detailing the problem level of each of the categories and the extent to which environmental factors are facilitators or barriers for that individual, with the objective of guiding interventions according to their particular situation. Group functional profiles were then developed, which made it possible to analyze categories and facilitators or barriers to participation in general.

When restrictions due to the pandemic prevented in person consultations, the ICF-ASD was administered via teleconsultation, after verifying the availability of devices (computer, cell phone) and Internet connection.

Data were collected in the RedCap database. The RStudio software was used for statistical analysis. Summary measures were described: average and 95% confidence interval (CI) or median and range or frequency of categories.

During the process, online team meetings were held to share quantitative and qualitative aspects of this new assessment perspective. A brief questionnaire was designed for parents (anonymous) to assess their satisfaction after the protocol was administered. Interventions were indicated for the management of any difficulty detected during the assessment.

Finally, given the possibility that both parents and evaluators could include issues of concern not contemplated in the original proposal, categories were considered for inclusion with the agreement of 75% of the evaluators. Assessment tools were modified when acceptable inter-observer agreement was not obtained. Therefore, the new ICF-ASD version 2.0 was made up of 34 categories (10 under body function, 15 under activities and participation, and 9 under environmental factors), as shown in *Table 1*.

The Supplementary material provides more details on the methodology used for the development of both ICF-ASD version 1.0 and the current ICF-ASD version 2.0.

This research study was carried out with a

Multiple Health Research Scholarship for 2021–2022 granted by the National Ministry of Health of Argentina. The study was evaluated and approved by the Associated Direction of Research and Teaching, the Hospital Ethics Committee, the Board of the hospital in charge of coordinating the study, and each center's committee.

## RESULTS

Between December 2021 and October 2022, 327 patients were invited to participate; all started the assessment, but only 308 completed it.

### Feasibility

The administration of the ICF-ASD protocol was completed in 94% of the cases, showing its feasibility in terms of duration and comprehension of each item. Concern for an acute medical problem or family conflict situation were the causes associated with the interruption.

### Instrument adequacy

The ICF-ASD content was modified based on the need to cover new categories considered relevant to the team and families, with acceptable inter-observer reliability measures (*Table 1*).

### Functional profile

The demographic characteristics of the study population are described in *Table 2*.

*Table 3* shows the frequency (%) of problems with body functions, activities and participation, and environmental factors for the entire sample ( $n = 308$ ). *Figure 1* shows the profile for the sample.

In relation to body functions, we noted that most parents (78.7%) reported problems of varying severity in terms of attention, while sleep was a problem for 30%. The impact of sensory difficulties on functioning was moderate to complete in 38%. Expressive and receptive language were problems in almost all cases (*Table 3*).

In relation to activities, behavior management was a moderate to severe problem in almost half of the cases. Difficulties in sphincter control were reported in more than half, while feeding was a problem for most families, with varying levels of severity (64%), including selectivity, rejection of food groups, overweight, or obesity.

Schooling was a problem for 45% for reasons such as reduced school hours (40.4%), lack of aides (36%), poor communication with therapists (3.5%), harassment (15.8%), or negative attitudes of teachers (30.7%).

TABLE 1. ASD-ICF tool, version 2.0

		Body functions (b)					
Category		Measuring instrument					
b117	Intellectual functions	CAT/CLAMS	WPPSI	S. Binet	KBIT	Leiter	
b125	Intra-personal functions	VAS (parents)					
b134	Sleep functions	VAS (parents)					
b140	Attention functions	VAS (parents)					
b156	Perceptual functions	VAS (parents)					
b1670	Mental functions of receptive language	CLAMS	CELF (Communication)	GARDNER	PLS	VABS	
b1671	Expressive language	CLAMS	CELF (Communication)	GARDNER	PLS	VABS	
b7602	Coordination	VAS (parents)					
b7652	Mannerisms	ADI-R (item 77)	ADOS				
b7653	Complex stereotypies	ADI-R (item 78)	ADOS				
		Activities and participation (d)					
d110	Watching	ADI-R (item 50)	ADOS				
d115	Listening	ADI-R (item 46)					
d130	Copying	CARS (item 2)					
d155	Acquiring skills	VABS (Activities of daily living)					
d250	Managing one's own behavior	CARS (item 6)					
d330	Speaking	Observation/interview					
d335	Producing nonverbal messages	ADI-R (42, 43, 44 y 45)	ADOS				
d350	Conversation	ADI-R (item 35)	ADOS				
d530	Toileting	VAS (parents)					
d550	Eating	VAS (parents)					
d720	Complex interpersonal interactions	VABS (Interpersonal relations)					
d7500	Informal social relationships	PEDSQL Social functioning					
d815	Preschool education	VAS (parents)					
d820	School education	VAS (parents)					
d920	Recreation	VABS (Play and leisure time)					
		Environmental factors (e)					
e125	Technology for communication	Interview					
e140	Products and technology for culture, recreation and sport	VAS (parents)					
e310	Immediate family	Family APGAR					
e355a	Health professionals	VAS (parents)					
e355b	Therapists	Interview					
e430	Individual attitudes of people in positions of authority (school authorities)	VAS (parents)					
e455	Individual attitudes of health professionals	VAS (parents)					
e5502	UCD	Interview					
e555	Parent associations	VAS (parents)					
e5800	Health services	Interview					

The tool is made up of the instruments proposed to assess each functioning category in the ICF-ASD, version 2.0. Such instruments (tests, questionnaires, test items, visual scales, and specific questions addressed to families) were carefully selected by the team and their inter-observer reliability was tested (see Annex). Some cases require the use of a single instrument per category; as shown in the table, options are proposed so that each team can select the instrument best suited to their clinical experience.

CAT/CLAMS: Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale, ADI-R: Autism Diagnostic Interview-Revised, ADOS-2: Autism Diagnostic Observation Schedule-2, WPPSI: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, CARS: Childhood Autism Rating Scale, VABS: Vineland Adaptive Behavior Scales, VAS: Visual analogue scale, Leiter: Intelligence test, KBIT: Kaufman Brief intelligence test, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, S.Binet: Stanford-Binet Intelligence Scales, Gardner: Gardner Expressive/Receptive One Word Picture Vocabulary Test, PLS: Preschool Language Scale, CELF-4: Clinical Evaluation of Language Fundamentals 4, APGAR: Adaptability, Partnership, Growth, Affection, and Resolve, UCD: Unique certificate of disability.

**TABLE 2. Sample characteristics**

Sample size	n = 308
<b>Age in months, median (range)</b>	82 (28, 192)
< 6 years % (n)	41.2 (127)
6–16 years % (n)	58.8 (181)
<b>Median age at the time of ASD diagnosis (range)</b>	40 (20, 168)
Girls	44 (23, 111)
Boys	39 (20, 168)
<b>Sex % (n)</b>	
Boys	81.2 (250)
Girls	18.8 (58)
<b>Unmet basic needs % (n)</b>	8.8 (27)
<b>Severity level (DSM-5) % (n)</b>	
I Requires support	32.8 (101)
II Requires substantial support	38.3 (118)
III Requires very substantial support	28.9 (89)
<b>Language % (n)</b>	
Yes	71 (219)
No	29 (89)
<b>Education % (n)</b>	
Yes	94.4 (291)
Regular school	45.4 (140)
Special school	11.8 (36)
Education and therapy center	3.6 (11)
Regular school with aides	33.7 (104)
No, overall	5.6 (17)
No (< 42 months // > 42 months)	41 (7) // 59 (10)
<b>Associated medical conditions *% (n)</b>	52 (159)
Sleep problems	25.2 (38)
Obesity	25.8 (39)
Genetic disorder	12.6 (19)
Chronic condition	6.6 (10)
Epilepsy	9.3 (14)
<b>Associated developmental conditions **% (n)</b>	67.9 (209)
Overall developmental delay / intellectual disability / unspecified intellectual disability	52.2 (109)
Developmental coordination disorder	4.8 (10)
Anxiety	4.8 (10)
Language disorder	16.3 (34)
Behavioral disorder	8.1 (17)
Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)	3.8 (8)
Hearing impairment	1.4 (3)
Learning disability	5.7 (12)
<b>Caregiver's level of education % (n)</b>	
Illiterate (never attended school)	0.7 (2)
Incomplete primary education	1 (3)
Complete primary education/incomplete secondary education	27.9 (86)
Complete secondary education/incomplete tertiary or university education	49 (151)
Complete tertiary or university education	21.4 (66)
<b>Place of origin % (n)</b>	
CABA (Autonomous City of Buenos Aires)	8.8 (27)
Bahía Blanca (Buenos Aires)	6.8 (21)
Tucumán	13 (40)
San Luis	16.6 (51)
Neuquén	10.4 (32)
Greater Buenos Aires	40.3 (124)
Other provinces	4.2 (13)

<b>Consultation modality % (n)</b>	
In person	90 (277)
Teleconsultation	10 (31)
<b>UCD (unique certificate of disability) % (n)</b>	
	86 (265)
<b>Area % (n)</b>	
Rural	6.5 (20)
Urban	93.5 (288)
<b>Treatment % (n)</b>	
Yes	73.2 (225)
No	26.8 (83)
Provided in the public sector	15.2 (47)
Provided by a group health plan funded by a labor union	71.4 (220)
Provided by the private sector	13.4 (41)
<b>Satisfaction survey % (n)</b>	
Very useful (topics addressed)	90 (277)
Adequate consultation time	99.6 (307)

*\*Associated medical conditions: values described as % were estimated based on the number of children and adolescents with associated medical conditions, which accounts for 52% of the overall sample. A single child or adolescent may have more than 1 associated medical condition.*

*\*Associated developmental conditions: values described as % were estimated based on the number of children and adolescents with associated developmental conditions, which accounts for 67.9% of the overall sample. A single child or adolescent may have more than 1 associated developmental condition.*

*ASD: autism spectrum disorder.*

## Barriers and facilitators

Products and technology for communication (e.g., pictograms) were considered a barrier due to lack of use or partial use in 60%; this was similar in all regions (*Table 4*).

Close relatives were the main aides available to the family. We found regional differences in terms of follow-up by the treating pediatrician, whose absence (21% of the overall sample) was considered a barrier (*Table 5*). The attitudes of school authorities were considered facilitators in 58% of the cases, with minimal variations among schools (*Table 4*).

We found regional differences in access to treatment: 27% of the total sample did not receive therapies. Therapists were considered facilitators when their intervention was regarded as sufficient in terms of work hours and quality, addressed parents' concerns, and provided treatment strategies (*Table 5*).

Contact with parent associations was used by only 50% of the families, who considered it a facilitator. In 30% of the centers, the officers working for the labor union health plan were considered barriers because they hindered access to aides; this was similar in all the centers. Having a unique certificate of disability was considered a facilitator.

A report with the outcomes of the assessment was given to each family.

## DISCUSSION

This multicenter study is the first description of the profile of functioning for an extended sample of children and adolescents in Argentina.

The use of the ICF-ASD version 2.0 helped to obtain a standardized description of functional skills and limitations and the role of environmental factors. This information is relevant to identify functional therapeutic goals and, in turn, plan environmental adaptations that facilitate social inclusion.<sup>13</sup>

The administration of the ICF-ASD took place in tertiary care clinical settings, both in person and via teleconsultation, which demonstrated its feasibility even in situations where long distance or isolation prevent an adequate follow-up of the course of this population.<sup>14</sup> Common profiles were observed in body functions and in activities and participation across the different regions, with some differences in environmental factors. This was to be expected, since the tool's categories encompass universal clinical aspects and previously selected known environmental factors.<sup>12</sup> However, it was also possible to detect different aspects, the basis for planning specific

**TABLE 3. Frequency % (n) of problems related to body functions, activities and participation, and environmental factors for the overall sample, n = 308**

Category	Body functions	Qualifier 0 no problem	Qualifier 1 mild problem	Qualifier 2 moderate problem	Qualifier 3 severe problem	Qualifier 4 complete problem	Qualifier 8 not specified	Qualifier 9 not applicable				
b117	Intellectual functions	10.2 (32)	4.9 (15)	8.1 (25)	2.3 (7)	6.5 (20)	68 (209)					
b125	Intra-personal functions	25 (77)	27.9 (86)	29 (89)	12.3 (38)	2.9 (9)	2.9 (9)					
b134	Sleep functions	65.6 (202)	16.5 (51)	8.4 (26)	5.2 (16)	2 (6)	2.3 (7)					
b140	Attention functions	18.5 (57)	32 (99)	29 (89)	14.9 (46)	2.7 (8)	2.9 (9)					
b156	Perceptual functions	33.1 (102)	26 (80)	21 (65)	12 (37)	5 (15)	2.9 (9)					
b1670	Receptive language	10.7 (33)	27.5 (85)	37.9 (117)	17 (52)	4 (12)	2.9 (9)					
b1671	Expressive language	5 (15)	18 (56)	49 (151)	22.3 (69)	3.4 (10)	2.3 (7)					
b7602	Motor coordination	56 (172)	19 (59)	15 (46)	7 (22)	1 (3)	2 (6)					
b7652	Tics and mannerisms	44 (135)	24.5 (76)	21.5 (66)	8 (25)	2 (6)						
b7653	Stereotypies and motor perseveration	27.5 (85)	35 (108)	29 (89)	6.5 (20)	2 (6)						
Category	Activities and participation	Qualifier 0	Qualifier 1	Qualifier 2	Qualifier 3	Qualifier 4	Qualifier 8	Qualifier 9				
d110	Watching	17 (52)	45 (139)	32 (99)	3.7 (11)	0.3 (1)	2 (6)					
d115	Listening	18.2 (56)	42.4 (131)	33.1 (102)	4 (12)	2.3 (7)						
d130	Copying	31.8 (98)	32.1 (99)	25.7 (79)	7.1 (22)	1 (3)	2.3 (7)					
d155	Skill acquisition	6.7 (20)	32 (99)	41.8 (129)	12 (37)	4.6 (14)	2.9 (9)					
d250	Managing one's own behavior	16.9 (52)	33.1 (102)	37 (114)	11 (34)	1 (3)	1 (3)					
d330	Speaking	34 (105)	17 (52)	20 (61)	15.5 (48)	12.5 (39)	1 (3)					
d335	Producing nonverbal messages	35.7 (110)	18.5 (58)	22.5 (69)	16 (49)	5.3 (16)	2 (6)					
d350	Conversation	4.2 (13)	21 (65)	25 (77)	4.2 (13)	1.6 (5)	1 (3)	43 (132)				
d530	Toileting	44 (135)	18.1 (56)	16 (49)	14.3 (44)	6 (19)	1.6 (5)					
d550	Eating	36.4 (112)	22 (68)	19.5 (60)	13.7 (42)	8.1 (25)	0.3 (1)					
d720	Complex interpersonal interactions	6.2 (19)	17.5 (54)	61.3 (189)	12 (37)	1 (3)	2 (6)					
d7500	Informal relationships with friends	1.6 (5)	22.1 (68)	45.2 (139)	21.1 (65)	3.3 (10)	6.7 (21)					
d815	Preschool education	24.7 (76)	2.7 (8)	4.2 (13)	3.9 (12)	3.6 (11)	1.3 (4)	59.6 (184)				
d820	School education	30.5 (94)	6.8 (21)	6.2 (19)	4.9 (15)	7.8 (24)	1.6 (5)	42.2 (130)				
d920	Recreation and leisure	5 (15)	20 (62)	53.2 (164)	17.6 (54)	1.7 (5)	2.5 (8)					
Category	Environmental factors	Mild barrier (1)	Moderate barrier (2)	Severe barrier (3)	Complete barrier (4)	No barrier/ no facilitator (0)	Mild facilitator (+1)	Moderate facilitator (+2)	Substantial facilitator (+3)	Complete facilitator (+4)	Not specified (8)	Not applicable (9)
e125	Products and technology for communication	15 (46)	19.2 (59)	13.6 (42)	14 (43)	17.8 (55)	8.7 (27)	7.5 (23)	2.9 (9)	1.3 (4)		
e140	Products and technology for culture, recreation and sport	7.5 (23)	6 (19)	10 (31)	2 (6)	17.7 (54)	14.9 (46)	22 (68)	8 (25)	2.9 (9)	5 (15)	4 (12)
e310	Immediate family	18.2 (56)				1.7 (5)		79 (243)				1.1 (4)
e355a	Health professionals (pediatrician)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	21.1 (65)	11.6 (37)	7.6 (23)	21.5 (66)	14.7 (45)	17.6 (54)	2.9 (9)	
e355b	Health professionals (therapist)	2.3 (7)	5.8 (18)	2.3 (7)	27 (83)	3.6 (11)	8.4 (26)	20.9 (65)	18.2 (56)	9.9 (30)	1.6 (5)	
e430	Individual attitudes of people in positions of authority-school authorities	2.3 (7)	6.1 (19)	5.5 (17)	7.8 (24)	16.8 (52)	7.2 (22)	15.1 (46)	21.7 (67)	14.6 (45)		2.9 (9)
e455	Individual attitudes of health professionals (labor union health plan)	1.9 (6)	9.6 (29)	6.3 (19)	8.9 (28)	11.8 (37)	7.7 (24)	9.9 (30)	9.2 (28)	5.9 (18)	1.9 (6)	26.9 (83)
e5502	Legal policies	11.6 (36)				1 (3)			87.4 (269)			
e555	Associations and organizational services, systems and policies (parent association)	5 (15)	1 (3)			49 (151)	10 (31)	12.5 (39)	11.5 (35)	7 (22)	4 (12)	
e5800	Health services, systems and policies	6.7 (21)	18 (56)	6.7 (21)	5.6 (17)	5 (15)	14 (43)	29 (89)	13 (40)	2 (6)		

This table shows the results described as % (percentage) of the level of problem in each functioning category. The ICF proposes classifying the severity levels of a problem using a generic scale (0–4%: no problem; 5–24%: mild problem; 25–49%: moderate problem; 50–95%: severe problem; 96–100%: complete problem; qualifier 8 is used when the category is not specified and qualifier 9, when it is not appropriate to qualify a certain category). For environmental factors, the same generic scale is used to determine the level of barrier or facilitator in each category.

**TABLE 4. Technology for communication and attitudes of school authorities: analysis by region**

Center (n)	Technology for communication			Attitudes of school authorities		
	Facilitator % (n)	Barrier % (n)	Neutral % (n)	Facilitator % (n)	Barrier % (n)	Neutral % (n)
San Luis (51)	25.5 (13)	72.5 (37)	2 (1)	56 (29)	18 (9)	26 (13)
Neuquén (32)	15.5 (5)	65.5 (21)	19 (6)	60 (19)	22 (7)	18 (6)
Tucumán (40)	22.5 (9)	55 (22)	22.5 (9)	50 (20)	35 (14)	15 (6)
CABA + Greater						
Buenos Aires (151)	20 (30)	59 (89)	21 (32)	60 (91)	22 (33)	18 (27)
Bahía Blanca (21)	23.5 (5)	47.5 (10)	29 (6)	66.5 (14)	9.5 (2)	24 (5)
Other (13)	7.6 (1)	84.6 (11)	7.6 (1)	54 (7)	15.5 (2)	30.5 (4)

Results are described as % (percentage) in each region in the categories technology for communication and attitudes of school authorities. Other (13): children who attended a health care center in the CABA but come from different regions across the country. n: number, CABA: Autonomous City of Buenos Aires.

**TABLE 5. Treating pediatrician and therapist availability: analysis by region**

Center (n)	No follow-up by pediatrician % (n)	No therapists % (n)
San Luis (51)	6 (3)	17 (9)
Neuquén (32)	25 (8)	47 (15)
Tucumán (40)	30 (12)	10 (4)
CABA + Greater Buenos Aires (151)	25 (38)	28.4 (43)
Bahía Blanca (21)	4.7 (1)	28 (6)
Other (13)	23 (3)	46 (6)
Overall sample (308)	21 (65)	27 (83)

Results are described as % (percentage) in each region in the categories 355 a and b, which refer to the presence of a treating pediatrician and access to a health care team. Other (13): children who attended a health care center in the CABA but come from different regions across the country.

n: number, CABA: Autonomous City of Buenos Aires.

interventions, which are a benefit of using this type of tool.

The evaluation of performance promotes a person-centered model of care with a human rights approach.<sup>15,16</sup> To this end, it is necessary to have accessible settings capable of providing support for the participation of all children and adolescents,<sup>17,18</sup> in line with the current recommendations of family-centered interventions.<sup>19,20</sup>

Although children and adolescents may share the same diagnosis of ASD, their functional capacity varies considerably; therefore, an assessment that considers this aspect will be more effective and comprehensive.<sup>21,22</sup> The ICF-ASD helped to change healthcare providers' approach to a family-centered assessment, who appreciated the fact that their opinions were

prioritized.

This multicenter study helped to consider environmental aspects, including the detection of situations of social isolation and the possibility of managing extra-family support networks, e.g., contacting parent associations. At an individual level, the ICF-ASD allowed to describe the profile of each child and adolescent and to easily identify skills, difficulties, and intervention goals; e.g., to indicate interventions to improve sleep problems. At a group level, it allowed to identify common difficulties, e.g., in access to treatment (e455), little use of technology for communication (e125), difficulty to organize recreation and leisure time (d920), which require interventions at the community level to improve participation.

As described in the bibliography, intervention goals should be organized around maximizing

FIGURE 1. Functional profile for the entire sample

Code	Category name	ICF qualifier								
		Impairment								
BODY FUNCTIONS		0	1	2	3	4				
<b>b117</b>	Intellectual functions	8								
<b>b125</b>	Dispositions and intra-personal functions									
<b>b134</b>	Sleep functions									
<b>b140</b>	Attention functions									
<b>b156</b>	Perceptual functions									
<b>b1670</b>	Reception of language									
<b>b1671</b>	Expression of language									
<b>b7602</b>	Coordination of voluntary movements									
<b>b7652</b>	Tics and mannerisms									
<b>b7653</b>	Stereotypies and motor perseveration									
ACTIVITIES AND PARTICIPATION (performance)		Impairment								
		0	1	2	3	4				
<b>d110</b>	Watching									
<b>d115</b>	Listening									
<b>d130</b>	Copying									
<b>d155</b>	Acquiring skills									
<b>d250</b>	Managing one's own behavior									
<b>d330</b>	Speaking									
<b>d335</b>	Producing nonverbal messages									
<b>d350</b>	Conversation									
<b>d530</b>	Toileting									
<b>d550</b>	Eating									
<b>d720</b>	Complex interpersonal interactions									
<b>d7500</b>	Informal relationships with friends									
<b>d815</b>	Preschool education									
<b>d820</b>	School education									
<b>d920</b>	Recreation and leisure									
ENVIRONMENTAL FACTORS		Facilitator			Barrier					
		+4	+3	+2	+1	0	1	2	3	4
<b>e125</b>	Products and technology for communication									
<b>e140</b>	Products and technology for culture, recreation and sport									
<b>e310</b>	Immediate family									
<b>e355</b>	Health professionals									
<b>e430</b>	Individual attitudes of people in positions of authority									
<b>e455</b>	Individual attitudes of health professionals									
<b>e5502</b>	Legal policies									
<b>e555</b>	Associations and organizational services, systems and policies									
<b>e5800</b>	Health services									

The most frequent problem level in each category is represented, taking the results for the total sample as a reference. For Activities and participation: P (performance) refers to what individuals do in their current environment. C (capacity) refers to what individuals do in a standard environment. In this case, performance was assessed. A higher number implies a greater difficulty. 8: corresponds to non-specified.

the potential for functioning, minimizing barriers, and optimizing the individual's "adaptation" to their environment,<sup>20</sup> which can be achieved with better training for healthcare providers, raising awareness among the general population and, in addition, guiding therapies according to the impact of the problem and not as a universal indication given by the diagnosis of ASD.<sup>20</sup>

The attending pediatrician was considered a facilitator for most families; the importance of ensuring that longitudinal pediatric follow-up is accessible to all is emphasized. The ICF-

ASD collected data on school experiences; in all analyzed regions, some were highly positive and others, negative. We consider it important to demand the participation of all children and adolescents in regular schools with the necessary aides, as this is positively valued by families and contributes to the objective of working towards inclusion.

Several advantages are recognized from the implementation of the ICF-ASD, including the standardization and systematization of information for the adequate follow-up of children

and adolescents with ASD at a national level. The ICF-ASD helps to define essential functional aspects to suggest interventions, effectively allocate resources according to the level of problem represented in the functional profile categories, and advocates for the empowerment of families in decision-making and for inclusion in natural environments by detecting contextual barriers and facilitators.

Lack of data is a major barrier to decision-making and access to health care and specialized services for people with disabilities.<sup>13</sup> As in other studies mentioned in the bibliography,<sup>7-10</sup> using tools based on the ICF is feasible, which help to obtain data on functioning, considered as a third health indicator, complementary to mortality and morbidity.<sup>23</sup> Together, these 3 health indicators provide a comprehensive set of indicators for monitoring the performance of health strategies in health systems.<sup>24</sup>

The limitations of this study relate to the time required for the assessment and the training necessary for its administration. Category selection may have left out some aspects relevant to some children and adolescents. The sample should be larger and include other regions in our country. Lastly, it is worth mentioning that the ICF-ASD is a live instrument and, as such, it is susceptible to review and improvement as it is used.

## CONCLUSIONS

Adopting the ICF-ASD is feasible and provides data that are summarized in an individual or group functioning profile of children and adolescents; data that, until now, were not available in Argentina.

The ICF-ASD ensures a comprehensive approach, promotes care centered on the interests and preferences of children and adolescents with ASD and their families,<sup>25,26</sup> and helps to detect barriers or facilitators to daily functioning. In short, it leads to improved health care processes, under a paradigm proposed by the WHO in line with the Convention on the Rights of Persons with Disabilities.<sup>27</sup> ■

## Acknowledgments

We would like to thank participating investigators for their contribution to the care of study patients: Bárbara Gouguenheim, M.D., Juan José López Luro, M.D., Paula Pedernera Bradichansky, M.D., Pablo Cafiero, M.D., Celina Lejarraga, M.D., Emanuel Bellantonio, M.D.,

Laura Rodríguez, M.D., Anabella Escalante, M.D., Laura Cragno, B.S., Evoe Narcotti, B.S., Lourdes Castro Moyano, B.S., María del Carmen Liendo, B.S., María Eugenia Matías, B.S.

And we would also like to thank Pablo Cafiero, M.D., Paula Pedernera Bradichansky, M.D., and Juan José López Luro, M.D. for their critical review of articles.

## REFERENCES

1. Tuchman R, Rapin I. Where We Are: Overview and Definitions. In Tuchman R, Rapin I. *Autism: A Neurological Disorder of Early Brain Development*. London: Mac Keith Press; 2006:1-18.
2. Myers J, Chavez A, Hill AP, Zuckerman K, Fombonne E. Epidemiological Surveys of Autism Spectrum Disorders. In Volkmar FR (ed). *Autism and Pervasive Developmental Disorders*. Cambridge: Cambridge University Press; 2019:25-60.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
4. World Health Organization. *International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems*. 10<sup>th</sup> ed. Geneva: WHO; 2010.
5. World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health*. Geneva: WHO; 2001.
6. World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health: Children & Youth Version*. Geneva: WHO; 2007.
7. Schiariti V, Selb M, Cieza A, O'Donnell M. International Classification of Functioning, Disability and Health Core Sets for children and youth with CP: Contributions to clinical practice. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(2):203-4.
8. Miller A, Shen J, Mâsse LC. Child functional characteristics explain child and family outcomes better than diagnosis: Population-based study of children with autism or other neurodevelopmental disorders/disabilities. *Health Rep*. 2016;27(6):9-18.
9. Ferreira HNC, Schiariti V, Regalado ICR, Sousa KG, et al. Functioning and disability profile of children with microcephaly associated with congenital Zika virus infection. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(6):1107.
10. Alcantara MA, De Souza RA, De Oliveira FA, Pinhal KC. Using the ICF framework to evaluate the effects of environmental factors on physical disability among people with diabetes mellitus. *Physiother Theory Pract*. 2020;36(3):424-31.
11. Bölte S, de Schipper E, Robison JE, Wong VC, et al. Classification of functioning and impairment: the development of ICF core sets for autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2014;7(1):167-72.
12. Napoli SB, Vitale MP, Cafiero PJ, Micheletti MB, et al. Developing a culturally sensitive ICF-based tool to describe functioning of children with autism spectrum disorder: TEA-CIFunciona version 1.0 pilot study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3720.
13. World Health Organization. *WHO Global Disability Action Plan 2014-2021: Better health for all people with disability*. Geneva: WHO; 2015.
14. Pedernera Bradichansky P, Selvatici L, Napoli S, Lejarraga C, et al. Teleconsulta en épocas de pandemia. Experiencia de los pediatras del desarrollo del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(6):419-23.



15. Stallinga HA, Roodbol PF, Annema C, Jansen GJ, Wynia K. Functioning assessment vs. conventional medical assessment: A comparative study on health professionals' clinical decision-making and the fit with patient's own perspective of health. *J Clin Nurs*. 2014;23(7-8):1044-54.
16. Hopfe M, Proding B, Bickenbach JE, Stucki G. Optimizing health system response to patient's needs: an argument for the importance of functioning information. *Disabil Rehabil*. 2018;40(19):2325-30.
17. Imms C, Granlund M, Wilson PH, Steenbergen B, et al. Participation, both a means and an end: a conceptual analysis of processes and outcomes in childhood disability. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(1):16-25.
18. Law M, King G, King S, Kertoy M, et al. Patterns and Predictors of Recreational and Leisure Participation for Children with Physical Disabilities. 2006. [Accessed on: February 15<sup>th</sup>, 2024]. Available at: <https://www.canchild.ca/en/resources/80-patterns-and-predictors-of-recreational-and-leisure-participation-for-children-with-physical-disabilities>
19. Moore T. Rethinking early childhood intervention services: Implications for policy and practice. Pauline McGregor Memorial Address, Present 10th Biennial National Conference of Early Child Intervention Australia, and the 1st Asia-Pacific Early Child Intervention Conference. Perth, Western Australia, 9th August 2012. [Accessed on: February 15<sup>th</sup>, 2024]. Available at: <https://efisiopediatric.com/wp-content/uploads/2017/07/Rethinking-early-intervention.pdf>
20. Lai MC, Anagnostou E, Wiznitzer M, Allison C, Baron-Cohen S. Evidence-based support for autistic people across the lifespan: maximizing potential, minimizing barriers, and optimizing the person–environment fit. *Lancet Neurol*. 2020;19(5):434-51.
21. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1):5.
22. Lollar DJ, Hartzell MS, Evans MA. Functional difficulties and health conditions among children with special health needs. *Pediatrics*. 2012;129(3):e714-22.
23. Stucki G, Bickenbach J. Functioning: The third health indicator in the health system and the key indicator for rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;53(1):134-8.
24. Cafiero P, Vitale MP, Napoli S. Evaluación funcional del paciente con enfermedad crónica. In Dartiguelongue J, Cheistwer A, Montero D. Medicina interna pediátrica. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal; 2023:758-64.
25. Vitale MP, Lopez Luro JJ. Epidemiología de los trastornos del desarrollo. In Cafiero P. Pediatría del desarrollo y la conducta: De la teoría a la práctica clínica. Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Journal; 2023:19-33.
26. Reichenbach JA, Fontana SM, Gómez W. Pediatría en red. 2015. [Accessed on: February 15<sup>th</sup>, 2024]. Available at: <https://www.ms.gba.gov.ar/ssps/repositorio/libros/elec187.pdf>
27. Unión Europea. Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad. 13 diciembre 2006. [Accessed on: February 15<sup>th</sup>, 2024]. Available at: <https://www.refworld.org/es/leg/intinstrument/ue/2006/es/131873>

# Prevalencia de hipertirotropinemia neonatal como indicador de deficiencia de yodo en la provincia de La Pampa: un análisis epidemiológico

Jorge L. Olivares<sup>a,b</sup> , Marina Villarreal<sup>a,b</sup> , Luis A. Ramírez Stieben<sup>c</sup> , María del C. Silva Croome<sup>d</sup> 

## RESUMEN

**Introducción.** El yodo desempeña un rol fundamental en el metabolismo, el crecimiento y el desarrollo humano. Durante el embarazo y la infancia, la demanda de este micronutriente aumenta considerablemente. La tirotropinemia neonatal (TSHn) aumentada, definida como TSHn  $\geq 5$  mUI/l, es un marcador que señala la deficiencia de yodo en una población cuando su prevalencia supera el 3 %.

**Objetivo.** Determinar la prevalencia de TSHn  $\geq 5$  en La Pampa durante el período 2021-2022, analizar su correlación con diferentes variables y compararla con datos de una cohorte histórica.

**Población y métodos.** Estudio transversal, de diseño descriptivo-analítico, sobre una población de neonatos nacidos en las cinco zonas sanitarias de la provincia de La Pampa durante los años 2021 y 2022.

**Resultados.** De los 5778 neonatos evaluados, el 9,6 % presentó niveles de TSHn  $\geq 5$  mUI/l. El 70,4 % de estas mediciones fueron realizadas después del tercer día de vida. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de niveles elevados de TSHn según el año de nacimiento, peso al nacer o días hasta la extracción. Se registró una mayor prevalencia en el sexo masculino (10,6 % versus 8,5 %;  $p = 0,007$ ) y entre los neonatos nacidos a término (9,8 % versus 6,6 %;  $p = 0,02$ ). La prevalencia de hipertirotropinemia fue superior a la observada en una cohorte de 2001-2002.

**Conclusiones.** La prevalencia de hipertirotropinemia neonatal en La Pampa durante los años 2021 y 2022 fue del 9,6 %, lo que indica un estado de deficiencia leve de yodo en la provincia, superior al reportado hace dos décadas.

**Palabras clave:** hormonas tiroideas; tirotropina; yodo; cribado neonatal; deficiencia de yodo.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10288>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10288.eng>

**Cómo citar:** Olivares JL, Villarreal M, Ramírez Stieben LA, Silva Croome MC. Prevalencia de hipertirotropinemia neonatal como indicador de deficiencia de yodo en la provincia de La Pampa: un análisis epidemiológico. Arch Argent Pediatr. 2024;122(5):e202310288.

<sup>a</sup> Establecimiento Asistencial Dr. Lucio Molas, Santa Rosa, Argentina; <sup>b</sup> Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de La Pampa (UNLPam), Argentina; <sup>c</sup> Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina; <sup>d</sup> División Endocrinología, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para** Jorge L. Olivares: [jorgeluis57.olivares@gmail.com](mailto:jorgeluis57.olivares@gmail.com)

**Financiamiento:** Proyecto de investigación B52 de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de La Pampa, Argentina.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 23-11-2023

**Aceptado:** 8-2-2024



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

## INTRODUCCIÓN

El yodo es un micronutriente esencial para la síntesis de hormonas tiroideas que, a su vez, regulan el metabolismo, el crecimiento y el desarrollo del ser humano.<sup>1-3</sup> Los requerimientos nutricionales aumentan significativamente durante el embarazo y la infancia. El sistema nervioso fetal es especialmente vulnerable, dado que las hormonas tiroideas son cruciales para la migración neuronal y la mielinización.<sup>2-4</sup>

La deficiencia de yodo (DI) tiene múltiples efectos perjudiciales en el crecimiento y desarrollo. Durante el embarazo, aumenta el riesgo de muerte neonatal, abortos, anomalías congénitas, retraso del crecimiento intrauterino y problemas neurológicos de diversa magnitud.<sup>1,3-6</sup> La DI grave puede causar daño intelectual grave, incluso la forma leve puede desencadenar trastornos en el neurodesarrollo.<sup>5,7</sup>

A nivel mundial, la estrategia principal para prevenir la DI es la yodación de la sal destinada al consumo humano. Esta medida, implementada desde hace más de un siglo, ha llevado a la exitosa erradicación del cretinismo endémico y de las manifestaciones graves de la DI en la mayoría de los países.<sup>1,3,8</sup> Para mantener su efectividad, esta estrategia preventiva requiere un compromiso continuo, que incluya el control constante de la yodación de la sal y la vigilancia periódica del estado nutricional de yodo en las poblaciones.<sup>1,3</sup>

Para evaluar el estado nutricional de yodo en una población, entre otros indicadores, se utiliza la tirotropinemia neonatal (TSHn). Esta se emplea en programas de pesquisa neonatal para obtener información individual sobre la función tiroidea. Asimismo, el análisis de la prevalencia de TSHn  $\geq 5$  mUI/l (hipertirotropinemia neonatal) sirve para determinar la presencia o ausencia de DI a nivel poblacional.<sup>9-12</sup> Según la literatura, una prevalencia de hipertirotropinemia menor del 3 % de los recién nacidos sugiere un adecuado estado nutricional de yodo en la población.<sup>1</sup>

En la provincia de La Pampa, un estudio realizado por nuestro grupo hace más de 20 años reveló una prevalencia de TSHn  $\geq 5$  mUI/l del 7,65 %. Este dato indicaba la existencia de una DI leve durante ese período.<sup>13</sup>

Los objetivos de este trabajo fueron investigar la prevalencia de hipertirotropinemia neonatal en la provincia de La Pampa y analizar su relación con diferentes variables, como sexo, edad gestacional y peso al nacer, área sanitaria y

días de vida al momento de la determinación. Además, se buscó comparar la prevalencia de TSHn  $\geq 5$  mUI/l en esta cohorte 2021-2022 con los resultados obtenidos en 2001-2002.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Establecimiento Asistencial Dr. Lucio Molas (EALM) de Santa Rosa, un hospital público con un área de influencia de aproximadamente 150 000 habitantes. Estudio descriptivo-analítico de corte transversal, que incluyó neonatos nacidos en las cinco zonas sanitarias de La Pampa durante 2021 y 2022. Se excluyeron neonatos con diagnóstico de hipotiroidismo congénito, aquellos expuestos al uso de antisépticos yodados (informado al laboratorio por personal interviniente en partos) y las determinaciones realizadas después de los 15 días de vida.

### Fuentes de datos

Base de datos del Programa Nacional de Fortalecimiento de la Pesquisa Neonatal (PNPN), planillas del servicio de Laboratorio y Sistema Informático de Salud de La Pampa.

### Muestreo y técnica de detección de tirotropinemia neonatal

En los años 2021 y 2022, las determinaciones de TSHn procedentes del sector público provincial se llevaron a cabo de manera centralizada en el EALM. Las muestras se obtuvieron a partir de las 48 horas de vida o al momento del alta neonatal, utilizando papel de filtro. El análisis de TSHn se realizó siguiendo las normativas establecidas y utilizando los reactivos proporcionados por el PNPN. Se empleó un ensayo cuantitativo semiautomatizado de tipo ELISA ZenTech.

En el año 2001 y 2002 se empleó la técnica de electroquimioluminiscencia.

### Variables de estudio

Del PNPN, se obtuvieron la localidad de origen de la muestra, la edad gestacional (EG) en semanas, el peso al nacer (PN) en gramos, los días de vida en el momento de la toma de muestra y el uso de desinfectantes yodados durante el parto. La edad gestacional se dividió en tres grupos: pretérmino ( $\leq 36$  semanas), término (37-41 semanas) y postérmino ( $\geq 42$  semanas).

Las variables sexo y el valor de la primera muestra de TSHn se obtuvieron de las restantes fuentes.

### Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico R versión 4.2. Las variables categóricas se expresaron como número y porcentaje (%), mientras que las variables continuas se presentaron como medianas (percentiles 25-75 %). La comparación entre dos grupos se realizó mediante la prueba de Mann-Whitney para variables continuas y la prueba de chi-cuadrado para la frecuencia de TSHn  $\geq 5$  mUI/l entre grupos de interés. Para comparar la frecuencia de TSHn  $\geq 5$  mUI/l entre la cohorte 2001-2002 y la cohorte 2021-2022, se construyó una tabla de contingencia y se utilizó la prueba de chi-cuadrado. Se consideraron diferencias significativas si  $p < 0,05$ .

### Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo según los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki. Se garantizó la protección de la identidad de los pacientes eliminando los datos identificativos en la base de datos. La confidencialidad se preservó mediante codificación y restricción de acceso a dicha base. Estudio aprobado por el Comité de Ética en Investigación del EALM, con dispensa de solicitud de consentimiento informado (53/2022).

### RESULTADOS

Durante los años 2021 y 2022, se registraron un total de 5885 neonatos en el PNP de la provincia de La Pampa. Se excluyeron 96 neonatos con determinaciones de TSHn

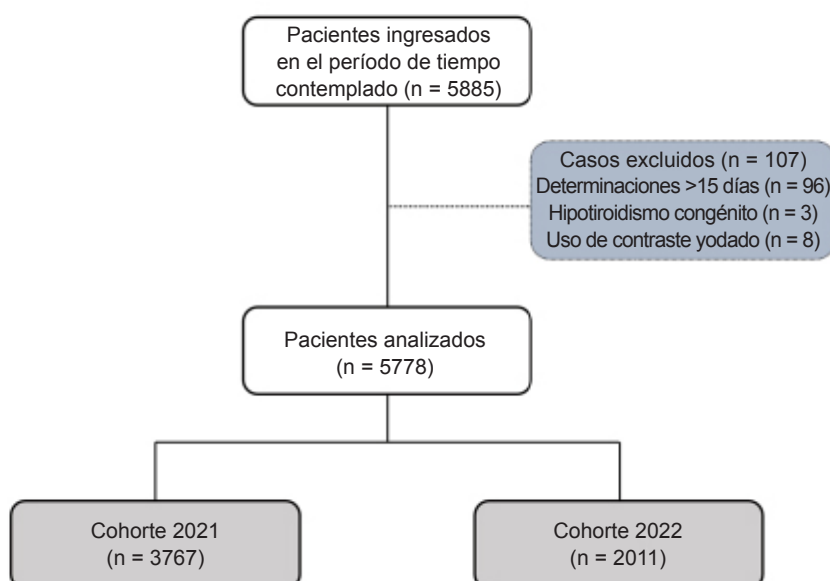
realizadas luego de los primeros 15 días de vida, 3 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito y 8 neonatos expuestos al uso de antisépticos yodados durante el trabajo de parto. La muestra final incluyó 5778 neonatos, de los cuales el 50 % eran de sexo femenino. En la *Figura 1*, se presenta el diagrama de flujo de inclusión de pacientes.

La mediana de EG fue de 39 semanas (rango intercuartílico 38-40). En cuanto al PN, la mediana fue de 3330 g (rango intercuartílico: 3000-3650), y un 7,5 % de los RN presentó un PN menor a 2500 g. El 91,6 % de los nacimientos fueron a término, mientras que el 8,3 % fueron pretérmino. La mayoría de los neonatos habían nacido en las zonas sanitarias 1 y 2 (área 1: 44,98 %; área 2: 43,35 %).

En el 70,4 % de los neonatos, se realizó la determinación a partir del tercer día de vida (mediana de extracción 4 días [2-6]). El momento de extracción varió según se tratase de neonatos a término o pretérmino (término 4 días [2-6] versus pretérmino 5 días [3-7];  $p < 0,0001$ ). En la *Tabla 1*, se resumen las características de la muestra según el año de nacimiento.

El 9,6 % presentó una TSHn  $\geq 5$  mUI/l. No hubo diferencias en la frecuencia de TSHn  $\geq 5$  mUI/l según el año de nacimiento (9,3 % en 2021 versus 9,9 % en 2022;  $p = 0,46$ ); fue mayor en el sexo masculino (10,6 % versus 8,5 %;  $p = 0,007$ ) y en neonatos a término en comparación con neonatos pretérmino (9,8 %

FIGURA 1. Diagrama de flujo de incorporación de neonatos. La Pampa, 2021-2022



versus 6,6 %;  $p = 0,02$ ). La frecuencia de TSHn no varió según el PN fuese mayor/igual o menor a 2500 g (<2500 g: 7,4 % versus  $\geq 2500$  g: 9,7 %;  $p = 0,12$ ), ni en función de los días de vida al momento de la extracción ( $\leq 2$  días: 9,9 % versus  $\geq 3$  días: 9,4 %,  $p = 0,58$ ).

En relación con las zonas sanitarias, se observa en la *Tabla 2* una frecuencia notablemente superior de TSHn  $\geq 5$  mUI/l en la zona 2 en comparación con las zonas 1, 4 y 3 + 5 (prueba de chi-cuadrado, postest Bonferroni;  $p < 0,00001$ ).

Al comparar con la cohorte de los años 2001-2002, se identificó una mayor prevalencia de TSH  $\geq 5$  mUI/l (*Tabla 3*).

## DISCUSIÓN

Hacia el año 1999, la mayoría de los países del mundo, incluidas las naciones latinoamericanas, habían logrado la meta de yodación universal de la sal para consumo humano. Este avance contribuyó al control o reducción de las DI

poblacionales.<sup>1,14</sup> La necesidad de monitorear la problemática ha sido siempre parte de esta exitosa estrategia preventiva, pero se ha tomado imprescindible en la última década dada la reemergencia de DI en distintas regiones del mundo.<sup>1,7,15-18</sup>

Una prevalencia de TSHn  $\geq 5$  mUI/l menor del 3 % sugiere un adecuado estado nutricional de yodo en una población.<sup>1</sup> Según diversos estudios recogidos en un metaanálisis comparativo de indicadores de DI poblacional, se destaca que la TSHn es el marcador más preciso para evaluar la ingesta de yodo a largo plazo.<sup>19</sup> Específicamente, se ha demostrado que es más sensible en poblaciones con DI leve a moderada y que resulta especialmente útil como indicador de la ingesta de yodo durante el embarazo.<sup>10,11,19</sup> En el presente estudio, la prevalencia de TSHn  $\geq 5$  mUI/l de 9,6 % sugiere una DI leve en la población pampeana.

La concentración de TSHn puede verse influenciada por varios factores, como la ingesta nutricional de yodo, la función tiroidea materna, y

**TABLA 1. Características de la muestra según año de nacimiento; n = 5778**

	Año 2021 (n = 3767)	Año 2022 (n = 2011)	Valor de p
Sexo femenino (%)	1884 (50)	1005 (50)	ns*
Edad gestacional (semanas)	39 (38-40)	39 (38-40)	ns*
Peso al nacer (gramos)	3330 (3010-3650)	3310 (3000-3620)	ns**
Días de vida al momento de la determinación (días)	4 (2-6)	4 (2-6)	ns**

n: número, ns: no significativo.

\* Prueba de chi-cuadrado.

\*\* Prueba de Mann-Whitney.

**TABLA 2. Frecuencia de hipertirotropinemia neonatal según zonas sanitarias**

	Zonas sanitarias (n = 5778)				Valor de p
	1 (n = 2599)	2 (n = 2505)	3 + 5 (n = 493)	4 (n = 181)	
TSHn $\geq 5$ mUI/l (%)	201 (7,7)	301 (12)	39 (7,9)	11 (6,1)	< 0,00001*

n: número, TSHn  $\geq 5$  mUI/l: hipertirotropinemia neonatal.

\* Prueba de chi-cuadrado, postest Bonferroni.

**TABLA 3. Análisis comparativo entre cohortes 2001-2002 y 2021-2022**

	Cohorte 2001-2002 n = 2035	Cohorte 2021-2022 n = 5778	Valor de p
TSH $\geq 5$ mUI/l	156 (7,66 %)	552 (9,56 %)	0,011*

n: número, TSH  $\geq 5$  mUI/l: hipertirotropinemia neonatal.

\* Prueba de chi-cuadrado.

por el estrés fetal, tanto materno como neonatal u obstétrico. Entre estos factores, se incluyen el uso de antisépticos yodados durante el parto, los nacimientos prematuros, el bajo PN, el sexo masculino y los días de vida al momento de la toma de la muestra.<sup>11,20,21</sup>

En este estudio, se observó una mayor prevalencia de TSHn  $\geq 5$  mUI/l en nacidos a término en comparación con prematuros. Estos hallazgos coinciden con investigaciones que describen una mayor incidencia de disfunción tiroidea en los prematuros, especialmente en los extremos, debido a la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. Como resultado, los valores posnatales de TSH son más bajos, e incluso el pico de TSH posnatal puede retrasarse días o semanas en los nacidos prematuros comparados con los nacidos a término. Otro factor que podría influir en esta diferencia es el uso de glucocorticoides, utilizados antes de algunos partos prematuros para promover la maduración pulmonar, que tienen efecto inhibitorio de la secreción de TSH.<sup>22-24</sup>

Por otra parte, no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de TSHn  $\geq 5$  mUI/l entre neonatos con PN mayor/igual o menor a 2500 g. Posiblemente, la ausencia de diferencias se deba a que el DI en nuestra población es leve, y la afectación del crecimiento fetal se produce principalmente en áreas con DI moderada o grave. Al respecto, algunos estudios sugieren que la suplementación materna con yodo puede aumentar el PN de los RN en comparación con los hijos de mujeres no suplementadas.<sup>3</sup>

En coincidencia con nuestro estudio, una investigación realizada en España describe una mayor prevalencia de TSHn  $\geq 5$  mUI/l en el sexo masculino en comparación con el femenino.<sup>21</sup> Hasta el momento no se han establecido hipótesis explicativas para esta observación.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que una TSHn  $\geq 5$  mUI/l inferior al 3 % indica un adecuado estado nutricional de yodo poblacional cuando las muestras se obtienen a partir de las 72 horas del nacimiento.<sup>1</sup> Sin embargo, en los programas de detección de hipotiroidismo congénito, es común que la extracción se realice a las 48 horas de vida, o incluso antes si se da el alta neonatal, con el objetivo de evitar oportunidades perdidas. Esta práctica cuenta con el respaldo de varios autores.<sup>11,19</sup> En este estudio, no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de TSHn  $\geq 5$  mUI/l al comparar las extracciones

realizadas antes o después de las 48 horas de vida, aunque otro estudio sí describe esas diferencias.<sup>11</sup>

Pese a que la OMS establece un punto de corte de TSHn de 5 mUI/l para diferenciar estados de suficiencia o DI en una población,<sup>1</sup> un estudio que evaluó a embarazadas yododisficientes y las TSH de sus RN plantea que el punto de corte de TSHn debería ser de 2,77 mUI/l, un valor menor al propuesto por la OMS.<sup>25</sup> Independientemente del punto de corte considerado, la prevalencia de TSHn  $\geq 5$  mUI/l del 9,6 % encontrada en este estudio sugiere la presencia de una DI leve en la población de La Pampa. Aunque este estudio no abarca otros indicadores de DI, el mencionado porcentaje de TSHn  $\geq 5$  mUI/l enfatiza la necesidad de un monitoreo continuo del estado nutricional de yodo en la población, ya que incluso la presencia de una DI leve puede producir daños significativos en el neurodesarrollo y otros aspectos de la salud infantil.<sup>3,7</sup>

El aumento en la prevalencia de TSHn encontrado al comparar un estudio previo (2001-2002) con el actual (2021-2022) es de importancia. No obstante, esta comparación requiere ser interpretada con cautela debido a que el primer estudio incluyó únicamente neonatos del EALM, mientras que el actual abarca datos de TSH de neonatos en toda la provincia de La Pampa. A pesar de esta diferencia metodológica, esta comparación sugiere la posibilidad de un resurgimiento y aumento de la DI a lo largo del tiempo, un fenómeno que ha sido reportado en otros países.<sup>15-17</sup>

La reemergencia de la DI en el mundo puede ser atribuida a diversas causas, entre ellas, la inadecuada yodación de las sales de mesa. Sin embargo, también puede explicarse por conflictos entre campañas de salud pública. Por ejemplo, para prevenir enfermedades cardiovasculares, se recomienda restringir el consumo de sodio. No obstante, si la restricción de sodio se centra en suprimir el consumo de sal de mesa, que es la principal fuente de suplementación de yodo, puede conducir al fracaso de la exitosa política pública de prevención de DI. En 2022, la OMS emitió un nuevo documento con recomendaciones para evitar este conflicto, crucial en regiones con historial de carencia de yodo y en etapas sensibles como el embarazo y la infancia.<sup>18</sup>

La principal fortaleza de este estudio radica en el elevado número de muestras de TSHn analizadas, las cuales provienen del sector público de toda la provincia de La Pampa.

El análisis de las bases de datos de TSHn que habitualmente se utilizan para detectar hipotiroidismo congénito, como se realizó en este estudio, ha permitido monitorear rápida y efectivamente el estado nutricional por yodo poblacional en diversos países.<sup>10-13,26-29</sup> Esta metodología podría ser permanentemente implementada como un valioso complemento al PNPn ya existente en nuestro país, con un costo adicional mínimo. Para ello, deberían incorporarse a la base de datos de dicho programa las variables sexo y valor absoluto de TSHn, ya que hasta octubre de 2023 no se registraba el sexo y la TSHn se ingresaba como categoría de TSHn (normal, elevado o dudoso).

Una de las limitaciones de nuestro estudio es el uso de un solo indicador de DI que dificulta la interpretación, por ejemplo, de una mayor hipertirotrópinemia neonatal en la zona sanitaria 2.

Investigaciones adicionales en curso en La Pampa, que incluyen la medición de otros indicadores, como la yodación de la sal, la yoduria en embarazadas y la incidencia de bocio en escolares, sumado al uso de sistemas de georreferenciación y a la evaluación de disruptores endocrinos, podrían brindar mayor precisión sobre este aspecto en el futuro, tal como lo sugieren otros autores.<sup>26,30,31</sup>

## CONCLUSIONES

La prevalencia de TSHn  $\geq 5$  mUI/l en los neonatos de La Pampa durante 2021 y 2022 alcanzó un 9,6 %, superó el umbral del 3 % establecido por la OMS, e indica una posible DI leve en la población pampeana. Asimismo, esta prevalencia fue mayor a la descripta hace 20 años. No se hallaron diferencias en TSHn de muestras extraídas antes y después de las 48 horas de vida.

Estos resultados subrayan la necesidad de monitorear la problemática, dando una utilidad agregada al PNPn con mínimo costo extra. ■

## Agradecimientos

Al equipo de bioquímicos, técnicos y administrativos del Departamento de Laboratorio del EALM.

## REFERENCIAS

- World Health Organization/UNICEF/International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: WHO; 2007.

- Winder M, Kosztyła Z, Boral A, Kocelak P, Chudek J. The Impact of Iodine Concentration Disorders on Health and Cancer. *Nutrients*. 2022;26;14(11):2209.
- Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26(Suppl 1):108-17.
- Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(Suppl 3):U25-37.
- Eastman CJ, Ma G, Li M. Optimal Assessment and Quantification of Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation: Laboratory and Clinical Methods, Controversies and Future Directions. *Nutrients*. 2019;11(10):2378.
- Andersson M, Braegger CP. The Role of Iodine for Thyroid Function in Lactating Women and Infants. *Endocr Rev*. 2022;43(3):469-506.
- Zimmermann MB, Connolly KJ, Bozo M, Bridson J, et al. Iodine supplementation improves cognition in iodine-deficient schoolchildren in Albania: a randomized, controlled, double-blind study. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(1):108-14.
- Salvaneschi JP, García JAR. El bocio endémico en la República Argentina. Antecedentes, extensión y magnitud de la endemia, antes y después del empleo de la sal enriquecida con yodo. Primera parte. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2009;46(1):48-57.
- Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. *Thyroid*. 1998;8(12):1185-92.
- Barona-Vilar C, Mas-Pons R, Fullana-Montoro A. La tirotrópinemia (TSH) neonatal como indicador del estado nutricional de yodo en Castellón y Valencia (2004-2006). *Rev Esp Salud Pública*. 2008;82(4):405-13.
- González Martínez S, Prieto García B, Escudero Gomis AI, Delgado Álvarez E, Menéndez Torre EL. TSH neonatal como marcador del estado de nutrición de yodo. Influencia de la yoduria y la función tiroidea maternas sobre la TSH neonatal. *An Pediatr*. 2022;97(6):375-82.
- Verkaik-Kloosterman J. Neonatal heel prick screening TSH concentration in the Netherlands as indicator of iodine status. *Nutr J*. 2021;20(1):63.
- Rodríguez ME, Villarreal M, Bracerías MC, Olivares JL. Valor de TSH neonatal: un indicador de deficiencia de yodo en Santa Rosa. La Pampa, años 2001 y 2002. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2003;40(2):110.
- Salvaneschi JP, García JR. El bocio endémico en la República Argentina. Antecedentes, extensión y magnitud de la endemia, antes y después del empleo de la sal enriquecida con yodo. Segunda parte. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2009;46(2):35-57.
- Hatch-McChesney A, Lieberman HR. Iodine and Iodine Deficiency: A Comprehensive Review of a Re-Emerging Issue. *Nutrients*. 2022;14(17):3474.
- Zhou H, Ma ZF, Lu Y, Pan B, et al. Assessment of Iodine Status among Pregnant Women and Neonates Using Neonatal Thyrotropin (TSH) in Mainland China after the Introduction of New Revised Universal Salt Iodisation (USI) in 2012: A Re-Emergence of Iodine Deficiency? *Int J Endocrinol*. 2019;2019:3618169.
- Světínička M, Hedelová M, Vinohradská H, El-Lababidi E. Iodine intake monitoring in neonatal population in the Czech Republic: alarming numbers in 2020. *Cas Lek Cesk*. 2021;160(6):233-6.
- Organización Mundial de la Salud. Estrategias de yodación universal de la sal y reducción de la ingesta de sodio: compatibles, rentables y de gran beneficio para la salud pública. 2022. [Consulta: 15 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/item/9789240053717>

19. Wassie MM, Middleton P, Zhou SJ. Agreement between markers of population iodine status in classifying iodine status of populations: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(4):949-58.
20. Fuse Y, Ogawa H, Tsukahara Y, Fuse Y, et al. Iodine Metabolism and Thyroid Function During the Perinatal Period: Maternal-Neonatal Correlation and Effects of Topical Povidone-Iodine Skin Disinfectants. *Biol Trace Elem Res.* 2023;201(6):2685-700.
21. Cortés-Castell E, Juste M, Palazón-Bru A, Goicoechea M, et al. Factors associated with moderate neonatal hyperthyrotropinemia. *PLoS One.* 2019;14(7):e0220040.
22. Fisher DA. Thyroid system immaturities in very low birth weight premature infants. *Semin Perinatol.* 2008;32(6):387-97.
23. Chung HR. Screening and management of thyroid dysfunction in preterm infants. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;24(1):15-21.
24. LaFranchi SH. Thyroid Function in Preterm/Low Birth Weight Infants: Impact on Diagnosis and Management of Thyroid Dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:666207.
25. Suplotova LA, Makarova OB, Troshina EA. Neonatal thyrotropin - indicator of monitoring of iodine deficiency severity. What's level is considered a «cutoff point»? *Probl Endokrinol (Mosk).* 2022;68(6):12-21.
26. Hutchings N, Tovmasyan I, Hovsepyan M, Qefoyan M et al. Neonatal thyrotropin (TSH) screening as a tool for monitoring iodine nutrition in Armenia. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(6):905-9.
27. Zhou H, Lu Y, Pan B, Zhao Q, Ma ZF. Iodine Deficiency as Assessed by Neonatal TSH in a Sample of Mother-and-Newborn Pairs in Jiangsu Province, China. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(1):70-5.
28. Anastasovska V, Kocova M. Newborn Screening for Thyroid-stimulating Hormone as an Indicator for Assessment of Iodine Status in the Republic of Macedonia. *J Med Biochem.* 2016;35(4):385-9.
29. Méndez V, Chiesa A, Prieto L, Bergada R, et al. Pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito: supervisión del déficit de yodo en la provincia de Misiones. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2007;44(1):17-24.
30. López Linares S, Jarrúz ML. Evaluación del contenido de yodo en sal alimentaria a nivel de puestos de venta en la ciudad de Salta en el contexto de la pandemia COVID-19. *Revista Científica ANMAT.* 2022;6(3). [Consulta: 15 de febrero de 2024]. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/revista\\_cientifica\\_anmat\\_ano\\_6\\_vol\\_3\\_-\\_linares.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/revista_cientifica_anmat_ano_6_vol_3_-_linares.pdf)
31. Charoensirawatana W, Srijantr P, Janejai N, Hasan S. Application of geographic information system in TSH neonatal screening for monitoring of iodine deficiency areas in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2008;39(2):362-7.



# Prevalence of high neonatal thyroid stimulating hormone levels as an indicator of iodine deficiency in the province of La Pampa: An epidemiological analysis

Jorge L. Olivares<sup>a,b</sup> , Marina Villarreal<sup>a,b</sup> , Luis A. Ramírez Stieben<sup>c</sup> , María del C. Silva Croome<sup>d</sup> 

## ABSTRACT

**Introduction.** Iodine plays a key role in human metabolism, growth, and development. During pregnancy and childhood, the demand for this micronutrient increases notably. Increased neonatal thyroid stimulating hormone (nTSH) levels, defined as nTSH  $\geq 5$  mIU/L, are a marker of iodine deficiency in a population if its prevalence is higher than 3%.

**Objective.** To establish the prevalence of nTSH  $\geq 5$  in La Pampa in the 2021–2022 period, analyze its correlation with different variables, and compare it with data from a historical cohort.

**Population and methods.** Cross-sectional, descriptive-analytical study in a population of newborn infants born in the 5 health regions of the province of La Pampa in 2021 and 2022.

**Results.** Of the 5778 assessed newborn infants, 9.6% had nTSH levels  $\geq 5$  mIU/L. It was reported that 70.4% of these measurements were done after the third day of life. No significant differences were observed in the frequency of high nTSH levels by year of birth, birth weight, or days until sample collection. A higher prevalence was observed among male infants (10.6% versus 8.5%;  $p = 0.007$ ) and term infants (9.8% versus 6.6%;  $p = 0.02$ ). The prevalence of high TSH levels was superior to that observed in the 2001–2002 cohort.

**Conclusions.** The prevalence of high nTSH levels in La Pampa during 2021 and 2022 was 9.6%, suggesting the presence of mild iodine deficiency in the population of this province, higher than what had been reported 2 decades ago.

**Keywords:** thyroid hormones; thyroid stimulating hormone; iodine; neonatal screening; iodine deficiency.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10288>

**To cite:** Olivares JL, Villarreal M, Ramírez Stieben LA, Silva Croome MC. Prevalence of high neonatal thyroid stimulating hormone levels as an indicator of iodine deficiency in the province of La Pampa: An epidemiological analysis. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310288.

<sup>a</sup> Establecimiento Asistencial Dr. Lucio Molas, Santa Rosa, Argentina; <sup>b</sup> School of Exact and Natural Sciences, Universidad Nacional de La Pampa (UNLPam), Argentina; <sup>c</sup> Laboratory of Bone Biology, School of Medical Sciences, Universidad Nacional de Rosario, Argentina; <sup>d</sup> Department of Endocrinology, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, City of Buenos Aires, Argentina.

**Correspondence to** Jorge L. Olivares: [jorgeluis57.olivares@gmail.com](mailto:jorgeluis57.olivares@gmail.com)

**Funding:** Research Project B52 of the School of Exact and Natural Sciences, Universidad Nacional de La Pampa, Argentina.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 11-23-2023

**Accepted:** 2-8-2024



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

## INTRODUCTION

Iodine is an essential micronutrient for the synthesis of thyroid hormones which, in turn, regulate human metabolism, growth, and development.<sup>1–3</sup> Nutritional requirements increase significantly during pregnancy and childhood. The fetal nervous system is especially vulnerable because thyroid hormones are crucial for neuronal migration and myelination.<sup>2–4</sup>

Iodine deficiency (ID) has multiples detrimental effects on growth and development. During pregnancy, ID increases the risk of neonatal death, miscarriages, congenital anomalies, intrauterine growth retardation, and neurological problems of varying severity.<sup>1,3–6</sup> Severe ID may cause severe intellectual impairment; even the mild form may trigger neurodevelopmental disorders.<sup>5,7</sup>

Worldwide, the main strategy to prevent ID is the iodization of salt for human consumption. This strategy has been implemented for more than a century and has successfully eradicated endemic cretinism and severe manifestations of ID in most countries.<sup>1,3,8</sup> To maintain its effectiveness, this preventive strategy requires an ongoing effort, including constant monitoring of salt iodization and periodic surveillance of the population's iodine nutritional status.<sup>1,3</sup>

Among other indicators, neonatal thyroid stimulating hormone (nTSH) levels are used to assess a population's iodine nutritional status. nTSH is used in neonatal screening protocols to obtain individual information about thyroid function. In addition, the analysis of the prevalence of nTSH levels  $\geq 5$  mIU/L (high nTSH levels) helps to establish the presence or absence of ID at the population level.<sup>9–12</sup> According to the bibliography, a prevalence of high nTSH levels of less than 3% of newborn infants suggests an adequate iodine nutritional status in the population.<sup>1</sup>

In the province of La Pampa, a study conducted by our group more than 20 years ago found a prevalence of nTSH levels  $\geq 5$  mIU/L of 7.65%. This indicates the presence of mild ID in that period.<sup>13</sup>

The objectives of this study were to investigate the prevalence of high nTSH levels in La Pampa and analyze its relationship with different variables, such as sex, gestational age, birth weight, health region, and days of life at the time of measurement. We also sought to compare the prevalence of nTSH levels  $\geq 5$  mIU/L in our study cohort of 2021–2022 with the results obtained in 2001–2002.

## POPULATION AND METHODS

This study was conducted at Establecimiento Asistencial Dr. Lucio Molas (EALM) of Santa Rosa, a public hospital with a coverage area of approximately 150 000 inhabitants. This was a cross-sectional, descriptive-analytical study that included newborn infants born across the 5 health regions of La Pampa between 2021 and 2022. Newborn infants diagnosed with congenital hypothyroidism, those exposed to the use of iodine antiseptics (reported to the laboratory by staff involved in delivery), and measurements performed after 15 days of life were excluded.

### Data source

Database of the National Program for the Reinforcement of Newborn Screening (Programa Nacional de Fortalecimiento de la Pesquisa Neonatal, PNPn), spreadsheets of the Department of Laboratory, and Health Information System of La Pampa.

### Sampling and detection technique of neonatal thyroid stimulating hormone levels

In 2021 and 2022, nTSH measurements from the provincial public sector were performed centrally by the EALM. Samples were obtained after 48 hours of life or at the time of neonatal discharge, using filter paper. The nTSH analysis was done in accordance with the regulations and using the reagents provided by the PNPn. A semi-automated, ELISA-like quantitative assay by ZenTech was used.

An electrochemiluminescence technique had been used in 2001 and 2002.

### Study variables

The following data were obtained from the PNPn: place of origin of the sample, gestational age (GA) in weeks, birth weight (BW) in grams, days of life at the time of the sample collection, and use of iodine disinfectants during delivery. Gestational age was divided into 3 groups: preterm ( $\leq 36$  weeks), term (37–41 weeks), and post-term ( $\geq 42$  weeks).

Data for the variables sex and result of the first nTSH sample were obtained from the other sources.

### Statistical analysis

The R statistical software, version 4.2, was used. Categorical variables were described as number and percentage (%), whereas continuous variables were expressed as median (25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup>

percentiles). The comparison between 2 groups was done using the Mann-Whitney test for continuous variables, while the  $\chi^2$  test was used to compare the frequency of nTSH levels  $\geq 5$  mIU/L between groups of interest. The comparison of the frequency of nTSH levels  $\geq 5$  mIU/L between the 2001–2002 and the 2021–2022 cohorts was done using a contingency table and the  $\chi^2$  test. Differences were considered significant if the  $p$  value was  $< 0.05$ .

### Ethical considerations

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki ethical principles. The protection of patient identity was warranted by eliminating personally identifiable information from the database. Confidentiality was maintained by coding and restricting access to the database. The study was approved by the EALM's Research Ethics Committee, and an informed consent waiver was granted (53/2022).

### RESULTS

During 2021 and 2022, the PNPN of the province of La Pampa registered a total of 5885 newborn infants. Of these, 96 were excluded because their nTSH measurements were done after the 15 days of life; 3, because they had been diagnosed with congenital hypothyroidism; and 8, because they had been exposed to iodine antiseptics during labor. The final sample included 5778 newborn infants; 50% were female. *Figure 1*

shows the flow chart of patient inclusion.

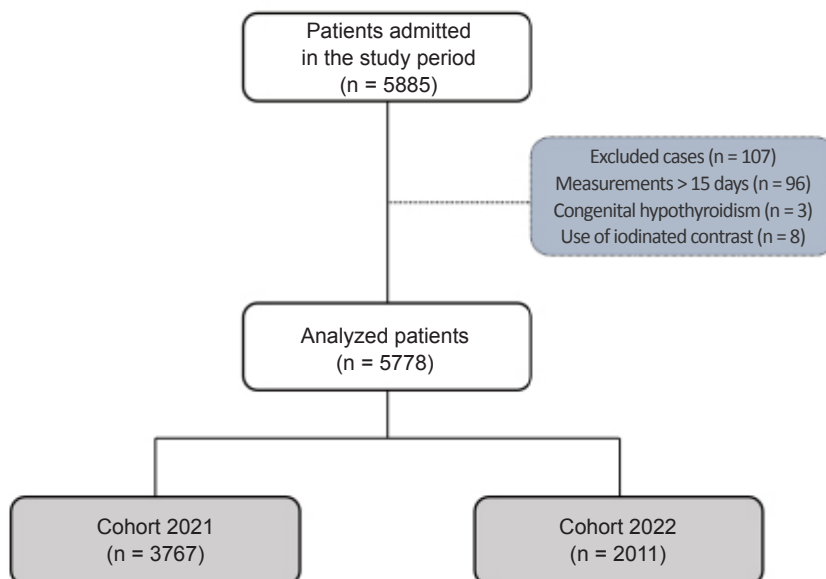
Their median GA was 39 weeks (interquartile range: 38–40). Their median BW was 3330 g (interquartile range: 3000–3650), and 7.5% of newborn infants had a BW of less than 2500 g. In addition, 91.6% of newborn infants had been born at term, while 8.3% had a preterm birth. Most newborn infants had been born in health regions 1 and 2 (region 1: 44.98%, region 2: 43.35%).

nTSH was measured after the third day of life in 70.4% (median time of sample collection: 4 days old [2–6]). The time of sample collection varied depending on them being term or preterm newborn infants (term: 4 days [2–6] versus preterm: 5 days [3–7];  $p < 0.0001$ ). *Table 1* describes the sample characteristics by year of birth.

In 9.6% of newborn infants, the nTSH level was  $\geq 5$  mIU/L. No differences were observed in the frequency of nTSH levels  $\geq 5$  mIU/L by year of birth (9.3% in 2021 versus 9.9% in 2022;  $p = 0.46$ ); it was higher among males (10.6% versus 8.5%;  $p = 0.007$ ) and among term newborns compared to preterm newborns (9.8% versus 6.6%;  $p = 0.02$ ). The frequency of nTSH did not vary by BW, either equal to or greater than 2500 g or less than 2500 g ( $< 2500$  g: 7.4% versus  $\geq 2500$  g: 9.7%;  $p = 0.12$ ) or the days of life at the time of sample collection ( $\leq 2$  days: 9.9% versus  $\geq 3$  days: 9.4%,  $p = 0.58$ ).

In relation to health regions, as seen in *Table 2*, the frequency of nTSH levels  $\geq 5$  mIU/L was remarkably higher in region 2 compared to

FIGURE 1. Flow chart of included newborn infants. La Pampa, 2021–2022



regions 1, 4, and 3 + 5 ( $\chi^2$  test, Bonferroni post-test correction;  $p < 0.00001$ ).

Compared to the 2001–2002 cohort, the prevalence of TSH levels  $\geq 5$  mIU/L was higher (Table 3).

## DISCUSSION

By 1999, most of the world's countries, including Latin American nations, had achieved the goal of universal iodization of salt for human consumption. This progress contributed to the control or reduction of ID at the population level.<sup>1,14</sup> The need to monitor this condition has always been part of this successful preventive strategy, but it has become essential in the past decade given the re-emergence of ID in different regions of the world.<sup>1,7,15-18</sup>

A prevalence of nTSH levels  $\geq 5$  mIU/L below 3% suggests an adequate iodine nutritional status in the population.<sup>1</sup> According to several studies included in a comparative meta-analysis of population ID indicators, nTSH is the most

accurate marker for assessing long-term iodine intake.<sup>19</sup> Specifically, nTSH has been shown to be more sensitive in populations with mild to moderate ID and is especially useful as an indicator of iodine intake during pregnancy.<sup>10,11,19</sup> In this study, the prevalence of nTSH levels  $\geq 5$  mIU/L was 9.6%, suggesting mild ID in the population of La Pampa.

nTSH levels may be affected by several factors, such as dietary iodine intake, maternal thyroid function, and fetal distress, both maternal and neonatal or obstetric. These factors include the use of iodine antiseptics during delivery, preterm birth, low BW, male sex, and days of life at the time of sample collection.<sup>11,20,21</sup>

This study found a higher prevalence of nTSH levels  $\geq 5$  mIU/L among term newborns than preterm newborns. These findings are consistent with research describing a higher incidence of thyroid dysfunction among preterm newborn infants, especially extremely preterm infants, due to the immaturity of the hypothalamic-pituitary-

**TABLE 1. Characteristics of the sample by year of birth; n = 5778**

	Year 2021 (n = 3767)	Year 2022 (n = 2011)	p value
Female sex (%)	1884 (50)	1005 (50)	ns*
Gestational age (weeks)	39 (38–40)	39 (38–40)	ns*
Birth weight (grams)	3330 (3010–3650)	3310 (3000–3620)	ns**
Days of life at the time of measurement (days)	4 (2–6)	4 (2–6)	ns**

n: number, ns: not significant.

\*  $\chi^2$  test.

\*\* Mann-Whitney test.

**TABLE 2. Frequency of high neonatal thyroid stimulating hormone levels by health region**

	Health regions (n = 5778)				p value
	1 (n = 2599)	2 (n = 2505)	3 + 5 (n = 493)	4 (n = 181)	
nTSH $\geq 5$ mIU/L (%)	201 (7.7)	301 (12)	39 (7.9)	11 (6.1)	< 0.00001*

n: number, nTSH  $\geq 5$  mIU/L: high neonatal thyroid stimulating hormone levels.

\*  $\chi^2$  test, Bonferroni post-test correction.

**TABLE 3. Comparative analysis between the 2001–2002 cohort and the 2021–2022 cohort**

	2001–2002 cohort n = 2035	2021–2022 cohort n = 5778	p value
nTSH $\geq 5$ mIU/L	156 (7.66%)	552 (9.56%)	0.011*

n: number, nTSH  $\geq 5$  mIU/L: high neonatal thyroid stimulating hormone levels.

\*  $\chi^2$  test.

thyroid axis. As a result, postnatal TSH levels are lower, and even the postnatal TSH peak level may be delayed by days or weeks in preterm newborns compared to term newborns. Another factor that may influence this difference is the use of glucocorticoids, which are used before some preterm deliveries to promote lung maturation and have an inhibitory effect on TSH secretion.<sup>22–24</sup>

In addition, no significant differences were observed in the frequency of nTSH levels  $\geq 5$  mIU/L between newborn infants with a BW equal to or greater than 2500 g or less than 2500 g. The absence of differences is likely due to the fact that ID in our population is mild, and fetal growth impairment occurs mainly in areas with moderate or severe ID. In this regard, some studies suggested that maternal supplementation with iodine may increase BW compared to the infants born from mothers who did not receive such supplementation.<sup>3</sup>

Consistent with our study, an investigation conducted in Spain described a higher prevalence of nTSH levels  $\geq 5$  mIU/L in male infants compared to female infants.<sup>21</sup> So far, no explanatory hypotheses have been suggested to account for such observation.

According to the World Health Organization (WHO), a prevalence of nTSH levels  $\geq 5$  mIU/L below 3% is suggestive of an adequate iodine nutritional status in the population if samples are collected after 72 hours of life.<sup>1</sup> However, as part of screening programs for congenital hypothyroidism, samples are usually collected at 48 hours of life, or even earlier in the case of neonatal discharge, to prevent missed opportunities. This practice is supported by several authors.<sup>11,19</sup> This study did not find significant differences in the percentage of nTSH levels  $\geq 5$  mIU/L when comparing samples collected before or after 48 hours of life, although other study described such differences.<sup>11</sup>

Although the WHO establishes a cut-off point of nTSH levels at 5 mIU/L to differentiate adequate and deficient iodine levels in a population,<sup>1</sup> a study that assessed pregnant women with adequate iodine levels and TSH levels in their newborn infants reported that the cut-off point for nTSH should be 2.77 mIU/L, lower than what has been proposed by the WHO.<sup>25</sup> Regardless of the cut-off point used, the prevalence of nTSH levels  $\geq 5$  mIU/L in our study was 9.6%, which suggests the presence of mild ID in the population of La Pampa. Although this study did not cover other indicators of ID, the

percentage of nTSH  $\geq 5$  mIU/L mentioned above emphasizes the need for continuous monitoring of iodine nutritional status in the population, as even the presence of mild ID may result in significant damage to the neurodevelopment and other aspects of child health.<sup>3,7</sup>

The increase in the prevalence of nTSH found in this study (2021–2022) compared to the previous study (2001–2002) is relevant. However, such comparison should be deemed with caution because the first study included only newborn infants from the EALM, while this study included data on TSH levels from newborn infants from the entire province of La Pampa. In spite of the difference in the methodology used, this comparison suggests the possibility of ID re-emergence and increase over time, which has also been reported in other countries.<sup>15–17</sup>

The re-emergence of ID worldwide may be attributed to several causes, including an inadequate iodization of table salt. However, it may also be explained by conflicting public health campaigns. For example, one recommendation is to restrict sodium intake to prevent cardiovascular disease. However, if sodium restriction focuses on suppressing the consumption of table salt, which is the main source of iodine supplementation, it may lead to the failure of the successful public policy of ID prevention. In 2022, the WHO issued a new document with recommendations to avoid this conflict, which is critical in regions with a history of ID and in sensitive stages of life, such as pregnancy and childhood.<sup>18</sup>

The main strength of this study is the high number of nTSH samples analyzed, which were obtained from the public sector throughout the province of La Pampa. The analysis of nTSH databases commonly used to detect congenital hypothyroidism, as used in this study, allowed a rapid and effective monitoring of population iodine nutritional status in several countries.<sup>10–13,26–29</sup> Such methodology may be implemented permanently as a valuable supplement to the PNP that already exists in our country, with minimum additional costs. To this end, the variables sex and absolute value of nTSH level should be incorporated into the program's database because, until October 2023, sex was not registered and the nTSH level was entered as a category of nTSH (normal, high, or suspicious).

One of the limitations of this study was the use of a single ID indicator, which, for example, hinders the interpretation of a greater prevalence of high nTSH levels in health region 2.

Additional studies underway in La Pampa, including the measurement of other indicators, such as salt iodization, iodine levels in pregnant women, and the incidence of goiter in schoolchildren, together with the use of georeferencing systems and the assessment of endocrine disruptors, may provide greater precision on this aspect in the future, as suggested by other authors.<sup>26,30,31</sup>

## CONCLUSIONS

The prevalence of nTSH levels  $\geq 5$  mIU/L among newborn infants in La Pampa in 2021 and 2022 reached 9.6%, above the 3% threshold established by the WHO and is suggestive of possible mild ID in the population of this province. This prevalence was also higher than that described 20 years ago. No differences were observed in nTSH samples collected before and after the 48 hours of life.

These results underline the need to monitor this condition and highlight the added utility of the PNPN with minimum additional costs. ■

## Acknowledgments

We would like to thank the team of biochemists, technicians, and administrative staff of the Department of Laboratory of EALM.

## REFERENCES

- World Health Organization/UNICEF/International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3<sup>rd</sup> ed. Geneva: WHO; 2007.
- Winder M, Kosztyła Z, Boral A, Kocelak P, Chudek J. The Impact of Iodine Concentration Disorders on Health and Cancer. *Nutrients*. 2022;26;14(11):2209.
- Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26(Suppl 1):108-17.
- Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(Suppl 3):U25-37.
- Eastman CJ, Ma G, Li M. Optimal Assessment and Quantification of Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation: Laboratory and Clinical Methods, Controversies and Future Directions. *Nutrients*. 2019;11(10):2378.
- Andersson M, Braegger CP. The Role of Iodine for Thyroid Function in Lactating Women and Infants. *Endocr Rev*. 2022;43(3):469-506.
- Zimmermann MB, Connolly KJ, Bozo M, Bridson J, et al. Iodine supplementation improves cognition in iodine-deficient schoolchildren in Albania: a randomized, controlled, double-blind study. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(1):108-14.
- Salvaneschi JP, García JAR. El bocio endémico en la República Argentina. Antecedentes, extensión y magnitud de la epidemia, antes y después del empleo de la sal enriquecida con yodo. Primera parte. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2009;46(1):48-57.
- Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. *Thyroid*. 1998;8(12):1185-92.
- Barona-Vilar C, Mas-Pons R, Fullana-Montoro A. La tirotoxinemia (TSH) neonatal como indicador del estado nutricional de yodo en Castellón y Valencia (2004-2006). *Rev Esp Salud Pública*. 2008;82(4):405-13.
- González Martínez S, Prieto García B, Escudero Gomis AI, Delgado Álvarez E, Menéndez Torre EL. TSH neonatal como marcador del estado de nutrición de yodo. Influencia de la yoduria y la función tiroidea materna sobre la TSH neonatal. *An Pediatr*. 2022;97(6):375-82.
- Verkaik-Kloosterman J. Neonatal heel prick screening TSH concentration in the Netherlands as indicator of iodine status. *Nutr J*. 2021;20(1):63.
- Rodríguez ME, Villarreal M, Braceras MC, Olivares JL. Valor de TSH neonatal: un indicador de deficiencia de yodo en Santa Rosa. La Pampa, años 2001 y 2002. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2003;40(2):110.
- Salvaneschi JP, García JR. El bocio endémico en la República Argentina. Antecedentes, extensión y magnitud de la epidemia, antes y después del empleo de la sal enriquecida con yodo. Segunda parte. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2009;46(2):35-57.
- Hatch-McChesney A, Lieberman HR. Iodine and Iodine Deficiency: A Comprehensive Review of a Re-Emerging Issue. *Nutrients*. 2022;14(17):3474.
- Zhou H, Ma ZF, Lu Y, Pan B, et al. Assessment of Iodine Status among Pregnant Women and Neonates Using Neonatal Thyrotropin (TSH) in Mainland China after the Introduction of New Revised Universal Salt Iodisation (USI) in 2012: A Re-Emergence of Iodine Deficiency? *Int J Endocrinol*. 2019;2019:3618169.
- Světničká M, Hedelová M, Vinohradská H, El-Lababidi E. Iodine intake monitoring in neonatal population in the Czech Republic: alarming numbers in 2020. *Cas Lek Cesk*. 2021;160(6):233-6.
- Organización Mundial de la Salud. Estrategias de yodación universal de la sal y reducción de la ingesta de sodio: compatibles, rentables y de gran beneficio para la salud pública. 2022. [Accessed on: February 15<sup>th</sup>, 2024]. Available at: <https://www.who.int/es/publications/item/9789240053717>
- Wassie MM, Middleton P, Zhou SJ. Agreement between markers of population iodine xzstatus in classifying iodine status of populations: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(4):949-58.
- Fuse Y, Ogawa H, Tsukahara Y, Fuse Y, et al. Iodine Metabolism and Thyroid Function During the Perinatal Period: Maternal-Neonatal Correlation and Effects of Topical Povidone-Iodine Skin Disinfectants. *Biol Trace Elem Res*. 2023;201(6):2685-700.
- Cortés-Castell E, Juste M, Palazón-Bru A, Goicoechea M, et al. Factors associated with moderate neonatal hyperthyrotropinemia. *PLoS One*. 2019;14(7):e0220040.
- Fisher DA. Thyroid system immaturities in very low birth weight premature infants. *Semin Perinatol*. 2008;32(6):387-97.
- Chung HR. Screening and management of thyroid dysfunction in preterm infants. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;24(1):15-21.
- LaFranchi SH. Thyroid Function in Preterm/Low Birth Weight Infants: Impact on Diagnosis and Management of Thyroid Dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:666207.
- Suplotova LA, Makarova OB, Troshina EA. Neonatal thyrotropin - indicator of monitoring of iodine deficiency severity. What's level is considered a «cutoff point»? *Probl*

- 
- Endokrinol (Mosk)*. 2022;68(6):12-21.
26. Hutchings N, Tovmasyan I, Hovsepian M, Qefoyan M et al. Neonatal thyrotropin (TSH) screening as a tool for monitoring iodine nutrition in Armenia. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(6):905-9.
  27. Zhou H, Lu Y, Pan B, Zhao Q, Ma ZF. Iodine Deficiency as Assessed by Neonatal TSH in a Sample of Mother-and-Newborn Pairs in Jiangsu Province, China. *BioTraceElem Res*. 2021;199(1):70-5.
  28. Anastasovska V, Kocova M. Newborn Screening for Thyroid-stimulating Hormone as an Indicator for Assessment of Iodine Status in the Republic of Macedonia. *J Med Biochem*. 2016;35(4):385-9.
  29. Méndez V, Chiesa A, Prieto L, Bergada R, et al. Pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito: supervisión del déficit de yodo en la provincia de Misiones. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2007;44(1):17-24.
  30. López Linares S, Jarrúz ML. Evaluación del contenido de yodo en sal alimentaria a nivel de puestos de venta en la ciudad de Salta en el contexto de la pandemia COVID-19. *Revista Científica ANMAT*. 2022;6(3). [Accessed on: February 15<sup>th</sup>, 2024]. Available at: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/revista\\_cientifica\\_anmat\\_ano\\_6\\_vol\\_3\\_-\\_linares.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/revista_cientifica_anmat_ano_6_vol_3_-_linares.pdf)
  31. Charoensiriwatana W, Srijantr P, Janejai N, Hasan S. Application of geographic information system in TSH neonatal screening for monitoring of iodine deficiency areas in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2008;39(2):362-7.

# Patrones de alimentación perceptiva durante la primera infancia en conglomerados urbanos. Argentina, 2018-19

María E. Zapata<sup>a</sup> , Agustina Marconi<sup>a,b</sup> 

## RESUMEN

**Introducción.** La calidad de la alimentación implica tanto la cantidad y calidad de los alimentos que se ofrecen como la forma en que se ofrecen, el entorno y las respuestas de quien los ofrece. El objetivo de este trabajo fue identificar patrones de comportamiento relacionados a la alimentación perceptiva en niños entre 6 y 23 meses de áreas urbanas de la Argentina en 2018-19.

**Población y métodos.** Análisis secundario de datos de la 2.<sup>a</sup> Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19, de una muestra probabilística polietápica de localidades urbanas de 5000 habitantes y más de Argentina. Se realizó análisis descriptivo y análisis de componentes principales para identificar los patrones de alimentación perceptiva en 4379 niños y niñas de 6 a 23 meses.

**Resultados.** Se identificaron cinco patrones de alimentación perceptiva, las dos primeras dimensiones explicaron el 71,1 % de la inercia ( $p = 0,013$ ). El patrón donde prevalecía la posibilidad de experimentación, la autonomía, la interacción y la ausencia de pantallas, premios y distracciones se asoció a niños/as mayores de 12 meses, de las regiones del centro y sur (Cuyo, Pampeana, Gran Buenos Aires y Patagonia), mientras que el patrón relacionado con menor autonomía, experimentación y autorregulación correspondió a las regiones Noroeste y Noreste, y a niños/as entre 6 y 11 meses.

**Conclusión.** Se evidencian prácticas de alimentación perceptiva que se corresponden con patrones diferenciados entre sí, asociados a diferentes etapas y a la región donde viven los niños/as.

**Palabras clave:** alimentación complementaria; encuestas nutricionales; niño; Argentina.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10290>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10290.eng>

**Cómo citar:** Zapata ME, Marconi A. Patrones de alimentación perceptiva durante la primera infancia en conglomerados urbanos. Argentina, 2018-19. Arch Argent Pediatr. 2024;122(5):e202310290.

<sup>a</sup> Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil Dr. Alejandro O'Donnell. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>b</sup> University of Wisconsin-Madison, Madison, Estados Unidos.

**Correspondencia para** María E. Zapata: [mezapata@cesni.org.ar](mailto:mezapata@cesni.org.ar)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 27-11-2023

**Aceptado:** 5-3-2024



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



## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de conductas alimentarias saludables depende tanto de ofrecer alimentos saludables como también de cómo, cuándo, dónde y quién los ofrece.<sup>1</sup> Las prácticas de alimentación se refieren a comportamientos o estrategias que emplean los cuidadores y moldean los patrones de alimentación;<sup>2</sup> cuando estas son perceptivas, se centran en las necesidades de los menores, los estimulan a comer de forma autónoma y en respuesta a necesidades fisiológicas y de desarrollo, lo que puede fomentar la autorregulación alimentaria y apoyar el desarrollo cognitivo, emocional y social.<sup>3,4</sup>

Las recomendaciones alientan a minimizar las distracciones durante la comida y utilizar el momento para aprendizaje, hablándoles y manteniendo contacto visual.<sup>5</sup> Las Guías Alimentarias para la Población Infantil (GAPI) adicionalmente recomiendan prestar atención a la alimentación, alientan a que los niños/as toquen los alimentos y que no miren TV durante la comida.<sup>6</sup>

La alimentación de mala calidad es reconocida como uno de los mayores obstáculos para la supervivencia, el crecimiento saludable, el desarrollo, el aprendizaje, la prevención de enfermedades crónicas y malnutrición en todas sus formas. La alimentación es un derecho básico;<sup>7,8</sup> por ende, establecer hábitos alimentarios saludables en edades tempranas forma parte de una estrategia relevante para prevenir las situaciones antes mencionadas.<sup>8,9</sup> Este trabajo tiene por objetivo identificar patrones de comportamiento relacionados con la alimentación perceptiva en niños/as entre 6 y 23 meses de áreas urbanas de la Argentina en 2018-19.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

### Tipo de estudio y fuente de datos

Análisis secundario de datos de la 2.<sup>a</sup> Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2 (ENNyS 2) realizada en la Argentina entre 2018 y 2019 (disponible en <http://datos.salud.gob.ar/dataset/ennys2>). La encuesta tomó una muestra probabilística polietápica de localidades urbanas de  $\geq 5000$  habitantes. Para este análisis se utilizaron los datos del cuestionario de niño/a hasta 23 meses ( $n = 5763$ ) y del cuestionario sociodemográfico.<sup>10</sup>

## Variables

Para el análisis descriptivo, se utilizaron las variables del bloque de hábitos alimentarios y comensalidad, aplicado en niños/as de 6 a 23 meses. Para el análisis multivariado, las variables se categorizaron a dicotómicas considerando “siempre y casi siempre” (1) y “nunca y algunas veces” (0). Se incluyeron: 1) le hablan durante las comidas (Hbl); 2) usa pantallas durante la comida (Pnt); 3) le permiten agarrar la comida solo/a (Agr); 4) le sirven la comida en un plato aparte con su porción (Plt); 5) le permiten comer hasta que se muestra satisfecho/a (St); 6) le hacen algún tipo de juego para distraerlo/a y que coma más (Jg); y 7) uso de gaseosa, golosinas, juguetes u otros premios cuando consideran que comió bien (Prm). La frecuencia con que come acompañado/a se excluyó del análisis multivariado porque el porcentaje de afirmación superaba el 90 %. Las variables que representan percepciones y no conductas, como frecuencia que considera placentero el momento de la comida y percepción sobre la cantidad de comida que come, se incluyeron solamente para el análisis descriptivo.

Las variables sociodemográficas utilizadas fueron sexo y edad del niño/a (truncada), sexo y nivel educativo del/de la jefe/a de hogar, cobertura de salud, región de residencia, nivel de ingreso del hogar, individuo descendiente de pueblos nativos o indígena, y recepción de asistencia alimentaria en el hogar. La edad fue agrupada en 3 categorías: de 6 a 11 meses (E\_6), de 12 a 17 meses (E\_12) y de 18 a 23 meses (E\_18); para el resto de las variables, se consideró la categorización provista en la base de datos.<sup>10</sup>

## Análisis de datos

Se realizó un análisis de correspondencia múltiple (ACM). El ACM es una forma de resumir y visualizar datos categóricos, dado que, al agrupar las categorías de las diferentes variables que se encuentren próximas, permite caracterizar la muestra por diferentes conjuntos de categorías para definir patrones o tipologías de comportamiento, y relaciones entre las variables seleccionadas. El mejor modelo incluyó las variables: Hbl, Pnt, Agr, Plt, St, Jg. Se consideraron 2 variables secundarias o pasivas: la región y la edad del niño/a.

Se realizaron diferentes modelos estadísticos, seleccionando el de mayor inercia (dispersión), entendida como una generalización multidimensional de la varianza, respecto a un

punto cualquiera del espacio y ponderada, y mejor distribución de las variables. Se excluyó el sexo, dado que las categorías se agrupaban en el centro de la representación gráfica y también los datos perdidos y las respuestas “No sabe, no contesta”. El ACM se llevó a cabo por medio del método “*adjusted*”, que estima el porcentaje de inercia explicado por las principales dimensiones, como así también el nivel de contribución de las diferentes categorías. Las estimaciones se realizaron según las variables principales seleccionadas y, luego, se observaron los patrones adoptados al agregar las variables secundarias (región y edad). Se realizó posteriormente un análisis de *cluster* utilizando método particional (con algoritmo de k-medias) y jerárquicos, y se obtuvieron los correspondientes gráficos en dos dimensiones (*cusplot*) y dendograma. El análisis de datos

se llevó a cabo mediante el *software* R en su versión 4.2.2 de la R Foundation for Statistical Computing. Se utilizaron diferentes paquetes: *car*, *cluster*, *MASS* y *NbClust*. El nivel de significancia fue  $\alpha = 0,05$ .

### Consideraciones éticas

La ENNyS 2 fue autorizada por el Comité de Ética de la Dirección de Investigación para la Salud del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Todos los aspectos involucrados en el desarrollo de este proyecto se adhieron a las normativas vigentes.

### RESULTADOS

Se incluyeron 4379 niños/as de 6 a 23 meses; la *Tabla 1* resume las características de la muestra. Se destaca que más de la mitad de los/as jefes/as de hogar no ha completado el

**TABLA 1. Características de la muestra de niños/as 6 a 23 meses de la Argentina (Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19)**

	(n = 4397)
<b>Edad (meses), media (DE)</b>	14,3 (5,3)
<b>Grupos de edad (meses), %</b>	
6 a 11	36,9
12 a 17	32,6
18 a 23	30,5
<b>Niñas, %</b>	46,6
<b>Mujer jefa de hogar, %</b>	33,3
<b>Nivel educativo del/de la jefe/a de hogar, %</b>	
Hasta secundario incompleto (<12 años)	59,0
Secundario completo o más ( $\geq 12$ años)	39,7
<b>Cobertura de salud, %</b>	
Pública	57,2
Obra social o prepaga	42,5
Sin dato	0,3
<b>Región, %</b>	
Gran Buenos Aires (GBA)	34,9
Pampeana (Centro)	29,7
Noroeste (NOA)	12,5
Noreste (NEA)	9,2
Cuyo	6,9
Patagonia	6,8
<b>Quintil de ingresos del hogar por UC, %</b>	
Q1 (bajo)	28,4
Q2 (medio-bajo)	25,8
Q3 (medio)	17,9
Q4 (medio-alto)	15,3
Q5 (alto)	12,6
<b>Individuo descendiente de pueblos nativos o indígena, %</b>	2,0
<b>Recibe asistencia alimentaria, %</b>	33,8

Fuente: Elaboración propia según los datos de la segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS 2), Argentina 2018-19. n: número; DE: desviación estándar; UC: unidad consumidora.

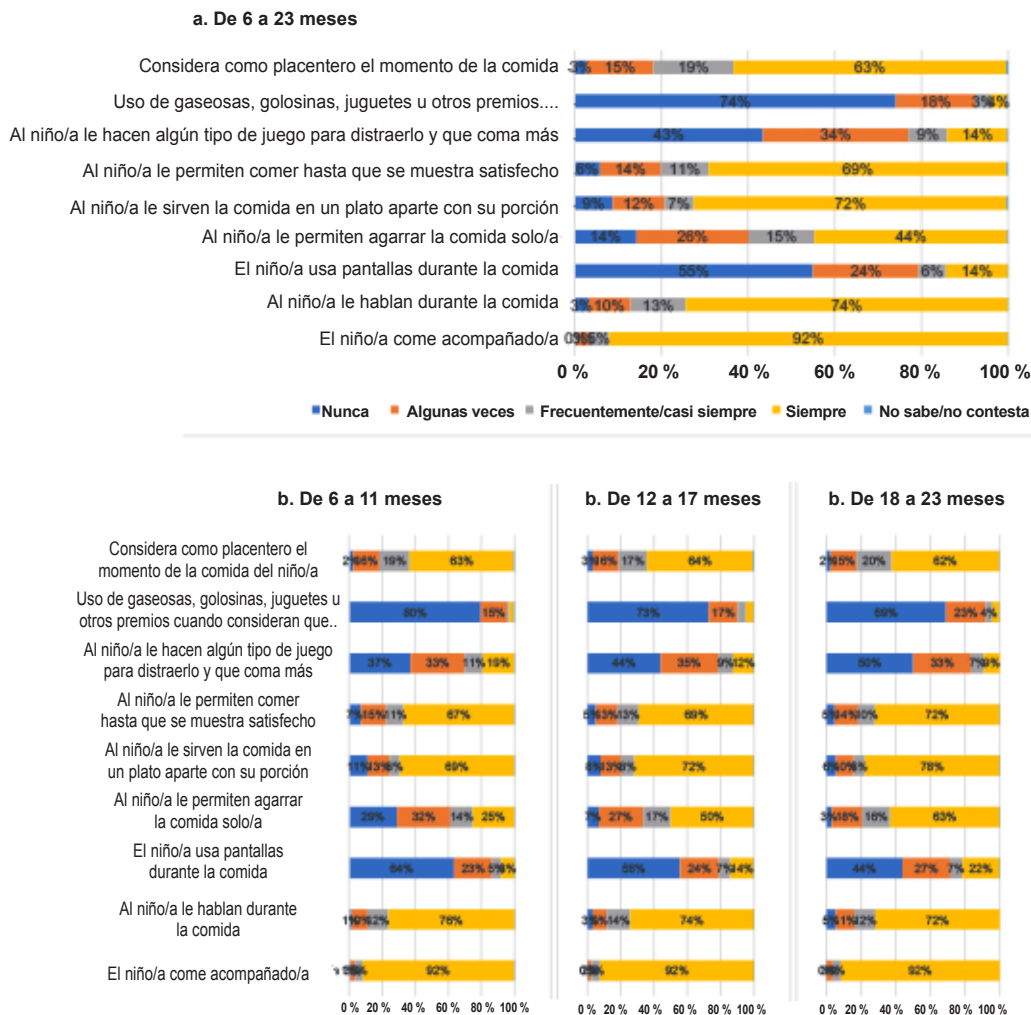
secundario (59 %); la cobertura pública de salud fue la opción más frecuente (57,2 %) y el 54 % de los niños/as viven en hogares con ingresos bajos o medios-bajos.

Dentro de las variables referidas a comensalidad, se observó que la mayoría comen siempre acompañados (92 %); a tres de cada cuatro siempre les hablan durante las comidas (74 %), mientras que uno de cada cinco (20 %) siempre o casi siempre mira pantallas durante la comida y la mitad (55 %) nunca las usa mientras come, con una mayor frecuencia de uso a medida que aumenta la edad (Figura 1).

Entre las variables relacionadas con la experimentación, se observó que al 60 % se le permite agarrar la comida con la mano, con un notable aumento a medida que crecen. En el grupo de 6 a 11 meses, solo a una cuarta parte siempre le permiten y, en el de 18 a 23 meses, a los dos tercios (Figura 1).

En cuanto a las variables referidas a regulación, siete de cada diez reciben siempre su comida en plato individual (con su porción) (72 %), situación que se acentúa a medida que aumenta la edad, y el 69 % de los niños/as come hasta que están satisfechos. Solo el

**FIGURA 1. Indicadores de alimentación perceptiva, total y por grupo de edad (%), Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19**



Fuente: Elaboración propia según datos de la segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS 2), Argentina 2018-19.

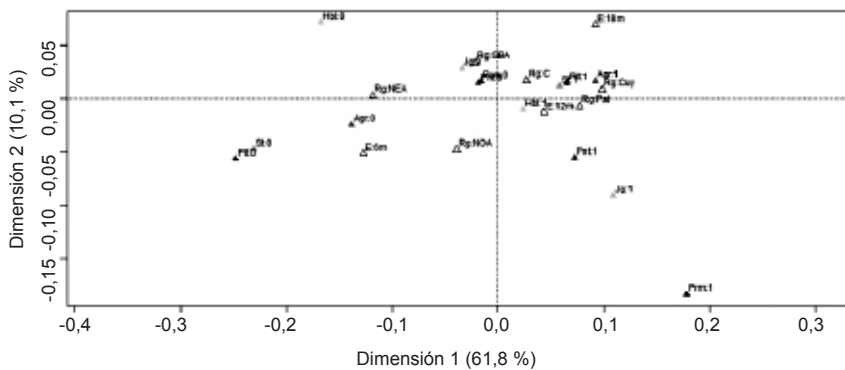
23 % manifiesta que frecuentemente o siempre distrae con juegos al niño/a para que coma más y una cuarta parte (25 %) utiliza recursos como premios cuando consideran que el niño/a comió bien. Con el aumento de la edad, el uso de juegos disminuye en tanto que el de premios crece. La mayoría de los adultos (81 %) manifiesta que el momento de la comida suele ser placentero frecuentemente o siempre (Figura 1).

En relación con la cantidad de comida que come el niño/a, alrededor de una tercera parte

considera que es inadecuado; el 14 % considera que es menos y el 15 %, que es más de lo que necesita.

En el ACM, se incluyeron 4319 observaciones (se excluyeron las respuestas “no sabe” o sin respuesta) y se encontraron los cinco grupos del gráfico de cuatro cuadrantes (Figura 2). El análisis de *clusters* confirmó esta distribución (Figura 3), donde se observan cómo las diferentes categorías de las distintas variables analizadas se agrupan, confirmando lo visualizado en

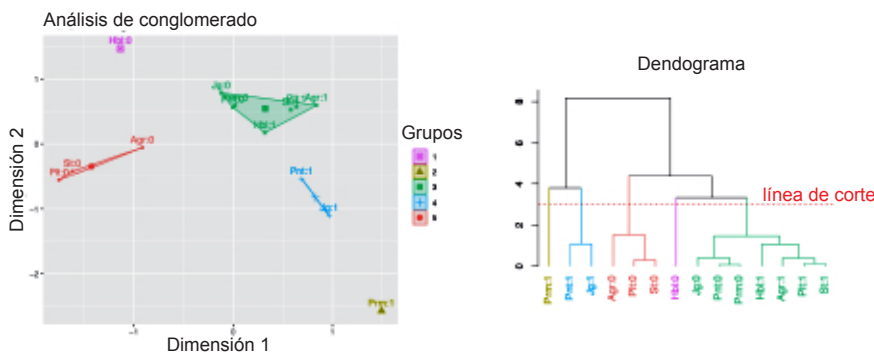
**FIGURA 2. Gráfico de cuatro cuadrantes sobre prácticas de alimentación perceptiva en niños entre 6 y 23 meses. Argentina, Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19**



Fuente: Elaboración propia según datos de la segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS 2), Argentina 2018-19.

Nota: Este tipo de gráficos incluye dos dimensiones y cuatro secciones en donde se distribuyen las categorías de las variables analizadas de una forma más o menos agrupada. 0 indica “No” y 1 indica “Sí”. Agr: permitir agarrar la comida solo/a, E: edad, Hbl: hablan con el niño/a durante las comidas, Jg: realizar algún tipo de juego para distraerlo y que coma más, Plt: tener su plato individual, Pnt: uso de gaseosa, golosinas, juguetes u otros premios cuando consideran que comió bien, Pnt: uso de pantallas durante la comida, St: permitir comer hasta que se muestra satisfecho/a, Rg: región. GBA: Gran Buenos Aires; NOA: Noroeste; NEA: Noreste; Cuy: Cuyo; Pat: Patagonia.

**FIGURA 3. Agrupamiento (cluster) y dendograma de variables en patrones de comportamiento, mediante k-medias (k = 5). Análisis de correspondencia múltiple a partir de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19**



Fuente: Elaboración propia según datos de la segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS 2), Argentina 2018-19.

Nota: Las unidades iniciales se van agrupando y formando grupos, hasta que al final del proceso todos los casos tratados están englobados en un mismo conglomerado. 0 indica “No” y 1 indica “Sí”. Agr: permitir agarrar la comida solo/a, E: edad, Hbl: hablan con el niño/a durante las comidas, Jg: realizar algún tipo de juego para distraerlo y que coma más, Plt: tener su plato individual, Pnt: uso de gaseosa, golosinas, juguetes u otros premios cuando consideran que comió bien, Pnt: uso de pantallas durante la comida, St: permitir comer hasta que se muestra satisfecho/a.

la *Figura 2*. La inercia explicada por las dos primeras dimensiones fue del 71,1 % ( $p = 0,013$ ); el 61,8 % ( $p = 0,008$ ) corresponde a la primera dimensión y el 10,1 %, a la segunda dimensión ( $p = 0,001$ ). El grupo 1 estuvo compuesto por no hablarle al niño/a mientras come y el grupo 2, por darle premio por comer bien; ambos se encontraron en los extremos de la gráfica, no se agruparon con otras categorías de las variables principales y secundarias. El grupo 3, localizado en el cuadrante superior derecho, agrupa a los niños/as a quienes se les permite agarrar la comida, comen con un plato individual, les hablan mientras comen, impresionan quedar satisfechos al terminar de comer, no usan pantalla mientras comen, no les hacen juegos para comer y no les daban premio por comer bien. Esto coincidió con niños/a mayores de 12 meses, y con las regiones del centro y sur del país (Cuyo, Pampeana, Gran Buenos Aires y Patagonia). El grupo 4, en el cuadrante inferior derecho, los niños/as que comen con pantalla y a los que les hacen juegos para comer. Por último, el grupo 5, el patrón del cuadrante inferior izquierdo, con los niños/as a quienes no se les permite agarrar la comida, no se les sirve en plato individual e impresionan no quedar satisfechos al terminar de comer; esto coincidió con las regiones Noroeste y Noreste, y con niños/as entre 6 y 11 meses (*Figura 2*).

## DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo evidencian prácticas de alimentación perceptiva que coinciden con patrones diferenciados. Se destaca que el comer acompañados es lo habitual para los niños/as de 6 a 23 meses, con cifras similares a las observadas en la ENNyS 1,<sup>11</sup> en tanto que hablarles durante la comida fue una conducta frecuente, pero con cifras menores a la observadas en 2005, que alcanzaba el 97 %. El uso de pantallas durante la comida fue inferior al 36 % de la ENNyS 1, que solo refería a uso de TV,<sup>11</sup> con una frecuencia en aumento conforme crecen. Con la expansión de los dispositivos digitales y la penetración del marketing en los contenidos digitales, resulta una cifra alentadora, pero que requiere esfuerzos para que continúe disminuyendo, dadas las recomendaciones y su influencia desde edades cada vez más tempranas.

La experimentación es importante en desarrollo, en tanto que la frecuencia de cuidadores que manifestaron permitir agarrar la comida fue inferior a la observada en la ENNyS 1

(78 %).<sup>11</sup> Respecto a las conductas que alientan a la regulación, se observó que la mayoría recibe su comida en un plato aparte y se les permite comer hasta que se muestran satisfechos.

Dentro de prácticas no perceptivas vinculadas a estrategias de alimentación egocéntricas de los cuidadores, se incluyen la coerción y el control psicológico, sin considerar las necesidades emocionales o psicológicas de los menores, como por ejemplo presionarlos para comer u ofrecer recompensas o premios por comer; estas prácticas han sido ampliamente estudiadas y se han asociado con obesidad infantil.<sup>5</sup> Se observó que a una quinta parte de los niños/as los distraen para que coman más; en tanto que la mayoría de los cuidadores manifiesta que no premia con alimentos de pobre calidad nutricional o juguetes cuando los niños/as comieron bien, práctica más frecuente al aumentar la edad. En el análisis de patrones, esta última conducta se asoció con el uso de pantallas, ambas consideradas prácticas no adecuadas o no recomendadas y relacionadas al mayor consumo de comida<sup>12</sup> y de baja calidad nutricional.<sup>13</sup> En la Argentina, el 13,6 % de los menores de 5 años tiene exceso de peso,<sup>10</sup> una situación ampliamente extendida en la región<sup>14</sup> que probablemente se explica por las múltiples causas subyacentes, vinculadas a los entornos, a la alta disponibilidad y accesibilidad a alimentos y bebidas con pobre calidad nutricional, junto con un sistema alimentario que no responde a las necesidades nutricionales de la niñez.<sup>15</sup>

La forma en que las madres, padres y cuidadores alimentan a sus hijos ha sido un tema importante tanto en los países de altos como de bajos ingresos para prevenir la malnutrición en todas sus formas.<sup>1,16</sup> Entonces, es importante contar con datos locales sobre esto, más allá de la calidad nutricional de la alimentación ofrecida a niños y niñas.

El análisis de las características de manera aislada, o bivariado, nos da una versión parcial y desarticulada. Es necesario tener en cuenta la confluencia de todas las características, tanto las que tienen que ver la conducta del adulto que ofrece la comida como otras más estructurales,<sup>17</sup> como la edad y región de residencia, para poder pensar estrategias preventivas de abordaje integral. En este contexto, la técnica de ACM da la posibilidad de evaluar la existencia de patrones o perfiles de comportamiento.<sup>18</sup> Se identificaron cinco patrones de alimentación perceptiva en niños/as de zonas urbanas de la Argentina. Se destacan, por un lado, un patrón relacionado

con prácticas acordes a las recomendaciones en los mayores de un año que habitan en el centro y sur, y, por otro, un patrón más alejado de las recomendaciones en menores de un año y del norte del país.

Por los cambios que implica, la alimentación complementaria es un desafío para toda la familia, porque requiere aprendizajes tanto para los niños/as, que están experimentando nuevos sabores, olores, texturas y situaciones, como para quienes alimentan, que deben acompañar en el recorrido, y suele ser un momento de tensión y frustración, reflejado como no placentero por una quinta parte de los cuidadores.

Estos hallazgos son relevantes para la necesaria actualización de las GAPI de 2006,<sup>6</sup> ya que sus recomendaciones deben ser revisadas ante nuevas evidencias. Aunque recientemente se elaboró una guía de práctica clínica sobre alimentación complementaria para los menores de 2 años,<sup>19</sup> esta no incluye aspectos relacionados con la alimentación perceptiva. Asimismo, es necesario que las políticas alimentarias consideren aspectos de alimentación y crianza perceptiva, más allá de los aspectos cuantitativos de la alimentación en la infancia, dada la amplia evidencia que documenta cómo los patrones de alimentación perceptiva moldean la comensalidad futura, disminuyen el riesgo de malnutrición en todas sus formas e impactan en las diferentes enfermedades crónicas que son responsables de más de dos tercios de las causas de enfermedad y muerte a nivel global.<sup>20</sup> Al respecto, hay que considerar que, en la Argentina, el 13,6 % de los niños/as menores de 5 años tiene exceso de peso y el 8 %, retraso de crecimiento,<sup>10</sup> situación que no ha mejorado desde la ENNyS 1.

Es necesario considerar como limitación que la muestra no es representativa de localidades urbanas pequeñas y de aglomerados rurales. Además, por ser un análisis de fuente secundaria, debió adaptarse a la disponibilidad de información sin posibilidad de agregar otras variables de interés, en tanto que el análisis de agrupamiento supone colapsar información y pérdida de la riqueza del dato original, en pos de buscar aquellas relacionadas y con mayor poder explicativo. El ACM tiene enfoque cualitativo, permite identificar grupos prioritarios, pero limita conocer las magnitudes y establecer asociaciones.

Se evidencian prácticas que se corresponden con patrones de alimentación perceptiva

diferenciados entre sí, asociados a diferentes etapas de los niños/a y según la región donde viven. Además, gran parte de los menores habitan en hogares con condiciones sociodemográficas adversas, situación que puede ser más profunda en las localidades rurales, y que afecta sus condiciones de vida y se relaciona con los patrones de alimentación. ■

## Agradecimiento

Las autoras agradecemos a Alicia Roviroso por la revisión crítica del manuscrito.

## REFERENCIAS

- Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet*. 2008;371(9608):243-60.
- Boots SB, Tiggemann M, Corsini N. That's enough now!": A prospective study of the effects of maternal control on children's snack intake. *Appetite*. 2018;126:1-7.
- Pérez-Escamilla R, Jimenez EY, Dewey KG. Responsive feeding recommendations: harmonizing integration into dietary guidelines for infants and young children. *Curr Dev Nutr*. 2021;5(6):nzab076.
- Pérez-Escamilla R, Segura-Pérez S. Can a pragmatic responsive feeding scale be developed and applied globally?. *Matern Child Nutr*. 2020;16(3):e13004.
- Wang J, Wei X, Chang YS, Hiyoshi A, et al. The relationships between caregivers' concern about child weight and their non-responsive feeding practices: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022;14(14):2885.
- Argentina. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Guías Alimentarias para la población infantil. Documento técnico metodológico. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2009.
- Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. Estado mundial de la infancia 2019. Niños, alimentos y nutrición: Crecer bien en un mundo en transformación. UNICEF; 2019.
- Hanson M, Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD. Developmental plasticity and developmental origins of non-communicable disease: theoretical considerations and epigenetic mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011;106(1):272-80.
- McPhie S, Skouteris H, Daniels L, Jansen E. Maternal correlates of maternal child feeding practices: a systematic review. *Matern Child Nutr*. 2014;10(1):18-43.
- Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. 2° Encuesta Nacional de Nutrición y Salud ENNyS2: Indicadores seleccionados de salud y nutrición población materno-infantil. 2019. [Consulta: 6 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-07/0000001785cnt-ennys-materno-infantil.pdf>
- Argentina. Ministerio de Salud. La alimentación de los niños menores de dos años. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud-ENNyS 2010. Buenos Aires, Ministerio de Salud: 2010. [Consulta: 6 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/la-alimentacion-de-los-ninos-menores-de-2-anos-en-la-argentina>
- Tabares-Tabares M, Moreno Aznar LA, Aguilera-Cervantes VG, León-Landa E, López-Espinoza A. Screen use during food consumption: Does it cause increased food intake? A systematic review. *Appetite*. 2022;171:105928.
- Jusiené R, Urbonas V, Laurinaitytė I, Rakickienė L, et

- al. Screen Use During Meals Among Young Children: Exploration of Associated Variables. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):688.
14. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. Crece la ola de sobrepeso en la niñez ¿Demasiado tarde para revertir la marea en América Latina y el Caribe? Reporte 2023. Ciudad de Panamá: UNICEF; 2023.
15. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. El sobrepeso en la niñez: Un llamado para la prevención en América Latina y el Caribe. Ciudad de Panamá: UNICEF; 2022.
16. World Health Organization. Global strategy for infant and young child feeding. Fifty-Fourth World Health Assembly. Geneva: WHO; 2001. [Consulta: 6 de marzo de 2024]. Disponible en: [https://apps.who.int/gb/archive/pdf\\_files/WHA54/ea54id4.pdf](https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA54/ea54id4.pdf)
17. Frohlich KL, Potvin L. Commentary: Structure or agency? The importance of both for addressing social inequalities in health. *Int J Epidemiol*. 2010;39(2):378-9.
18. De la Fuente Fernández S. Análisis Correspondencias Simples y Múltiples. Universidad Autónoma de Madrid, 2011. [Consulta: 6 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.fuenterrebollo.com/Economicas/ECONOMETRIA/REDUCIR-DIMENSION/CORRESPONDENCIAS/correspondencias.pdf>
19. Argentina. Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica sobre alimentación complementaria para los niños y niñas menores de 2 años. Buenos Aires, 2022. [Consulta: 6 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-de-practica-clinica-sobre-alimentacion-complementaria-para-los-ninos-y-ninas-menores>
20. Stewart CP, Iannotti L, Dewey KG, Michaelsen KF, Onyango AW. Contextualising complementary feeding in a broader framework for stunting prevention. *Matern Child Nutr*. 2013;9(Suppl 2):27-45.

# Responsive feeding patterns during early childhood in urban areas. Argentina, 2018–2019

María E. Zapata<sup>a</sup> , Agustina Marconi<sup>ja,b</sup> 

## ABSTRACT

**Introduction.** Dietary quality involves both the quantity and quality of food offered, the way and the setting in which it is offered, and the responses of the person offering it. The objective of this study was to identify behavioral patterns related to responsive feeding in children aged 6 to 23 months in urban areas from Argentina in 2018–2019.

**Population and methods.** Secondary analysis based on data from the second National Survey on Nutrition and Health of 2018–2019 conducted in a multistage probability sample from urban areas of 5000 inhabitants or more in Argentina. A descriptive analysis and a principal component analysis were performed to identify responsive feeding patterns in 4379 children aged 6 to 23 months.

**Results.** Five responsive feeding patterns were identified; the first 2 dimensions explained 71.1% of inertia ( $p = 0.013$ ). The pattern with a prevailing possibility of experimentation, autonomy, interaction, and the absence of screens, rewards and distractions was associated with children older than 12 months from the central and south regions (Cuyo, Pampa, Greater Buenos Aires, and Patagonia), whereas the pattern related to a lower autonomy, experimentation, and self-regulation corresponded to children aged 6 to 11 months from the Northwest and Northeast regions.

**Conclusion.** There is evidence of responsive feeding practices that correspond to distinguishable patterns, associated with different stages of life and with the region where the children live.

**Keywords:** complementary feeding; nutritional surveys; child; Argentina.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10290>.eng

**To cite:** Zapata ME, Marconi A. Responsive feeding patterns during early childhood in urban areas. Argentina, 2018–2019. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310290.

<sup>a</sup> Child Nutrition Study Center Dr. Alejandro O'Donnell (Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil Dr. Alejandro O'Donnell), City of Buenos Aires, Argentina; <sup>b</sup> University of Wisconsin-Madison, Madison, United States of America.

**Correspondence to** María E. Zapata: [mezapata@cesni.org.ar](mailto:mezapata@cesni.org.ar)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 11-27-2023

**Accepted:** 3-5-2024



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



## INTRODUCTION

The development of healthy eating behaviors depends as much on offering healthy foods as it does on how, when, where, and by whom they are offered.<sup>1</sup> Feeding practices refer to behaviors or strategies used by caregivers and which shape feeding patterns;<sup>2</sup> when these are responsive, they focus on children's needs, encourage them to eat autonomously and in response to physiological and developmental needs, which may promote eating self-regulation and support cognitive, emotional, and social development.<sup>3,4</sup>

The recommendations encourage minimizing distractions during mealtimes and using that time to learn by talking to them and maintaining eye contact.<sup>5</sup> The Dietary Guidelines for the Argentinean Children Population (Guías Alimentarias para la Población Infantil, GAPI) also recommend paying attention to food, encouraging children to touch food and not to watch TV during mealtime.<sup>6</sup>

A poor quality diet is recognized as one of the major barriers to survival, healthy growth, development, learning, prevention of chronic diseases, and malnutrition in all its forms. Food is a basic right;<sup>7,8</sup> therefore, establishing healthy eating habits at an early age is part of a relevant strategy to prevent the situations mentioned above.<sup>8,9</sup> The objective of this study was to identify behavioral patterns related to responsive feeding in children aged 6 to 23 months in urban areas from Argentina in 2018–2019.

## POPULATION AND METHODS

### Type of study and source of data

Secondary analysis based on data from the second National Survey on Nutrition and Health (Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2, ENNyS 2) conducted in Argentina between 2018 and 2019 (available at <http://datos.salud.gov.ar/dataset/ennys2>). The survey was based on a multistage probability sample of urban areas of  $\geq 5000$  inhabitants. This analysis used the data from the questionnaire administered to children up to 23 months old ( $n = 5763$ ) and the sociodemographic questionnaire.<sup>10</sup>

### Variables

The descriptive analysis used the eating habits and commensality block applied to children aged 6 to 23 months. For the multivariate analysis, the dichotomous variables “always and almost always” (1) and “never and sometimes” (0) were used. The following variables were included:

- 1) talking to the child during mealtime (Tlk);
- 2) using screens during mealtime (Scr);
- 3) allowing the child to grab food on their own (Grb);
- 4) serving the child's food in an individual plate with their portion (Plt);
- 5) allowing the child to eat until they are satisfied (St);
- 6) playing some kind of game to distract the child so that they eat more (Ply);
- and 7) using soft drinks, candies, toys or other rewards when they believe the child ate well (Rwd).

The frequency of eating with other people was excluded from the multivariate analysis because the percentage of affirmative answers exceeded 90%. Variables that represented perceptions and not behaviors, such as frequency of considering mealtime to be pleasant and perception of the amount of food consumed, were included only for descriptive analysis.

The sociodemographic variables were sex and age of the child (truncated), sex and level of education of the head of household, health coverage, region of residence, household income level, status as indigenous individual or descendant of indigenous peoples, and participation in a food assistance program for the household. Age was grouped into 3 categories: 6 to 11 months (E\_6), 12 to 17 months (E\_12), and 18 to 23 months (E\_18); for the remaining variables, the categorization provided in the database was considered.<sup>10</sup>

### Data analysis

A multiple correspondence analysis (MCA) was done. The MCA is a way of summarizing and visualizing categorical data, given that, by grouping the categories of the different variables that are close to each other, it allows the sample to be characterized by different sets of categories to define patterns or types of behavior and relationships among the selected variables. The best model included the following variables: Tlk, Scr, Grb, Plt, St, Ply. Two secondary or passive variables were considered: region and the child's age.

Different statistical models were used; the one with the greatest inertia (dispersion), understood as a multidimensional generalization of the variance, with respect to any point in space and weighted, and the best distribution of variables, was selected. Sex was excluded because the categories were grouped in the center of the chart, as well as missing data and “Does not know, does not answer” responses. The MCA was performed using the “adjusted” method, which estimates the

percentage of inertia explained by the primary dimensions, as well as the level of contribution of the different categories. Estimates were made according to the primary variables selected; then, the patterns adopted by adding the secondary variables (region and age) were observed. Subsequently, a cluster analysis was performed using partitioning (with k-means algorithm) and hierarchical methods, and the corresponding two-dimensional plots (clusplot) and dendrogram were obtained. The data analysis was done with the R software, version 4.2.2, by the R Foundation for Statistical Computing. Different packages were used: car, cluster, MASS, NbClust. The significance level was established at  $\alpha = 0.05$ .

### Ethical considerations

The ENNyS 2 was authorized by the Ethics Committee of the Department of Health

Research of the National Ministry of Health and Social Development. All aspects related to the development of this project were conducted in accordance with current standards.

### RESULTS

A total of 4379 children aged 6 to 23 months were included; *Table 1* summarizes the sample characteristics. It is worth noting that more than half of the heads of household had not completed secondary education (59%); public health coverage prevailed (57.2%), and 54% of children lived in low or middle-low income households.

In relation to the variables referring to commensality, it was observed that most participants always ate with other people (92%); 3 out of 4 were always spoken to during meals (74%), while 1 out of 5 (20%) always or almost

**TABLE 1. Characteristics of the sample of children aged 6 to 23 months from Argentina (National Survey on Nutrition and Health of 2018–2019)**

	(n = 4397)
<b>Age (months), mean (SD)</b>	14.3 (5.3)
<b>Age groups (months), %</b>	
6 to 11	36.9
12 to 17	32.6
18 to 23	30.5
<b>Girls, %</b>	46.6
<b>Female head of household, %</b>	33.3
<b>Level of education of head of household, %</b>	
Incomplete secondary education (< 12 years)	59.0
Complete secondary or higher education ( $\geq 12$ years)	39.7
<b>Health coverage, %</b>	
Public	57.2
Private company or labor union	42.5
No data	0.3
<b>Region, %</b>	
Greater Buenos Aires (GBA)	34.9
Pampa (Central region)	29.7
Northeast (NOA)	12.5
Northeast (NEA)	9.2
Cuyo	6.9
Patagonia	6.8
<b>Family income quintile per CU, %</b>	
Q1 (low)	28.4
Q2 (middle-low)	25.8
Q3 (middle)	17.9
Q4 (middle-high)	15.3
Q5 (high)	12.6
<b>Status as indigenous individual or descendant of indigenous peoples, %</b>	2.0
<b>Receiving food assistance, %</b>	33.8

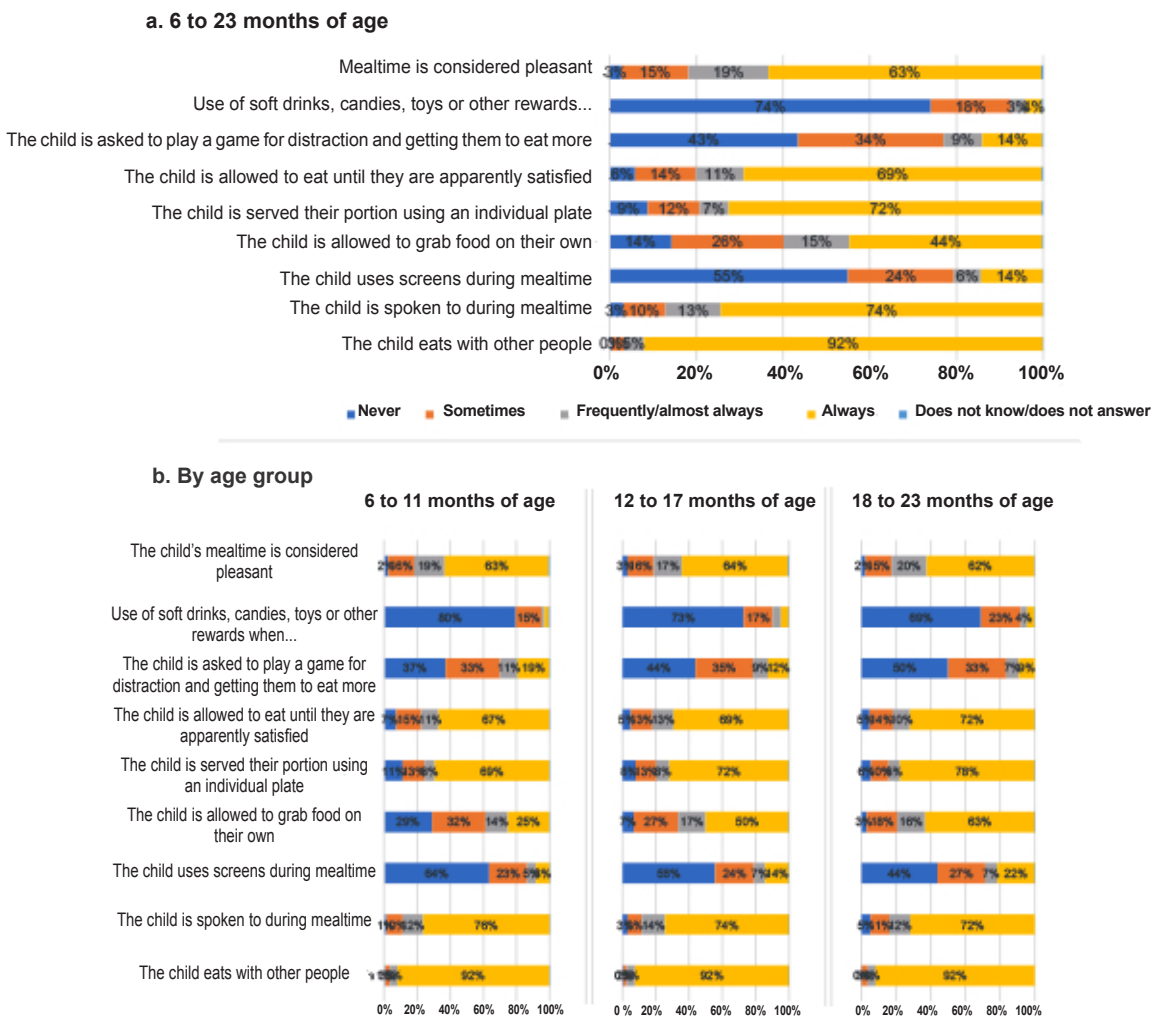
Source: Developed by the authors based on data from the Second National Survey on Nutrition and Health (ENNyS 2), Argentina 2018–2019. n: number; SD: standard deviation; CU: consumer unit.

always looked at screens during meals and half of participants (55%) never used screens during mealtime, with a higher frequency of use as age increased (Figure 1).

Among the variables related to experimentation, it was observed that 60% of participants were allowed to grab food with their hands, with a notable increase as they got older. Such experimentation was always allowed only in a quarter of the children from the 6- to 11-month-old group, while two thirds of the children in the 18- to 23-month-old group were always allowed to do so (Figure 1).

As for the variables referring to self-regulation, 7 out of 10 children always had their meals served on individual plates (their portion) (72%); this became more pronounced as age increased; 69% of children ate until they were satisfied. Only 23% of caregivers stated that they frequently or always distracted their child with games to make them eat more, while a quarter (25%) used resources, such as rewards, when they considered that their child had eaten well. With increasing age, the use of games decreased while the use of rewards increased. Most adults (81%) said that mealtimes were often or always pleasant (Figure 1).

**FIGURE 1. Indicators of responsive feeding, total and by age group (%), National Survey on Nutrition and Health of 2018–2019**



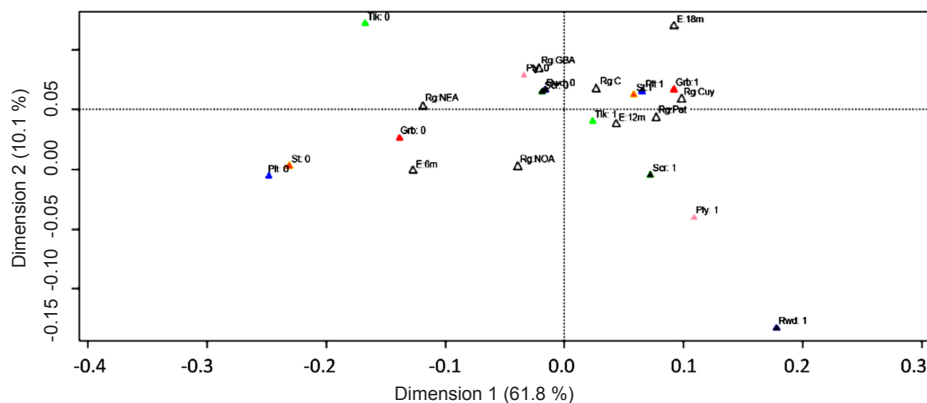
Source: Developed by the authors based on data from the Second National Survey on Nutrition and Health (ENNyS 2), Argentina 2018–2019.

In relation to the amount of food the child ate, about one third considered that it was inadequate; 14% considered that it was less than what they needed; and 15%, that it was more than what they needed.

The MCA included 4319 observations (excluding “does not know/does not answer” responses) and found the 5 groups of the 4-quadrant chart (Figure 2). The cluster analysis confirmed such distribution (Figure 3), showing how the different categories of the different variables

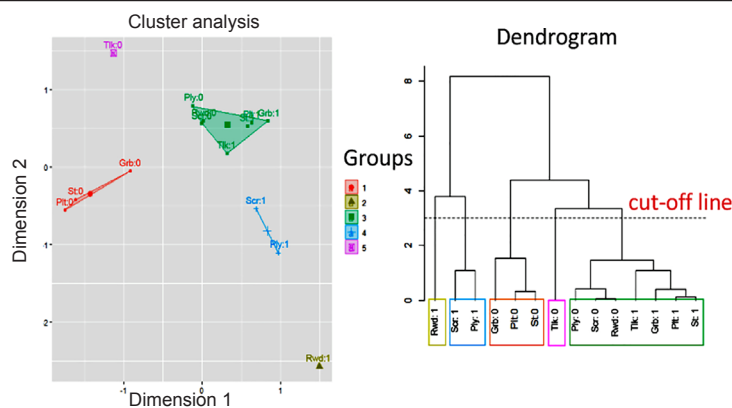
analyzed are grouped together, confirming the observations shown in Figure 2. The inertia explained by the first 2 dimensions was 71.1% ( $p = 0.013$ ); 61.8% ( $p = 0.008$ ) corresponded to the first dimension and 10.1%, to the second one ( $p = 0.001$ ). Group 1 included not talking to the child during mealtime and group 2 included giving the child a reward for eating well; both were at the extremes of the chart, not grouped with other categories of the primary and secondary variables. Group 3, located in the upper right quadrant,

**FIGURE 2. Four-quadrant chart for responsive feeding practices in children aged 6 to 23 months. Argentina, National Survey on Nutrition and Health of 2018–2019**



Source: Developed by the authors based on data from the Second National Survey on Nutrition and Health (ENNyS 2), Argentina 2018–2019. Note: This type of chart includes 2 dimensions and 4 sections where the categories of the variables analyzed are distributed in a more or less clustered form. 0 means “No” and 1, “Yes.” Grb: allowing the child to grab food on their own, A: age, Tlk: talking to the child during mealtime, Ply: playing some kind of game to distract the child so that they eat more, Plt: having an individual plate, Rwd: use of soft drinks, candies, toys or other rewards when they believe the child ate well, Scr: using screens during mealtime, St: allowing the child to eat until they are satisfied, Rg: region. GBA: Greater Buenos Aires Area, NOA: Northwest region; NEA: Northeast region; Cuy: Cuyo; Pat: Patagonia.

**FIGURE 3. Cluster and dendrogram of variables for behavioral patterns using k-means (k = 5). Multiple correspondence analysis based on the National Survey on Nutrition and Health of 2018–2019**



Source: Developed by the authors based on data from the Second National Survey on Nutrition and Health (ENNyS 2), Argentina 2018–2019. Note: The initial units are grouped and clustered until, at the end of the process, all the cases treated are included in the same cluster. 0 means “No” and 1, “Yes.” Grb: allowing the child to grab food on their own, A: age, Tlk: talking to the child during mealtime, Ply: playing some kind of game to distract the child so that they eat more, Plt: having an individual plate, Rwd: use of soft drinks, candies, toys or other rewards when they believe the child ate well, Scr: using screens during mealtime, St: allowing the child to eat until they are satisfied.

groups together children who are allowed to grab their food, eat using an individual plate, are spoken to during mealtime, are apparently satisfied when they finish eating, do not use screens during mealtime, are not asked to play games during mealtime, and are not given rewards for eating well. This was consistent across children older than 12 months and from the central and south regions of Argentina (Cuyo, Pampa, Greater Buenos Aires, and Patagonia). Group 4, in the lower right quadrant, includes children who eat while using a screen and those who play games to eat. Finally, group 5, the pattern in the lower left quadrant, corresponds to children who are not allowed to grab food, are not served on individual plates, and are apparently not satisfied when they finish eating; this was consistent across children from the Northwest and Northeast regions and between 6 and 11 months of age (*Figure 2*).

## DISCUSSION

The results of this study show responsive feeding practices that are consistent with differentiated patterns. It should be noted that eating with other people is routine for children aged 6 to 23 months, with figures similar to those observed in the ENNyS 1,<sup>11</sup> while talking to them during mealtime was a frequent behavior, but with lower figures than those observed in 2005, which had reached 97%. The use of screens during mealtime was lower than the 36% observed of the ENNyS 1, which only referred to TV use,<sup>11</sup> with an increasing frequency as they get older. With the extensive use of digital devices and the penetration of digital content marketing, the percentage observed in this study was encouraging; however, it requires efforts to continue its reduction, given the recommendations and their influence from an increasingly younger age.

Experimentation is important in development; however, the frequency of caregivers who mentioned allowing the child to grab their food was lower than that observed in the ENNyS 1 (78%).<sup>11</sup> Regarding behaviors that encourage self-regulation, it was observed that most children were served their food on an individual plate and were allowed to eat until they were satisfied.

Non-responsive practices linked to self-centered feeding strategies by caregivers include coercion and psychological control, without considering the emotional or psychological needs of children, such as pressuring them to eat or offering rewards or prizes for eating; these practices have been widely studied and

have been associated with childhood obesity.<sup>5</sup> It was observed that one fifth of the children were distracted so that they would eat more, while most of the caregivers stated that they did not reward them with food of poor nutritional quality or toys when the children ate well, a practice that becomes more frequent with increasing age. According to the pattern analysis, the latter behavior was associated with the use of screens, both considered inappropriate or inadvisable practices that are related to greater food consumption<sup>12</sup> and low nutritional quality.<sup>13</sup> In Argentina, 13.6% of children under 5 years of age are overweight.<sup>10</sup> This is a widespread situation in the region,<sup>14</sup> which is probably explained by multiple underlying causes, linked to settings, high availability of and accessibility to food and beverages of poor nutritional quality, together with a food system that does not respond to the nutritional needs of children.<sup>15</sup>

The way parents and caregivers feed their children has been an important issue in both high- and low-income countries to prevent malnutrition in all its forms.<sup>1,16</sup> Therefore, it is important to have local data on this issue, beyond the nutritional quality of the food offered to children.

The analysis of the characteristics in isolation, or a bivariate analysis, gives us a partial and unorganized version. It is necessary to take into account the convergence of all the characteristics, both those related to the behavior of the adult caregiver offering the food and other, more structural, characteristics,<sup>17</sup> such as age and region of residence, in order to think of preventive strategies for a comprehensive approach. In this context, the MCA technique allows to assess the existence of behavioral patterns or profiles.<sup>18</sup> Five responsive feeding patterns were identified in children from urban areas of Argentina. On the one hand, there is a pattern related to practices that follow the recommendations in children older than 1 year living in the central and south regions, but, on the other hand, we noticed a pattern that departs from the recommendations in children younger than 1 year living in the north of the country.

Given the changes involved, complementary feeding is a challenge for the whole family because it requires learning both for the children, who are experiencing new tastes, smells, textures, and situations, and for their caregivers, who must accompany them along the way, and it is often a time of tension and frustration, considered not pleasant by one fifth of the caregivers.

These findings are relevant for the necessary update of the GAPI of 2006,<sup>6</sup> as their recommendations should be revised in the light of new evidence. Although a clinical practice guideline on complementary feeding for infants under 2 years of age was recently developed,<sup>19</sup> it does not include aspects related to responsive feeding. It is also necessary for dietary policies to consider aspects of responsive feeding and rearing, beyond the quantitative aspects of feeding during childhood, given the wide evidence documenting how responsive feeding patterns shape future commensality, decrease the risk for malnutrition in all its forms, and have an impact on the various chronic diseases that are responsible for more than two thirds of the causes of disease and death globally.<sup>20</sup> In this regard, it should be noted that, in Argentina, 13.6% of children younger than 5 years are overweight and 8% are stunted,<sup>10</sup> a situation that has not improved since the conduct of the ENNyS 1.

It is necessary to consider that a limitation of this study was that the sample was not representative of small urban and rural areas. In addition, being an analysis of secondary sources, it had to be adapted to the availability of information without the possibility of adding other outcome measures, while the cluster analysis involves collapsing information and losing the richness of the original data in order to search for related outcome measures with greater explanatory power. The MCA has a qualitative approach, allows for the identification of priority groups, but limits the knowledge of magnitudes and the establishment of associations.

There is evidence of responsive feeding practices that correspond to distinguishable patterns, associated with different stages of children's lives and depending on the region where they live. In addition, a large number of children live in households with adverse socio-demographic conditions, a situation that may be more serious in rural areas, affecting their living conditions and related to dietary patterns. ■

## Acknowledgments

The authors would like to thank Alicia Roviroso for her critical review of the manuscript.

## REFERENCES

- Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet*. 2008;371(9608):243-60.
- Boots SB, Tiggemann M, Corsini N. "That's enough now!": A prospective study of the effects of maternal control on children's snack intake. *Appetite*. 2018;126:1-7.
- Pérez-Escamilla R, Jimenez EY, Dewey KG. Responsive feeding recommendations: harmonizing integration into dietary guidelines for infants and young children. *Curr Dev Nutr*. 2021;5(6):nzab076.
- Pérez-Escamilla R, Segura-Pérez S. Can a pragmatic responsive feeding scale be developed and applied globally?. *Matern Child Nutr*. 2020;16(3):e13004.
- Wang J, Wei X, Chang YS, Hiyoshi A, et al. The relationships between caregivers' concern about child weight and their non-responsive feeding practices: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022;14(14):2885.
- Argentina. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Guías Alimentarias para la población infantil. Documento técnico metodológico. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2009.
- Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. Estado mundial de la infancia 2019. Niños, alimentos y nutrición: Crecer bien en un mundo en transformación. UNICEF; 2019.
- Hanson M, Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD. Developmental plasticity and developmental origins of non-communicable disease: theoretical considerations and epigenetic mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011;106(1):272-80.
- McPhie S, Skouteris H, Daniels L, Jansen E. Maternal correlates of maternal child feeding practices: a systematic review. *Matern Child Nutr*. 2014;10(1):18-43.
- Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. 2° Encuesta Nacional de Nutrición y Salud ENNyS2: Indicadores seleccionados de salud y nutrición población materno-infantil. 2019. [Accessed on: March 6<sup>th</sup>, 2024]. Available at: <https://bancos.salud.gov.ar/sites/default/files/2020-07/0000001785cnt-ennys-materno-infantil.pdf>
- Argentina. Ministerio de Salud. La alimentación de los niños menores de dos años. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud -ENNyS 2010. Buenos Aires, Ministerio de Salud: 2010. [Accessed on: March 6<sup>th</sup>, 2024]. Available at: <https://bancos.salud.gov.ar/recurso/la-alimentacion-de-los-ninos-menores-de-2-anos-en-la-argentina>
- Tabares-Tabares M, Moreno Aznar LA, Aguilera-Cervantes VG, León-Landa E, López-Espinoza A. Screen use during food consumption: Does it cause increased food intake? A systematic review. *Appetite*. 2022;171:105928.
- Jusiené R, Urbonas V, Laurinaitytė I, Rakickienė L, et al. Screen Use During Meals Among Young Children: Exploration of Associated Variables. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):688.
- Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. Crece la ola de sobrepeso en la niñez ¿Demasiado tarde para revertir la marea en América Latina y el Caribe? Reporte 2023. Ciudad de Panamá: UNICEF; 2023.
- Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. El sobrepeso en la niñez: Un llamado para la prevención en América Latina y el Caribe. Ciudad de Panamá: UNICEF; 2022.
- World Health Organization. Global strategy for infant and young child feeding. Fifty-Fourth World Health Assembly. Geneva: WHO; 2001. [Accessed on: March 6<sup>th</sup>, 2024]. Available at: [https://apps.who.int/gb/archive/pdf\\_files/WHA54/ea54id4.pdf](https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA54/ea54id4.pdf)
- Frohlich KL, Potvin L. Commentary: Structure or agency? The importance of both for addressing social inequalities in health. *Int J Epidemiol*. 2010;39(2):378-9.
- De la Fuente Fernández S. Análisis Correspondencias Simples y Múltiples. Universidad Autónoma de Madrid, 2011. [Accessed on: March 6<sup>th</sup>, 2024]. Available at: <https://www.fuenterrebollo.com/Economicas/ECONOMETRIA/>

19. Argentina. Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica sobre alimentación complementaria para los niños y niñas menores de 2 años. Buenos Aires, 2022. [Accessed on: March 6<sup>th</sup>, 2024]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-de-practica-clinica-sobre-alimentacion-complementaria-para-los-ninos-y-ninas-menores>
20. Stewart CP, Iannotti L, Dewey KG, Michaelsen KF, Onyango AW. Contextualising complementary feeding in a broader framework for stunting prevention. *Matern Child Nutr.* 2013;9(Suppl 2):27-45.

# Referencias argentinas de perímetro cefálico desde el nacimiento hasta los 19 años

Mariana del Pino<sup>a</sup>, Sofia Chiaramonte<sup>a</sup>, Alicia B. Orden<sup>b</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** El perímetro cefálico (PC) es un indicador del crecimiento cerebral y es necesario contar con referencias de crecimiento que permitan determinar variaciones normales o patológicas.

**Objetivos.** Presentar las primeras referencias argentinas de perímetro cefálico entre el nacimiento y los 19 años, y compararlas con las referencias de Nellhaus, utilizadas en nuestro país hasta la actualidad.

**Población y métodos.** Para la construcción de estas referencias, se combinaron datos de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018 y estudios transversales realizados entre 2004 y 2007 en las provincias de Buenos Aires y La Pampa, que incluyeron 8326 niños, niñas y adolescentes sanos. Las curvas de crecimiento fueron ajustadas con el método LMS. Para evaluar la magnitud de las diferencias entre estas referencias y las de Nellhaus, a diferentes edades, se graficaron los centilos 2, 50 y 98.

**Resultados.** El PC mostró un incremento de tamaño variable con la edad, de mayor magnitud en los primeros años de vida, y un ligero incremento en la pubertad. Los valores del centilo 98 de las referencias argentinas fueron mayores que los de Nellhaus en todas las edades. Los valores del centilo 2 de la referencia nacional fueron menores que los de Nellhaus durante los primeros 2 años de vida, similares entre los 3 y 7 años, y mayores a partir de esta edad.

**Conclusiones.** Las curvas argentinas describen adecuadamente el patrón de crecimiento del PC. Las diferencias halladas con la referencia de Nellhaus pueden atribuirse a cambios seculares.

**Palabras clave:** cabeza; cefalometría; gráficos de crecimiento; estándares de referencias.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10296>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10296.eng>

**Cómo citar:** del Pino M, Chiaramonte S, Orden AB. Referencias argentinas de perímetro cefálico desde el nacimiento hasta los 19 años. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310296.

<sup>a</sup> Servicio de Crecimiento y Desarrollo, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>b</sup> Fundación Centro de Salud e Investigaciones Médicas (CESIM), Santa Rosa, Argentina. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Mariana del Pino:** [mdelpino@garrahan.gov.ar](mailto:mdelpino@garrahan.gov.ar)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 1-12-2023

**Aceptado:** 13-3-2024



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



## INTRODUCCIÓN

Las referencias de crecimiento son ampliamente usadas en la práctica clínica pediátrica para evaluar mediciones antropométricas que varían con la edad, y son usualmente construidas para representar el crecimiento de una población.<sup>1</sup> El uso de una referencia universal para evaluar el crecimiento durante la niñez se basa en la idea de que las mayores variaciones interpoblacionales del crecimiento ocurren por efecto ambiental.<sup>2</sup> Esta idea sustentó la creación del estándar de crecimiento publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2006.<sup>3</sup> Los patrones de crecimiento de la OMS para niños de 0 a 59 meses son el resultado de un estudio multicéntrico internacional (MGRS) realizado entre 1997 y 2003 en seis países (Brasil, Ghana, India, Noruega, Omán y EE. UU.). Este estudio abarcó a niños sanos amamantados exclusiva o predominantemente, que crecieron en condiciones socioeconómicas óptimas.<sup>3,4</sup> Desde su publicación, las normas de crecimiento infantil de la OMS para niños de 0 a 5 años se adaptaron y se utilizaron en más de cien países.<sup>5</sup> En nuestro país, el Ministerio de Salud y la Sociedad Argentina de Pediatría adoptaron, en el año 2007 (resolución 1376), las nuevas curvas de crecimiento de la OMS destinadas al seguimiento y la atención de los niños y niñas en los primeros 5 años de vida<sup>3</sup> con su posterior incorporación en la Guía para la Evaluación del Crecimiento.<sup>6</sup>

Argentina cuenta con referencias nacionales de peso y estatura para la edad,<sup>7</sup> cuya vigencia fue validada en niños y adolescentes.<sup>8,9</sup> En 2009, estas referencias fueron ajustadas por el método LMS, incorporando las bases de datos de peso y longitud corporal de 0 a 2 años del estándar de la OMS,<sup>10</sup> que se utilizan para la evaluación auxológica hasta los 18 años de edad. No obstante, nuestro país no cuenta con referencias propias para la evaluación del perímetro cefálico (PC) según la edad, por lo cual la Sociedad Argentina de Pediatría recomendó el uso de la referencia de Nellhaus,<sup>11</sup> que ha sido aplicada hasta la actualidad para la evaluación del crecimiento cefálico de niños y niñas nacidos de término, durante la infancia y la adolescencia. Esta referencia contiene centiles de PC desde el nacimiento hasta los 18 años, calculados a partir de datos publicados en la literatura desde 1948.

Algunos estudios han demostrado cambios seculares en la circunferencia cefálica,<sup>12,13</sup> de manera que el uso de referencias construidas con datos recolectados hace más de 50 años puede

conducir a diagnósticos erróneos, derivaciones innecesarias y estudios invasivos debido al sobrediagnóstico de macrocefalia, mientras algunos niños con verdadera microcefalia podrían no ser detectados.<sup>14-16</sup>

En el presente estudio, se calcularon los centiles de PC de niños, niñas y adolescentes argentinos de 0 a 19 años, y se compararon con las referencias de Nellhaus.<sup>11</sup>

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Los centiles de PC para la edad se estimaron, con un diseño retrospectivo, descriptivo y observacional, a partir de datos procedentes de (a) una muestra transversal de 4022 niños y niñas sanos de 0,01 a 2,00 años de edad decimal evaluados en la segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud;<sup>17</sup> (b) una muestra transversal de 624 varones y mujeres sanos de 2 a 14 años de edad, evaluados en escuelas públicas y privadas de la ciudad de La Plata y Gran La Plata (Buenos Aires) durante el año 2005; (c) una muestra transversal de 3680 varones y mujeres de 3 a 19 años de edad, concurrentes a escuelas públicas y privadas de la ciudad de Santa Rosa (La Pampa), durante el período 2004-2007. Datos del PC de las muestras b y c fueron previamente utilizados para la construcción de las referencias argentinas del índice PC/estatura.<sup>18</sup> Se excluyeron niños y niñas con antecedentes de prematuridad (edad gestacional <37 semanas), nacidos con bajo peso para la edad gestacional según estándares de Intergrowth,<sup>19</sup> niños con diagnóstico de desnutrición/delgadez según indicadores antropométricos o por antecedentes de diagnóstico previo de desnutrición, antecedentes de embarazo múltiple, desconocimiento de edad gestacional y/o peso de nacimiento, y por antecedentes de hábito tabáquico de la madre durante el embarazo.

La medición del PC se realizó en forma estandarizada en cada una de las muestras según las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría.<sup>6</sup>

## Análisis y procesamiento de datos

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

Los centiles de PC para la edad fueron estimados por el método LMS. Este método permite ajustar la asimetría utilizando la

transformación Box-Cox (L), que normaliza la distribución de los datos a cada edad,<sup>20,21</sup> teniendo en cuenta la mediana (M) y el coeficiente de variación de la distribución (S). El modelo LMS propuesto tiene como propiedad que, al ser ajustado con datos, los valores estimados de L, M y S cambiarán suavemente con la abscisa t (edad), de manera que puedan ser representativos de la población con curvas suavizadas graficadas en función de la ordenada y (PC). A cada edad, la distribución del PC se resume en tres coeficientes: L, M y S. L indica la asimetría; M, la mediana; y S, el coeficiente de variación para cada edad y sexo. Estos parámetros se calcularon de acuerdo con el procedimiento de la máxima verosimilitud penalizada (*maximum penalized likelihood*).<sup>21,22</sup> El cálculo de los centilos se realizó con la siguiente fórmula:<sup>20,22</sup>

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

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

t es la edad en años

L(t): asimetría, M(t): mediana, S(t): coeficiente de variación y  $C_{100\alpha(t)}$  indican los correspondientes valores de cada curva a la edad t. El valor de L(t) estimado en todos los casos fue 1.

La normalidad de los residuos se evaluó mediante los test Q-Q plot y se aplicó el test Q para evaluar la bondad de ajuste.<sup>22,23</sup> Para el procesamiento estadístico, se utilizó el programa *LMSChartMakerPro*.<sup>24</sup>

Para evaluar la magnitud de las diferencias entre las referencias argentinas y las de Nellhaus<sup>11</sup> a diferentes edades, se graficaron los centilos 2, 50 y 98 de ambas referencias.

El proyecto de investigación de este estudio (n.º 1568) fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Garrahan (21/11/2023).

## RESULTADOS

La muestra final incluyó 4269 varones y 4057 mujeres. La *Tabla 1* muestra la composición muestral según sexo y grupo etario. Las *Tablas 2* y *3* muestran los valores L, M y S junto con los centilos 3 y 97 para ambos sexos. Las *Tablas suplementarias 1* y *2* muestran los valores numéricos de los centilos 2, 3, 10, 25, 50, 75, 90, 97 y 98 para ambos sexos.

El grado de ajuste de la curva de referencia es expresado en términos de “equivalentes de grados de libertad” (edf). En varones, los parámetros de la curva ajustada fueron L0 (1); M 8,3; S 3,1 R edf. En mujeres, fueron L0 (1); M 8,3; S 3,1 R edf. La distribución fue normal en cada edad. En la *Figura suplementaria 1*, se muestran los gráficos del test Q para varones y mujeres, donde se observa que L, M y S se encuentran dentro del rango +/- 2, lo cual indica un buen ajuste del modelo seleccionado.

Las *Figuras 1* y *2* ilustran las curvas de referencia del PC de 0 a 19 años en varones y mujeres respectivamente, en el formato de 7 centilos (3, 10, 25, 50, 75, 90 y 97). En los varones, al cuarto día de vida, el PC alcanza un 64 % de su tamaño adulto. Durante el primer año de vida, alcanza el 81 % del tamaño adulto y a los 5 años, el 90 %. Desde esta edad hasta la pubertad, crece un 5 % más y se completa luego de los 18 años. En las mujeres, estos valores son el 65 % al cuarto día de vida, y el tamaño alcanzado expresado como porcentaje del tamaño adulto es del 82 % al año y el 91 % a los 5 años. Al igual que en los varones, aumenta un 5 % entre los 5 años y la pubertad, y alcanza el 100 % a los 17 años.

En las *Figuras suplementarias 2 a y b*, se muestran los datos crudos sobre centilos ajustados por el método LMS de varones y mujeres.

Las *Figuras suplementarias 3 a y b* muestran los centilos argentinos 2, 50 y 98 y los correspondientes a las referencias de Nellhaus.

**TABLA 1. Composición de la muestra por sexo y grupo de edad**

Edad, años	Varones	Mujeres	Total
0,01 a 1,99	2085	1937	4022
2,00 a 5,99	266	228	494
6,00 a 9,99	783	700	1483
10,00 a 14,99	1028	1080	2108
15,00 a 19,00	107	112	219
Total	4269	4057	8326

**TABLA 2. Centilos 3 y 97 y valores L, M (centilo 50) y S correspondientes al perímetro cefálico de varones de 0 a 19 años**

Edad	L	M (centilo 50)	S	3	97
0,01	1	36,73	0,047	33,49	39,97
0,5	1	43,82	0,042	40,39	47,24
1	1	46,82	0,037	43,60	50,05
2	1	48,95	0,031	46,13	51,77
3	1	50,59	0,028	47,88	53,29
4	1	51,43	0,028	48,75	54,11
5	1	51,84	0,027	49,17	54,51
6	1	52,19	0,027	49,52	54,85
7	1	52,62	0,027	49,95	55,28
8	1	53,05	0,027	50,39	55,72
9	1	53,46	0,026	50,80	56,12
10	1	53,88	0,026	51,22	56,54
11	1	54,27	0,026	51,61	56,94
12	1	54,68	0,026	52,01	57,35
13	1	55,18	0,026	52,51	57,86
14	1	55,76	0,026	53,07	58,44
15	1	56,29	0,025	53,60	58,98
16	1	56,72	0,025	54,02	59,41
17	1	57,09	0,025	54,39	59,78
18	1	57,44	0,025	54,74	60,14
19	1	57,79	0,025	55,08	60,49

L: asimetría; M: mediana; S: coeficiente de variación.

**TABLA 3. Centilos 3 y 97 y valores L, M (centilo 50) y S correspondientes al perímetro cefálico de mujeres de 0 a 19 años**

Edad	L	M (centilo 50)	S	3	97
0,01	1	35,97	0,049	32,63	39,31
0,5	1	42,54	0,044	39,00	46,09
1	1	45,87	0,040	42,45	49,29
2	1	47,93	0,034	44,91	50,96
3	1	49,40	0,031	46,54	52,26
4	1	50,36	0,030	47,55	53,17
5	1	50,83	0,029	48,03	53,62
6	1	51,19	0,029	48,41	53,97
7	1	51,63	0,028	48,86	54,39
8	1	52,11	0,028	49,36	54,86
9	1	52,61	0,028	49,88	55,34
10	1	53,11	0,027	50,40	55,82
11	1	53,63	0,027	50,94	56,32
12	1	54,21	0,026	51,54	56,88
13	1	54,70	0,026	52,05	57,35
14	1	54,98	0,026	52,34	57,62
15	1	55,16	0,025	52,53	57,80
16	1	55,28	0,025	52,65	57,91
17	1	55,37	0,025	52,75	58,00
18	1	55,49	0,025	52,87	58,11
19	1	55,61	0,025	53,00	58,22

L: asimetría; M: mediana; S: coeficiente de variación.

En ambos sexos, los valores del centilo 98 de las referencias argentinas fueron mayores que los de Nellhaus<sup>11</sup> en todas las edades. En lo

que respecta al centilo 2, los valores de las referencias argentinas fueron menores hasta los 2 años, similares entre los 3 y 7 años, y, a partir

FIGURA 1. Curvas de referencia del perímetro cefálico de 0 a 19 años en varones

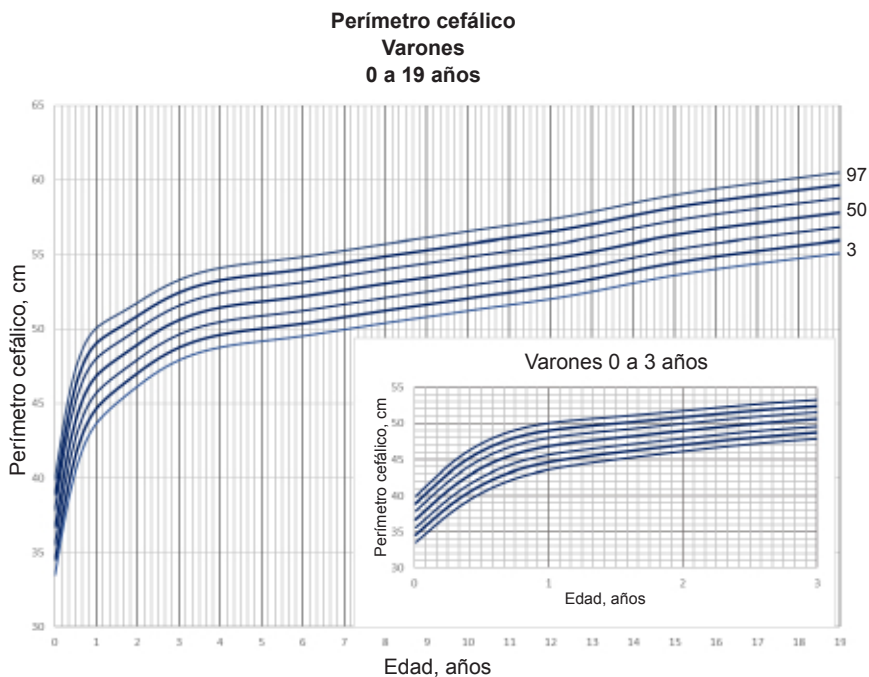
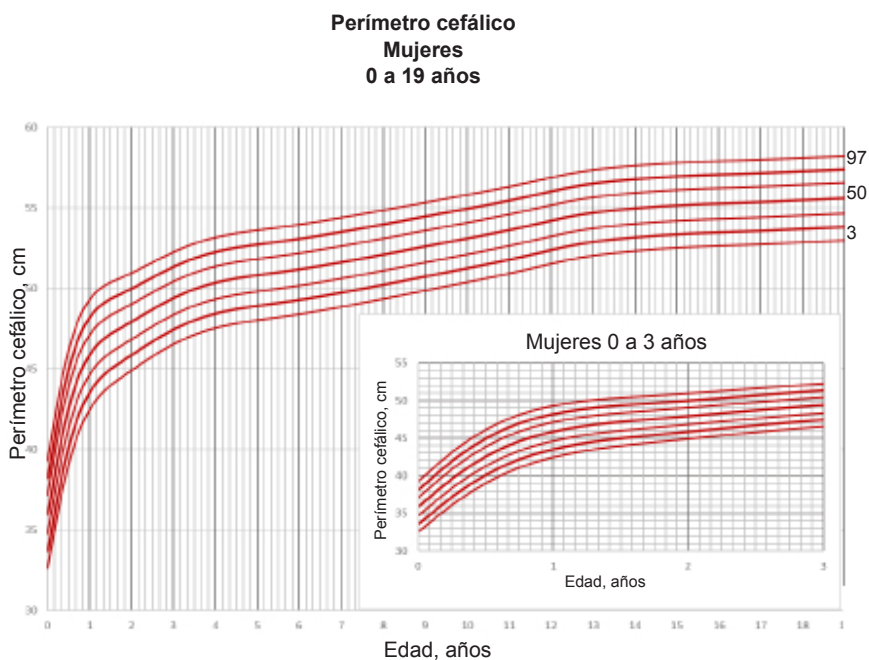


FIGURA 2. Curvas de referencia del perímetro cefálico de 0 a 19 años en mujeres



de esa edad, mayores que los de Nellhaus.<sup>11</sup>

### DISCUSIÓN

En este trabajo, presentamos las primeras referencias argentinas de PC construidas con datos actualizados, sobre todo durante los primeros 2 años. En este período, el de mayor

velocidad posnatal del crecimiento cefálico, la detección oportuna de alguna alteración en el tamaño o del crecimiento es de gran importancia por las implicancias que esto conlleva.

El crecimiento de la circunferencia cefálica tiene su pico de velocidad máximo entre las semanas 15 y 17 posmenstrual. Esta gran

velocidad se mantiene hasta aproximadamente las 32-34 semanas tras lo cual comienza a desacelerarse rápidamente.<sup>25</sup> Nuestros datos son compatibles con el patrón de crecimiento posnatal descrito en la literatura. En la primera semana de vida, el PC es, en promedio, de 36,7 cm en varones y 35,9 cm en mujeres. Durante el primer año de vida, aumenta rápidamente (10 cm en promedio) y alcanza el 81-82 % de su tamaño adulto. Este es el período de mayor velocidad, pero de mayor desaceleración. Entre los 12 y 24 meses, el incremento promedio disminuye a 2 cm y, entre los 24 y 36 meses, a 1,5 cm en ambos sexos. Así, a los 3 años de vida, el PC alcanza el 88-89 % de su tamaño adulto en varones y mujeres, respectivamente. Luego, los cambios del tamaño cefálico son de menor magnitud a un ritmo constante hasta la pubertad, donde hay un ligero incremento, más temprano en mujeres (10 a 11 años) que en varones (12 a 13 años). A diferencia de la infancia, donde el PC refleja el crecimiento cerebral, en la adolescencia, los cambios en el tamaño cefálico son inferiores al 2 % y no reflejan variaciones del tamaño cerebral,<sup>26</sup> sino más bien cambios en el espesor del cráneo y el cuero cabelludo.<sup>27</sup> Hubo diferencias sexuales en el *tempo* de crecimiento: las mujeres fueron más avanzadas que los varones.

Monitorear el crecimiento cefálico implica el uso de herramientas normativas que permitan determinar si el crecimiento es adecuado, anormalmente grande o pequeño para la edad.<sup>28,29</sup> Este estudio proporciona la primera referencia de PC en la población argentina, aportando los percentiles actuales en nuestra población de niños, niñas y adolescentes de 0 a 19 años. Estas referencias transversales también se pueden utilizar para comparaciones nacionales e internacionales, o para evaluar cambios seculares. La comparación con la referencia de Nellhaus<sup>11</sup> mostró que las curvas nacionales se ubicaron por encima de estas curvas, con excepción del centilo 2 en los primeros 2 años, donde fueron similares o ligeramente inferiores. La comparación del centilo 98 mostró valores superiores en la referencia argentina, excepto a los 24 meses en varones (-0,3 cm). Estas diferencias con respecto a las referencias de Nellhaus<sup>11</sup> podrían interpretarse como tendencia secular, teniendo en cuenta que estas últimas fueron construidas con datos de hace más de 50 años.

Cabe señalar algunas limitaciones de este

trabajo. Una de ellas es el menor número de datos entre los 2 y los 5 años y en adolescentes mayores de 15 años, lo que no impidió lograr un buen ajuste de los centilos. Otra limitación es que, en los mayores de 2 años, no están representadas todas las regiones del país, donde variaciones en la composición genética de la población u otras condiciones ambientales podrían incidir en el tamaño cefálico. No obstante, los datos antropométricos con los que se confeccionaron las referencias fueron tomados en población sana, por personal entrenado y según normas estandarizadas por la Sociedad Argentina de Pediatría.<sup>30</sup> Por otro lado, contar con una población de más de 1000 datos por grupo etario y sexo en los 2 primeros años de edad nos permitió realizar un buen ajuste de la curva en este extremo del rango de datos donde la velocidad de crecimiento es acelerada, determinando así que la muestra sea adecuada para la confección de referencias de PC. Por último, otra ventaja adicional sobre las referencias de Nellhaus<sup>11</sup> es que en estas referencias se aplicó el método LMS para estimar y resumir las curvas de PC de manera que se pueden convertir las mediciones a puntuaciones Z, lo que permitirá hacer comparaciones con otras poblaciones.

## CONCLUSIONES

Este estudio proporciona las primeras curvas argentinas de PC, que fueron construidas con una población de niños y niñas sin trastornos conocidos que afecten el crecimiento, con una muestra de datos actualizada sobre todo en los 2 primeros años de edad. Estas referencias serán una herramienta de gran utilidad para evaluar el crecimiento de la circunferencia cefálica en nuestra población. ■

Material suplementario disponible en:  
[https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2024/10296\\_AO\\_delPino\\_Anexo.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2024/10296_AO_delPino_Anexo.pdf)

## REFERENCIAS

1. Cole TJ. Sample size and sample composition for constructing growth reference centiles. *Stat Methods Med Res.* 2021;30(2):488-507.
2. Habicht JP, Martorell R, Yarbrough C, Malina RM, Klein RE. Height and weight standards for preschool children. How relevant are ethnic differences in growth potential? *Lancet.* 1974;6;1(7858):611-4.
3. World Health Organization. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Genova: WHO; 2006.
4. de Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, et al. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. *Public*

- Health Nutr.* 2012;15(9):1603-10.
5. Natale V, Rajagopalan A. Worldwide variation in human growth and the World Health Organization growth standards: a systematic review. *BMJ Open.* 2014;4(1):e003735.
  6. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3ra ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
  7. Lejarraga H, Orfila G. Estándares de peso y estatura para niñas y niños argentinos desde el nacimiento hasta la madurez. *Arch Argent Pediatr.* 1987;85(4):209-22.
  8. del Pino M, de Olivera N, Lejarraga H. Vigencia de los estándares nacionales de peso y estatura de 0 a 5 años. *Arch Argent Pediatr.* 2003;101(5):351-6.
  9. del Pino M, Bay L, Lejarraga H, Kovalkys I, et al. Peso y estatura de una muestra nacional de 1971 adolescentes de 10 a 19 años: Las referencias argentinas continúan vigentes. *Arch Argent Pediatr.* 2005;103(4):323-30.
  10. Lejarraga H, del Pino M, Fano V, Caino S, Cole TJ. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos. Incorporación de datos de la OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentilos para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(2):126-33.
  11. Nellhaus G. Head circumference from birth to eighteen years: composite international and interracial graphs. *Pediatrics.* 1968;41(1):106-14.
  12. Wikland KA, Luo ZC, Niklasson A, Karlberg J. Swedish population-based longitudinal reference values from birth to 18 years of age for height, weight and head circumference. *Acta Paediatr.* 2002;91(7):739-54.
  13. Wright CM, Booth IW, Buckler JM, Cameron N, et al. Growth reference charts for use in the United Kingdom. *Arch Dis Child.* 2002;86(1):11-4.
  14. Karvonen M, Hannila ML, Saari A, Dunkel L. New Finnish reference for head circumference from birth to 7 years. *Ann Med.* 2012;44(4):369-74.
  15. Arroyo HA. Microcefalia. *Medicina (B Aires).* 2018;78 Supl 2:94-100.
  16. Gaona V. Macrocefalia en la infancia. *Medicina (B Aires).* 2018;78 Supl 2:101-7.
  17. Argentina. Ministerio de Salud. 2° Encuesta Nacional de Nutrición y Salud - Indicadores priorizados. 2018. [Consulta: 13 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/2deg-encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-indicadores-priorizados>
  18. 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.
  19. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma E, 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.
  20. Cole T. Fitting smoothed centile curves to reference data. *J R Statist Soc A.* 1988;151(3):354-418.
  21. Cole T, Green P. Smoothing reference centile curves: The LMS method and penalized likelihood. *Stat Med.* 1992;11(10):1305-19.
  22. van Buuren S, Fredriks M. Worm plot: a simple diagnostic device for modeling growth references curves. *Stat Med.* 2001;20(8):1259-77.
  23. Pan H, Cole T. A comparison of goodness of fit tests for age related reference ranges. *Stat Med.* 2004;23(11):1749-65.
  24. Health for all Children. LMSChartMaker Pro [Consulta: 13 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.healthforallchildren.com/shop-base/shop/software/lmschartmaker-pro/>
  25. Tanner J. Fetus into man: Physical growth from conception to maturity. Cambridge: Harvard University Press. 1978.
  26. Bartholomeusz H, Courchesne E, Karns C. Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. *Neuropediatrics.* 2002;33(5):239-41.
  27. Eichorn DH, Bayley N. Growth in head circumference from birth through young adulthood. *Child Dev.* 1962;33:257-71.
  28. Holden K. Heads you win, tails you lose: measuring head circumference. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(8):705.
  29. Harris S. Measuring head circumference: Update on infant microcephaly. *Can Fam Physician.* 2015;61(8):680-4.
  30. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guías de evaluación del crecimiento. 4ta ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría, 2021.

# Argentine reference charts for head circumference from birth to 19 years of age

Mariana del Pino<sup>a</sup> , Sofía Chiaramonte<sup>a</sup> , Alicia B. Orden<sup>b</sup> 

## ABSTRACT

**Introduction.** Head circumference (HC) is an indicator of brain growth; growth charts are necessary to determine normal or pathological variations.

**Objectives.** To present the first Argentine HC reference charts between birth and 19 years of age and to compare them with the Nellhaus charts, which have been used in our country to date.

**Population and methods.** These references were developed based on combined data from the National Survey on Nutrition and Health of 2018 and cross-sectional studies conducted between 2004 and 2007 in the provinces of Buenos Aires and La Pampa, which included 8326 healthy children and adolescents. Growth curves were adjusted using the LMS method. To assess the differences between these reference charts and the Nellhaus charts, at different ages, the 2<sup>nd</sup>, 50<sup>th</sup>, and 98<sup>th</sup> percentiles were plotted.

**Results.** HC showed a variable increase in size with age, which was greater in the first years of life, and a slight increase at puberty. The values for the 98<sup>th</sup> percentile of the Argentine reference charts were higher than those of the Nellhaus charts at all ages. The values for the 2<sup>nd</sup> percentile of the national reference were lower than those of the Nellhaus charts during the first 2 years of life, similar between 3 and 7 years of age, and higher after this age.

**Conclusions.** The Argentine curves adequately describe the growth pattern of HC. The differences found with the Nellhaus charts may be attributed to secular changes.

**Keywords:** head; cephalometry; growth charts; reference standards.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10296>

**To cite:** del Pino M, Chiaramonte S, Orden AB. Argentine reference charts for head circumference from birth to 19 years of age. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310296.

<sup>a</sup> Department of Growth and Development, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina;

<sup>b</sup> Fundación Centro de Salud e Investigaciones Médicas (CESIM), Santa Rosa, Argentina. National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET), City of Buenos Aires, Argentina.

**Correspondence to Mariana del Pino:** [mdelpino@garrahan.gov.ar](mailto:mdelpino@garrahan.gov.ar)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 12-1-2023

**Accepted:** 3-13-2024



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

## INTRODUCTION

Growth charts are widely used in pediatric clinical practice to assess anthropometric measurements that vary with age; they are usually developed to represent the growth of a population.<sup>1</sup> The use of a universal reference to assess child growth is based on the idea that the greatest inter-population variations in growth occur due to environmental effects.<sup>2</sup> This idea supported the creation of the growth standards published by the World Health Organization (WHO) in 2006.<sup>3</sup> The WHO growth standards for children aged 0-59 months are the result of an international multicenter study (Multicentre Growth Reference Study, MGRS) conducted between 1997 and 2003 in 6 countries (Brazil, Ghana, India, Norway, Oman, and USA). That study included healthy children who were exclusively or predominantly breastfed and grew up in optimal socioeconomic conditions.<sup>3,4</sup> Since their publication, the WHO child growth standards for children aged 0 to 5 years have been adapted and used in more than 100 countries.<sup>5</sup> In Argentina, in 2007, the National Ministry of Health and the Sociedad Argentina de Pediatría adopted, by Resolution 1376, the new WHO growth curves for the follow-up and care of children in the first 5 years of life<sup>3</sup> and their subsequent introduction in the Guideline for the Assessment of Growth.<sup>6</sup>

Argentina has national reference charts for weight and height for age,<sup>7</sup> which have been validated in children and adolescents.<sup>8,9</sup> In 2009, these reference charts were adjusted by the LMS method, incorporating the WHO standard databases for body weight and length for infants and toddlers aged 0 to 2 years,<sup>10</sup> which are used for the auxological assessment of children and adolescents up to 18 years of age. However, our country does not have its own reference charts for the assessment of head circumference (HC) for age, so the Sociedad Argentina de Pediatría recommended the use of the Nellhaus charts,<sup>11</sup> which have been applied to date for the assessment of head growth in children born at term, during childhood and adolescence. The Nellhaus charts contain HC percentiles from birth to 18 years estimated from data published in the literature since 1948.

Some studies have shown secular changes in HC,<sup>12,13</sup> so the use of reference charts developed from data collected more than 50 years ago may lead to misdiagnosis, unnecessary referrals, and invasive tests due to overdiagnosis of macrocephaly, while some children with true microcephaly may go undetected.<sup>14-16</sup>

This study estimated the HC percentiles of Argentine children and adolescents aged 0 to 19 years and compared them with the Nellhaus charts.<sup>11</sup>

## POPULATION AND METHODS

HC percentiles for age were estimated using a retrospective, descriptive, and observational design based on data from (a) a cross-sectional sample of 4022 healthy children aged 0.01 to 2.00 years of decimal age assessed in the Second National Survey on Nutrition and Health;<sup>17</sup> (b) a cross-sectional sample of 624 healthy boys and girls aged 2 to 14 years assessed in private and public schools in the city of La Plata and Greater La Plata (Buenos Aires) during 2005; and (c) a cross-sectional sample of 3680 boys and girls aged 3 to 19 years who were attending private and public schools in the city of Santa Rosa (La Pampa) in the 2004-2007 period. HC data from samples b and c were previously used for the development of the Argentine reference charts for the HC/height index.<sup>18</sup> Children with a history of prematurity (gestational age < 37 weeks), low birth weight for gestational age according to the Intergrowth standards,<sup>19</sup> children with a current or previous diagnosis of malnutrition/underweight according to anthropometric indicators or who had a history of previous diagnosis of malnutrition, a history of multiple pregnancy, unknown gestational age or birth weight, and a history of maternal smoking during pregnancy were excluded.

HC was measured in each sample according to the standardized procedures recommended by Sociedad Argentina de Pediatría.<sup>6</sup>

## Data analysis and processing

Scatter and box plots were constructed to eliminate outliers. HC data comprised between the mean  $\pm$  4 standard deviations (SDs) were included to estimate percentiles.

HC percentiles for age were estimated using the LMS method. This method allowed to adjust the asymmetry using a Box-Cox transformation (L), that normalizes data distribution at each age,<sup>20,21</sup> considering the median (M) and the coefficient of variation of distribution (S). A property of the proposed LMS model is that, when fitted with data, the estimated L, M, and S values will change smoothly at the t-axis (age), so that they are representative of the population with smoothed curves plotted as a function of the y-axis (HC). At each age, HC distribution is



summarized into 3 coefficients: L, M, and S, where L accounts for the asymmetry; M, for the median; and S, for the coefficient of variation for each age and sex. These parameters were estimated according to the maximum penalized likelihood procedure.<sup>21,22</sup> Percentiles were estimated based on the following formula:<sup>20,22</sup>

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

$C_{100\alpha(t)}$  is the HC percentile corresponding to  $Z\alpha$ .

$Z\alpha$  is the quantile (percentile)  $100\alpha$  of the standard normal distribution.

$t$  is age in years.

$L(t)$ : asymmetry,  $M(t)$ : median,  $S(t)$ : coefficient of variation, and  $C_{100\alpha(t)}$  indicate the values corresponding to each  $t$  age curve. The estimated  $L(t)$  value was 1 in all cases.

The normality of the residuals was assessed using the Q-Q plot, and the Q-test was applied to assess the goodness-of-fit.<sup>22,23</sup> The LMSChartMakerPro software was used for statistical processing.<sup>24</sup>

To assess the magnitude of the differences between the Argentine reference charts and the Nellhaus charts<sup>11</sup> at different ages, the 2<sup>nd</sup>, 50<sup>th</sup>, and 98<sup>th</sup> percentiles of both references were plotted.

This research study (no. 1568) was approved by the Research and Ethics Committee of Hospital Garrahan (11/21/2023).

## RESULTS

The final sample included 4269 boys and 4057 girls. *Table 1* shows the sample composition by sex and age group. *Tables 2* and *3* show the L, M, and S values together with the 3<sup>rd</sup> and 97<sup>th</sup> percentiles for both sexes. *Supplementary tables 1* and *2* show the values for the 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, 10<sup>th</sup>, 25<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup>, 90<sup>th</sup>, 97<sup>th</sup>, and 98<sup>th</sup> percentiles for both male and female.

The degree of adjustment of the reference curve is expressed as equivalent number of

degrees of freedom (edf). For boys, the parameters of the adjusted curve were L0 (1), M 8.3, S 3.1 R edf. For girls, the parameters of the adjusted curve were L0 (1), M 8.3, S 3.1 R edf. The distribution was normal for each age. *Supplementary figure 1* shows the Q-test plots for male and female subjects, where L, M, and S values are within the +/- 2 range, indicating an adequate adjustment for the selected model.

*Figures 1* and *2* show the HC reference curves for male and female children and adolescents aged 0 to 19 years, respectively, in the 7 percentile format (3<sup>rd</sup>, 10<sup>th</sup>, 25<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup>, 90<sup>th</sup>, and 97<sup>th</sup>). For males, at 4 days of life, HC reaches 64% of their adult size. In the first year of life, HC reaches 81% of their adult size and, at 5 years, 90%. From 5 years until puberty, HC growth an additional 5% and it reaches its final size around 18 years of age. For females, these values correspond to 65% of their adult size at 4 days of life; 82% at 1 year, and 91% at 5 years of age. As in boys, HC increases an additional 5% between 5 years old and puberty and reaches 100% at 17 years.

*Supplementary figures 2 a* and *b* show raw data for percentiles adjusted by the LMS method for boys and girls.

*Supplementary figures 3 a* and *b* show the 2<sup>nd</sup>, 50<sup>th</sup>, and 98<sup>th</sup> percentiles of the Argentine reference charts and those corresponding to the Nellhaus charts.

In both males and females, the 98<sup>th</sup> percentiles corresponding to the Argentine reference charts were higher than those of the Nellhaus charts<sup>11</sup> in all age groups. Also compared to the Nellhaus charts,<sup>11</sup> the 2<sup>nd</sup> percentiles corresponding to the Argentine reference charts were lower until 2 years of age, similar between 3 and 7 years of age, and higher as of that age.

## DISCUSSION

This study describes the first Argentine HC reference charts developed with updated data, especially during the first 2 years of life. This

**TABLE 1. Sample composition by sex and age group**

Age, years old	Males	Females	Total
0.01 to 1.99	2085	1937	4022
2.00 to 5.99	266	228	494
6.00 to 9.99	783	700	1483
10.00 to 14.99	1028	1080	2108
15.00 to 19.00	107	112	219
Total	4269	4057	8326

**TABLE 2. 3<sup>rd</sup> and 97<sup>th</sup> percentiles and L, M (50<sup>th</sup> percentile), and S values for head circumference in males 0 to 19 years of age**

Age	L	M (50 <sup>th</sup> percentile)	S	3 <sup>rd</sup>	97 <sup>th</sup>
0.01	1	36.73	0.047	33.49	39.97
0.5	1	43.82	0.042	40.39	47.24
1	1	46.82	0.037	43.60	50.05
2	1	48.95	0.031	46.13	51.77
3	1	50.59	0.028	47.88	53.29
4	1	51.43	0.028	48.75	54.11
5	1	51.84	0.027	49.17	54.51
6	1	52.19	0.027	49.52	54.85
7	1	52.62	0.027	49.95	55.28
8	1	53.05	0.027	50.39	55.72
9	1	53.46	0.026	50.80	56.12
10	1	53.88	0.026	51.22	56.54
11	1	54.27	0.026	51.61	56.94
12	1	54.68	0.026	52.01	57.35
13	1	55.18	0.026	52.51	57.86
14	1	55.76	0.026	53.07	58.44
15	1	56.29	0.025	53.60	58.98
16	1	56.72	0.025	54.02	59.41
17	1	57.09	0.025	54.39	59.78
18	1	57.44	0.025	54.74	60.14
19	1	57.79	0.025	55.08	60.49

L: asymmetry; M: median; S: coefficient of variation.

**TABLE 3. 3<sup>rd</sup> and 97<sup>th</sup> percentiles and L, M (50<sup>th</sup> percentile), and S values for head circumference in females 0 to 19 years of age**

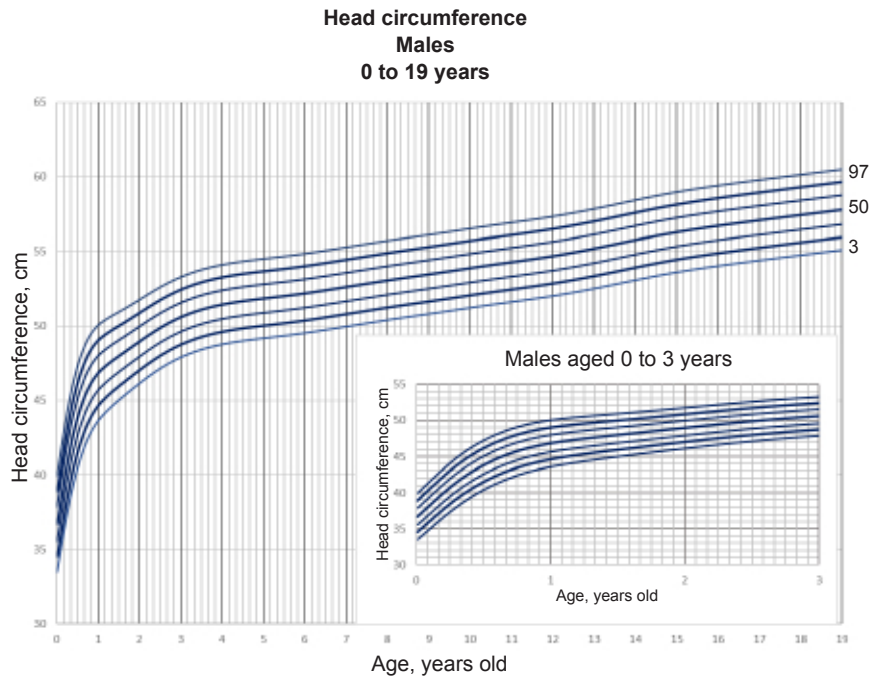
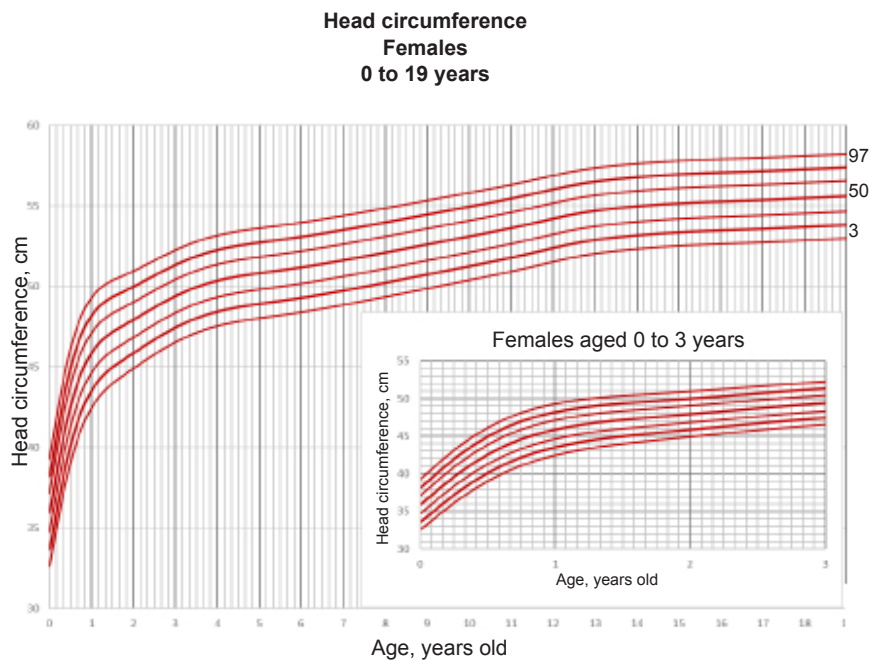
Age	L	M (50 <sup>th</sup> percentile)	S	3 <sup>rd</sup>	97 <sup>th</sup>
0.01	1	35.97	0.049	32.63	39.31
0.5	1	42.54	0.044	39.00	46.09
1	1	45.87	0.040	42.45	49.29
2	1	47.93	0.034	44.91	50.96
3	1	49.40	0.031	46.54	52.26
4	1	50.36	0.030	47.55	53.17
5	1	50.83	0.029	48.03	53.62
6	1	51.19	0.029	48.41	53.97
7	1	51.63	0.028	48.86	54.39
8	1	52.11	0.028	49.36	54.86
9	1	52.61	0.028	49.88	55.34
10	1	53.11	0.027	50.40	55.82
11	1	53.63	0.027	50.94	56.32
12	1	54.21	0.026	51.54	56.88
13	1	54.70	0.026	52.05	57.35
14	1	54.98	0.026	52.34	57.62
15	1	55.16	0.025	52.53	57.80
16	1	55.28	0.025	52.65	57.91
17	1	55.37	0.025	52.75	58.00
18	1	55.49	0.025	52.87	58.11
19	1	55.61	0.025	53.00	58.22

L: asymmetry; M: median; S: coefficient of variation.

is the period with the highest rate of postnatal head growth; therefore, the timely detection of any alteration in size or growth in this period is

of great importance due to the implications that this entails.

HC growth peaks between 15 and 17 weeks

**FIGURE 1. Reference curves for head circumference from 0 to 19 years of age, males****FIGURE 2. Reference curves for head circumference from 0 to 19 years of age, females**

of gestation. Such high rate is maintained until approximately 32–34 weeks of gestation, after which it begins to slow rapidly.<sup>25</sup> Our data are compatible with the postnatal growth pattern described in the literature. In the first week of life, HC is, on average, 36.7 cm in males and 35.9 cm in females. During the first year of life, it

increases rapidly (10 cm on average) and reaches 81–82% of its adult size. This is the period of greatest growth rate, and of greatest deceleration. Between 12 and 24 months of age, the average HC increase reduces to 2 cm and, between 24 and 36 months of age, to 1.5 cm in both sexes. Thus, at 3 years of age, HC reaches 88–89% of

its adult size in males and females, respectively. Thereafter, the changes in HC occur at a lesser but constant rate until puberty, when there is a slight increase, earlier in females (10 to 11 years of age) than in males (12 to 13 years of age). In contrast to childhood, when HC reflects brain growth, during adolescence, changes in HC are less than 2% and do not reflect variations in brain size,<sup>26</sup> but rather changes in the thickness of the skull and scalp.<sup>27</sup> There were sex differences in *tempo* of growth, being girls more advanced than boys.

Monitoring head growth involves the use of standardized tools to determine whether growth is adequate, abnormally large or small for age.<sup>28,29</sup> This study provides the first HC reference chart for the Argentine population, providing the current percentiles in our population of children and adolescents aged 0 to 19 years. These cross-sectional reference charts may also be used for national and international comparisons, or to assess secular changes. The comparison with the Nellhaus charts<sup>11</sup> showed that the national curves were higher than these curves, except for the 2<sup>nd</sup> percentile in the first 2 years, where they were similar or slightly lower. The comparison of the 98<sup>th</sup> percentile showed higher values in the Argentine reference charts, except at 24 months old in males (-0.3 cm). Such differences from the Nellhaus charts<sup>11</sup> may be interpreted as a secular trend, taking into account that the latter were developed with data collected more than 50 years ago.

It is worth noting some of the limitations of this study. One is the smaller number of data between 2 and 5 years of age and in adolescents older than 15 years, which did not prevent a good adjustment of the percentiles. Another limitation is that, for children older than 2 years, not all the country regions were represented, where variations in the genetic composition of the population or other environmental conditions may influence head size. However, the anthropometric data used to develop the reference charts were collected from a healthy population, by trained personnel and in accordance with the standards proposed by the Sociedad Argentina de Pediatría.<sup>30</sup> In addition, having a population of more than 1000 data per age group and sex in the first 2 years of age allowed us to perform an adequate curve adjustment at this end of the data range, where the growth rate is accelerated, thus determining that the sample is adequate for the development of HC reference charts. Finally, an additional

advantage over the Nellhaus charts<sup>11</sup> is that, in the Argentine reference charts, the LMS method was used to estimate and summarize the HC curves so that measurements can be transformed into Z-scores, which will allow comparisons with other populations.

## CONCLUSIONS

This study provides the first Argentine HC reference charts, which were constructed with a population of children and adolescents without known disorders affecting growth, with an updated data sample, especially in the first 2 years of age. These reference charts will be a very useful tool to assess head circumference growth in our population. ■

Supplementary material available at: [https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2024/10296\\_AO\\_delPino\\_Anexo.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2024/10296_AO_delPino_Anexo.pdf)

## REFERENCES

1. Cole TJ. Sample size and sample composition for constructing growth reference centiles. *Stat Methods Med Res.* 2021;30(2):488-507.
2. Habicht JP, Martorell R, Yarbrough C, Malina RM, Klein RE. Height and weight standards for preschool children. How relevant are ethnic differences in growth potential? *Lancet.* 1974;6;1(7858):611-4.
3. World Health Organization. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: WHO; 2006.
4. de Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, et al. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. *Public Health Nutr.* 2012;15(9):1603-10.
5. Natale V, Rajagopalan A. Worldwide variation in human growth and the World Health Organization growth standards: a systematic review. *BMJ Open.* 2014;4(1):e003735.
6. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3.<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
7. Lejarraga H, Orfila G. Estándares de peso y estatura para niñas y niños argentinos desde el nacimiento hasta la madurez. *Arch Argent Pediatr.* 1987;85(4):209-22.
8. del Pino M, de Olivera N, Lejarraga H. Vigencia de los estándares nacionales de peso y estatura de 0 a 5 años. *Arch Argent Pediatr.* 2003;101(5):351-6.
9. del Pino M, Bay L, Lejarraga H, Kovalkys I, et al. Peso y estatura de una muestra nacional de 1971 adolescentes de 10 a 19 años: Las referencias argentinas continúan vigentes. *Arch Argent Pediatr.* 2005;103(4):323-30.
10. Lejarraga H, del Pino M, Fano V, Caino S, Cole TJ. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos. Incorporación de datos de la OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentiles para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(2):126-33.
11. Nellhaus G. Head circumference from birth to eighteen years: composite international and interracial graphs. *Pediatrics.* 1968;41(1):106-14.
12. Wikland KA, Luo ZC, Niklasson A, Karlberg J. Swedish

- population-based longitudinal reference values from birth to 18 years of age for height, weight and head circumference. *Acta Paediatr.* 2002;91(7):739-54.
13. Wright CM, Booth IW, Buckler JM, Cameron N, et al. Growth reference charts for use in the United Kingdom. *Arch Dis Child.* 2002;86(1):11-4.
  14. Karvonen M, Hannila ML, Saari A, Dunkel L. New Finnish reference for head circumference from birth to 7 years. *Ann Med.* 2012;44(4):369-74.
  15. Arroyo HA. Microcefalia. *Medicina (B Aires).* 2018;78 Supl 2:94-100.
  16. Gaona V. Macrocefalia en la infancia. *Medicina (B Aires).* 2018;78 Supl 2:101-7.
  17. Argentina. Ministerio de Salud. 2° Encuesta Nacional de Nutrición y Salud - Indicadores priorizados. 2018. [Accessed on: March 13<sup>th</sup>, 2024]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/2deg-encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-indicadores-priorizados>
  18. 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.
  19. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma E, 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.
  20. Cole T. Fitting smoothed centile curves to reference data. *J R Statist Soc A.* 1988;151(3):354-418.
  21. Cole T, Green P. Smoothing reference centile curves: The LMS method and penalized likelihood. *Stat Med.* 1992;11(10):1305-19.
  22. van Buuren S, Fredriks M. Worm plot: a simple diagnostic device for modeling growth references curves. *Stat Med.* 2001;20(8):1259-77.
  23. Pan H, Cole T. A comparison of goodness of fit tests for age-related reference ranges. *Stat Med.* 2004;23(11):1749-65.
  24. Health for all Children. LMSChartMaker Pro [Accessed on: March 13<sup>th</sup>, 2024]. Available at: <https://www.healthforallchildren.com/shop-base/shop/software/lmschartmaker-pro/>
  25. Tanner J. Fetus into man: Physical growth from conception to maturity. Cambridge: Harvard University Press. 1978.
  26. Bartholomeusz H, Courchesne E, Karns C. Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. *Neuropediatrics.* 2002;33(5):239-41.
  27. Eichorn DH, Bayley N. Growth in head circumference from birth through young adulthood. *Child Dev.* 1962;33:257-71.
  28. Holden K. Heads you win, tails you lose: measuring head circumference. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(8):705.
  29. Harris S. Measuring head circumference: Update on infant microcephaly. *Can Fam Physician.* 2015;61(8):680-4.
  30. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guías de evaluación del crecimiento. 4.ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría, 2021.

# Estudio cualitativo sobre información, confianza y acceso a la vacunación contra COVID-19 en adolescentes en un centro de salud de Buenos Aires

Carla A. Santomaso<sup>a</sup>, Pamela Pavez Rakela<sup>a</sup>, María A. Pirker Asategui<sup>a</sup>, Natalia More<sup>a</sup>,  
Florencia Cáceres<sup>a</sup>, María P. Pedalino<sup>a</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** En la adolescencia, se comienzan a tomar decisiones autónomas sobre la salud. En la vacunación intervienen dimensiones contextuales, grupales y relativas a cada vacuna. Se busca conocer el proceso de información, confianza y decisión de vacunarse contra COVID-19 en adolescentes usuarios de un centro de salud en Buenos Aires.

**Objetivos.** Identificar ámbitos y canales a través de los cuales los adolescentes accedieron a información sobre la vacuna contra COVID-19 en un centro de salud de Buenos Aires. Describir sus opiniones respecto a los distintos discursos sobre vacunación. Describir su participación en la vacunación contra COVID-19. Identificar barreras y facilitadores respecto del acceso a la vacunación contra COVID-19 en esta población.

**Población y métodos.** Investigación cualitativa. Se hicieron entrevistas semiestructuradas a adolescentes usuarios del efector. La muestra fue heterogénea; su tamaño se definió por saturación teórica. Se realizó un análisis temático de los datos.

**Resultados.** Se realizaron 14 entrevistas. Los entrevistados recibieron información sobre la vacuna contra COVID-19 de sus familias, la televisión y las redes sociales. Todos recibieron tanto publicidad oficial como discursos reticentes a la vacunación. Analizaron la información recibida y formaron opinión autónoma. Su decisión sobre vacunarse no siempre fue respetada. La desconfianza, la baja percepción del riesgo, el temor a las inyecciones, las barreras administrativas y geográficas fueron motivos de no vacunación.

**Conclusiones.** Se requieren estrategias de comunicación destinadas a adolescentes que promuevan su participación en el acceso a la vacunación.

**Palabras clave:** *vacilación a la vacunación; derecho a la salud; vacunas contra la COVID-19; conocimientos, actitudes y práctica en salud; adolescente.*

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10281>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10281.eng>

**Cómo citar:** Santomaso CA, Pavez Rakela P, Pirker Asategui MA, More N, et al. Estudio cualitativo sobre información, confianza y acceso a la vacunación contra COVID-19 en adolescentes en un centro de salud de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr.* 2024; FCCG D6202310281.

<sup>a</sup> Centro de Salud y Acción Comunitaria N.º 28, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para** Carla A. Santomaso: [agustinasantomaso@gmail.com](mailto:agustinasantomaso@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 30-11-2023

**Aceptado:** 13-3-2024



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

## INTRODUCCIÓN

En 2019 la Organización Mundial de la Salud (OMS) identificó la reticencia a la vacunación como una de las principales amenazas a la salud global.<sup>1</sup> Este fenómeno se profundizó con el desarrollo, aprobación y distribución acelerada de vacunas contra COVID-19.<sup>2,3</sup>

En Argentina, la confianza en la vacunación en 2022 mejoró respecto a 2021, pero no recuperó los niveles previos a la pandemia; la adolescencia es la franja etaria con menor confianza en la vacunación.<sup>4</sup>

La decisión de vacunarse contra COVID-19 en la adolescencia presenta una situación novedosa porque se trata de una vacuna no obligatoria y porque la vacunación no estaba presente en la adolescencia: las vacunas del Calendario Nacional de Vacunación abarcan hasta los 11 años, edad en las que aún la decisión queda a cargo de los cuidadores.

En la adolescencia se comienzan a tomar decisiones de manera autónoma sobre la salud. Esta autonomía progresiva es reconocida por el Código Civil y Comercial: a partir de los 13 años se puede acceder a prácticas de salud de bajo riesgo sin autorización de los cuidadores; a partir de los 16 años se reconoce la capacidad plena para la toma de decisiones en salud.<sup>5,6</sup> La promoción del derecho a la vacunación en la adolescencia debe reconocer esta autonomía. Distintos estudios recomiendan promover la participación adolescente para mejorar coberturas de vacunación.<sup>7-10</sup>

Se han elaborado distintos modelos para explicar el acceso a la vacunación.<sup>11-15</sup> Este proceso involucra distintas dimensiones:<sup>16</sup>

- Contextuales: presencia mediática, líderes de opinión, factores religiosos, culturales, socioeconómicos, barreras geográficas.
- Grupales e individuales: experiencia de familiares, creencias y actitudes sobre la salud, vínculo con los servicios sanitarios, percepción del riesgo-beneficio, responsabilidad colectiva.
- Relativas a la vacunación: riesgo de infección y beneficio de la vacunación, vacuna nueva, modo de administración, costos, actitud de profesionales de salud.

A partir de la atención en el Centro de Salud y Acción Comunitaria N.º 28 (CeSAC 28), se observó que los adolescentes no siempre coincidían con sus cuidadores en la opinión (a favor y en contra) respecto de la vacunación contra COVID-19 y no siempre se respetaba la decisión de los adolescentes. Las preguntas que

guiaron este trabajo fueron ¿cómo es el proceso de información, confianza y decisión frente a la vacunación en la adolescencia? ¿Cómo participan los adolescentes en esta decisión?

Los objetivos se detallan a continuación:

- Identificar los ámbitos (familia, pares, escuela) y los canales (medios de comunicación y redes sociales) a través de los cuales los adolescentes que asisten al CeSAC 28 accedieron a información sobre la vacuna contra COVID-19.
- Describir sus opiniones respecto a los discursos sobre vacunación.
- Describir su participación en la decisión de vacunación contra COVID-19.
- Identificar barreras y facilitadores respecto del acceso a la vacunación contra COVID-19 en esta población.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Investigación de enfoque cualitativo. La población del estudio fueron adolescentes de 13 a 17 años que asisten al CeSAC 28 y residieron en Argentina desde el inicio de la vacunación contra COVID-19 hasta la realización del estudio.

El centro de salud está en la zona sur de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. En el área hay dos barrios populares, una zona de viviendas particulares, con fábricas y tres escuelas secundarias. Los adolescentes asisten principalmente a controles de salud, aptos físicos y atención de salud sexual. En su mayoría, cuentan con cobertura pública de salud exclusivamente, y residen o estudian en el área.

Se realizaron entrevistas semiestructuradas, con preguntas abiertas organizadas en ejes temáticos (*Material suplementario*). Este instrumento permitió reconocer actitudes, contradicciones y ambigüedades sobre la vacunación, y abordar su participación en la decisión de vacunarse en su complejidad.<sup>17,18</sup>

Se buscó intencionalmente que la muestra fuera heterogénea, por lo cual se invitó a participar inicialmente a usuarios del efector de diferentes sexos, edades y estados de vacunación. Posteriormente, se invitó especialmente a varones y a adolescentes no vacunados, por contar con pocos participantes con estas características.

La cantidad final de entrevistas se definió por saturación teórica, es decir, se realizaron entrevistas hasta que no se obtuvo nueva información sobre el proceso de toma de decisión y el acceso a información sobre la vacuna.

Las entrevistas fueron realizadas por duplas de investigadoras, quienes recibieron una capacitación a cargo de la socióloga del equipo. Las entrevistas se realizaron antes o después de la consulta en el efector. Para evitar que la participación en la investigación interfiriera en la relación médico-paciente, se estableció que las entrevistadoras no hubieran sido médicas de los entrevistados; este criterio también buscó minimizar sesgos.

Se realizó un registro auditivo y un análisis temático de los datos; se trata de un proceso inductivo e iterativo que involucra: lectura, codificación, reducción, presentación e interpretación global de los datos.<sup>17</sup> Tras la lectura de las entrevistas desgrabadas, se codificaron en una planilla de cálculo los fragmentos de entrevistas en una matriz con ejes temáticos. A los ejes inicialmente propuestos, se agregaron nuevos a partir de las regularidades temáticas detectadas. Los ejes fueron los siguientes: ámbitos y canales de información (familia, pares, escuela, medios de comunicación, redes sociales), discursos sociales y actitudes frente a la vacunación, relación con los servicios de salud y acceso a la vacuna, participación en el proceso de vacunación. Inicialmente, dos médicas del equipo codificaron las entrevistas; luego, la socióloga realizó una nueva ronda de codificación, buscando triangular la codificación.

El protocolo de investigación fue aprobado el 05/09/2022 por el Comité de Ética del Hospital Zubizarreta, código de registro n.º 7616, disposición DI-2022-167-GCABA-HGADS. Los adolescentes fueron invitados a participar voluntariamente de las entrevistas y se les solicitó la firma de un consentimiento informado.

## RESULTADOS

Entre octubre de 2022 y febrero de 2023, se realizaron 14 entrevistas. Las características de los participantes se presentan en la *Tabla 1*.

### Acceso a la información sobre la vacuna contra COVID-19

Entre los grupos de pares, la vacunación no pareció ser una temática relevante. En el contexto de aislamiento social, la familia fue un ámbito de alta circulación de información (*Tabla 2*).

La televisión es el medio de comunicación de donde más información recibieron sobre la vacuna. También relatan que, a través de internet, recibían mucha información, incluso sin buscarla. Todos recibieron a través de redes sociales publicidad oficial de promoción de la vacunación (*Tabla 2*).

En relación con la escuela, hay coincidencia en que profesores y directivos recomendaron la vacunación, y en ocasiones proporcionaban información. En un solo caso, la vacunación se incorporó al currículo escolar. Si bien no se exigió la vacuna para asistir a la escuela, en algunos casos esa posibilidad hipotética operó como motivación para vacunarse (*Tabla 2*).

### Información

Sobre la información a la que accedieron, los entrevistados interpretaron que la vacunación reducía el riesgo de contraer COVID-19 o el riesgo de complicaciones graves. También reconocieron efectos adversos y, en varios casos, reconocieron el efecto rebaño. En general, desconocían las marcas comerciales y el esquema de vacunación. No tenían información sobre las vacunas del Calendario Nacional de

**TABLA 1. Características de los entrevistados**

Características		Total
Sexo	Varón	5
	Mujer	9
Edad en años cumplidos	Mediana (rango)	15 (14-17)
Escolaridad	Secundaria en curso	13
	Secundaria completa	1
Situación laboral	Trabaja	2
Barrio de residencia	Villa 15	13
	Villa Lugano	1
Tipo de hogar	Familia nuclear	12
	Familia compuesta/extendida	2
Vacunación	Esquema completo	4
	Esquema incompleto	8
	Sin vacunar	2
Total de entrevistados		14



TABLA 2. Citas textuales sobre información de la vacuna contra COVID-19

Dimensión	Citas textuales
<b>Ámbitos de intercambio de información</b>	
Familia	• <i>Se hablaba mucho [sobre la vacuna], entre mi familia iba bien.</i> (Varón, 15 años, vacunado)
Pares	• <i>Con mis amigos no hablábamos de la vacuna, solo me enteraba cuando los cruzaba y me contaban que les dolía el brazo.</i> (Varón, 17 años, no vacunado)
Escuela	• <i>Si no queríamos, no nos obligaban; pero si queríamos la vacuna, nos daban lugares donde poder ir.</i> (Mujer, 15 años, vacunada)
Medios	• <i>Siempre mirábamos las noticias, más en ese momento por las noticias de COVID (...). Por la tele nos enteramos de que de a poco iban a ir viniendo las vacunas, y de ahí nos informamos más que todo.</i> (Mujer, 14 años, vacunada)
Redes sociales/ internet	• <i>La información no la buscaba. La información me buscaba a mí. Me llegaba información a favor y en contra de la vacuna.</i> (Varón, 14 años, vacunado)
	• <i>Yo me informé por las redes, busqué y ahí aprendí.</i> (Mujer, 15 años, no vacunada)
<b>Información</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>La vacuna retrocedía (sic) el tiempo para que puedan llevar más rápido al hospital, para que no se mueran tan rápido.</i> (Mujer, 15 años, vacunada)</li> <li>• <i>Está la antitetánica, contra la gripe... Mucho no sé de eso. Según tengo entendido, tengo el carnet completo.</i> (Varón, 14 años, vacunado)</li> <li>• <i>Creo que tenía que estar acompañada [para asistir a la vacunación], ya que soy menor y tiene que ir un adulto responsable, por si pasa algo.</i> (Mujer, 15 años, vacunada)</li> </ul>

### Vacunación (Tabla 2).

Sobre sus derechos al acceso a la salud, cinco entrevistados desconocían si podían asistir solos a las consultas o había confusión al respecto. En el caso de una entrevistada migrante, desconocía el derecho a la atención incluso sin documento nacional de identidad (DNI) (Tabla 2).

### Confianza

La confianza se construyó con ambigüedades, ambivalencias y contradicciones. No hubo una división rígida entre quienes confiaban y quienes rechazaban la vacunación. Incluso quienes decidieron vacunarse relataban sensación de miedo e incertidumbre, sobre todo en relación con los efectos adversos. Una de las entrevistadas comentó que estaba a favor, oponiéndose a su familia que desconfiaba, sin embargo, decidió no vacunarse (Tabla 3).

### Discursos reticentes a la vacunación

Todos tuvieron contacto con discursos reticentes a la vacunación, a través de Facebook, Instagram, YouTube, programas de televisión (sobre todo señalaron un canal en particular), por familiares o pares. Dos adolescentes se mostraron más afines a estos discursos, señalaron que la desconfianza a la vacunación se relacionaba con los tiempos de producción de una nueva vacuna, su eficacia y la sospecha de origen de la pandemia (Tabla 3).

Los entrevistados analizaron la información que recibieron y formaron una opinión autónoma,

tanto quienes confiaron en la vacunación como quienes no. No siempre pudieron explicitar por qué cierta información les resultó más confiable que otra. En relación con los medios de comunicación, señalaron que la palabra de periodistas, profesionales de salud y científicos les transmitió confianza (Tabla 3).

### Toma de decisión: participación y autonomía

En la mayoría de los entrevistados, la decisión de vacunarse fue compartida con sus cuidadores, acompañando el desarrollo de la autonomía progresiva a través del intercambio de opiniones. Cinco adolescentes no coincidieron con sus padres o madres en la opinión sobre la vacuna. En ocasiones, la toma de decisión sobre vacunarse fue conflictiva y su opinión no siempre fue tomada en cuenta (Tabla 4).

### Facilitadores y barreras

Dentro de los motivos de no vacunación o ante esquemas incompletos, se describieron barreras geográficas y/o administrativas: lejanía de los vacunatorios, dificultades en la inscripción, requisitos de DNI y disponibilidad de vacunas. También, se mencionó desconfianza en la vacuna o temor a efectos adversos; y la percepción de bajo riesgo a enfermarse (Tabla 5).

Como facilitadores, especialmente entre quienes vacilaban, se identificó el aumento de la confianza ante la vacunación de conocidos y el aumento de las coberturas en general; la conveniencia por el requisito (real o

**TABLA 3. Citas textuales sobre confianza en la vacuna contra COVID-19 y contacto con discursos reticentes a la vacunación**

Dimensiones	Citas textuales
Confianza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Estaba con la duda y al mismo tiempo me quería vacunar.</i> (Varón, 14 años, vacunado)</li> <li>• <i>Cuando te ponés a pensar en esos químicos que te van a poner (...) Confíaba, sí, pero en algún momento pensaba '¿cómo las crean?, ¿qué usan?'</i>. (Mujer, 15 años, vacunada)</li> <li>• <i>Para mí es una boludez no vacunarse, aunque yo no esté vacunada.</i> (Mujer, 15 años, no vacunada)</li> </ul>
Contacto con discursos reticentes a la vacunación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Había [influencers] a favor y en contra. Los que sigo estaban más a favor. Los que estaban en contra decían que era todo mentira, que no había que vacunarse ni usar barbijo, los anti-vacunas. (...) Yo pienso que vos podés no creerlo, pero lo estás viendo en todos lados.</i> (Mujer, 14 años, vacunada)</li> <li>• <i>Me llega información a favor y en contra de la vacuna, llegué a leer que tomar jugo de manzana prevenía la infección como la vacuna... Eso es mentira.</i> (Varón, 14 años, vacunado)</li> <li>• <i>Vi información de los dos bandos, a favor y en contra de la vacuna, o incluso de la pandemia en sí. Pero yo me daba cuenta por sentido común qué cosas eran verdad y qué no.</i> (Varón, 17 años, no vacunado)</li> <li>• <i>De los dos lados se exageraba mucho. En la tele exageraban mucho. Gente con asma que le ponían que se murió por COVID, y así van aumentando los casos (...). Tenía un compañero que estaba en contra, decía que era todo mentira, muchos decían eso, del Gobierno que nos quieren controlar. Un poco primero pensaba que era así, había personas que decían que toda la pandemia fue armada.</i> (Varón, 17 años, no vacunado)</li> </ul>
Afinidad con discursos reticentes a la vacunación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Yo no quería [ponerme la vacuna] porque generalmente la vacuna científicamente se realiza en diez años, y esta salió de la nada. [Esa información] la busqué y la encontré en la Organización de Salud, en Google.</i> (Mujer, 15 años, vacunada)</li> <li>• <i>El COVID llegó de la nada y fue todo muy extraño (...) [La vacunación] no lo sentía como algo confiable (...) Te la dabas o no te ibas a contagiar igual. Sentía que no tenía que dármela. [Quienes promovieron la vacunación] estaban opinando de algo que no sabían, afirmaban algo que nadie lo sabía, tampoco es confiar en algo 100 % cuando ni siquiera vos sabés si es verdad.</i> (Mujer, 14 años, vacunada)</li> </ul>

imaginario) de la vacunación para trasladarse, viajar, trabajar, estudiar o realizar actividades deportivas; la percepción del riesgo con el aumento de la morbimortalidad por COVID-19; y la responsabilidad colectiva (Tabla 5).

## DISCUSIÓN

En coincidencia con otras investigaciones en Argentina, en este estudio se observó que la televisión, las redes sociales y la familia fueron útiles para informarse y formar opinión sobre las vacunas contra COVID-19.<sup>19-21</sup> Distintos estudios señalan las redes sociales e internet como espacios privilegiados de circulación de información reticente a la vacunación, con mayor consumo entre jóvenes.<sup>22,23</sup> Se ha señalado que los entornos virtuales tienden a la segregación de posturas, o a una permeabilidad que favorece los contenidos reticentes a la vacunación.<sup>24,25</sup> Los entrevistados recibieron información de “ambos bandos” y no confiaron en toda la información con la que entraron en contacto. Es destacable que todos recibieron publicidad oficial de la vacuna en redes sociales y discursos reticentes a la vacunación.

Como sugieren otros estudios, la opinión de los entrevistados sobre la vacunación no se expresa en posturas dicotómicas entre plena confianza y desconfianza, sino como un espectro de posturas.<sup>19,26-28</sup> Los discursos registran ambivalencias y miedos, sin que eso signifique rechazo. En dos entrevistas, se identificaron ideas afines a los discursos reticentes a la vacunación; la desconfianza a la vacuna se vinculó con sus tiempos de producción, la sospecha de origen de la pandemia y la eficacia de la vacuna, aspectos que se describen en la literatura especializada.<sup>25,29-31</sup>

El modelo de las “5 C” permite analizar barreras y facilitadores para la vacunación:<sup>16</sup>

- **Confianza:** en la vacuna, el sistema de salud y las políticas públicas.
- **Complacencia:** percepción del riesgo de enfermar y necesidad de la vacuna.
- **Conveniencia:** barreras geográficas, económicas o culturales.
- **Responsabilidad colectiva.**
- **Cálculo:** capacidad de obtener información completa sobre la vacuna.

**TABLA 4. Citas textuales sobre toma de decisión y acceso a la vacuna contra COVID-19**

Dimensiones	Citas textuales
Toma de decisión compartida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>La decisión de vacunarnos la tomamos en familia, todos estábamos de acuerdo.</i> (Varón, 17 años, vacunado)</li> <li>• <i>Me estaban preguntando, se habló, la decisión la tomé en parte yo, (...) y en parte ellos.</i> (Varón, 16 años, vacunado)</li> <li>• <i>Yo lo hacía [sacar turno de la vacunación], pero obviamente con el consentimiento de mi mamá.</i> (Mujer, 15 años, vacunada)</li> <li>• <i>Lo decidió mi mamá, pero me lo consultó. Yo le dije que, cuando saliera la vacuna, yo me iba a mandar.</i> (Mujer, 15 años, vacunada)</li> </ul>
Discrepancia de opinión respecto a referentes adultos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cuando mis papás empezaron a hablar de la vacuna, que le tenían miedo, ¿cómo vas a tener miedo si ni siquiera te vacunaste? Una cosa es que te vacunes y que te haya pasado algo, ¿cómo le vas a tener miedo a algo que no te animaste a hacer?</i> (Mujer, 15 años, no vacunada)</li> <li>• <i>Mi mamá no quería que nos vacunarán porque un familiar en Estados Unidos le dijo que las vacunas no estaban aprobadas y eran peligrosas. Yo siempre quise vacunarme.</i> (Varón, 14 años, vacunado)</li> <li>• <i>[Cuando se inicia la vacunación a adolescentes] estaba un poco contento, pero al mismo tiempo estaba con la duda (...) Escuchaba a mi mamá todo el tiempo decir 'te vas a morir si te ponés la vacuna' (...). Ella estaba en contra y quería asustarme con eso y me daba duda de si me haría mal.</i> (Varón, 14 años, vacunado)</li> <li>• <i>Mi mamá decía que había que dársela. Yo pensaba que no iba a servir tanto. Creí que darme la vacuna no te iba a beneficiar tanto. Te iba a poder reforzar, pero no sentía que era tan necesario.</i> (Mujer, 14 años, vacunada)</li> </ul>
Discrepancia en la toma de decisión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Yo pensaba que podía ser importante vacunarse. Pero mi mamá no me llevó. Y yo no quería ir solo.</i> (Varón, 17 años, no vacunado)</li> <li>• <i>Pero mi mamá estaba en contra y quería asustarme con eso (...) Convencí a mi mamá para hacerlo.</i> (Varón, 14 años, vacunado)</li> <li>• <i>Me vacuné por obligación, me obligó mi mamá.</i> (Mujer, 15 años, vacunada)</li> <li>• <i>Pasó un tiempo y yo esperé dos meses (...) Mi mamá sí o sí quería que me vacune, aparte me lo exigieron en entrenamiento (...) Era la única que no me había vacunado [en la familia]. "Vamos a vacunarnos, te tenés que vacunar".</i> (Mujer, 17 años, vacunada)</li> </ul>

Estos elementos aparecen en las entrevistas realizadas; la confianza en la vacunación no fue la única barrera identificada.

Un hallazgo fue que los entrevistados

desconocían las vacunas del Calendario Nacional de Vacunación y sus derechos en el acceso a la salud. Es notable que un reciente estudio en nuestro país señala como motivo principal

**TABLA 5. Citas textuales sobre barreras y facilitadores en el acceso a la vacunación contra COVID-19**

Dimensiones	Citas textuales								
Barreras	<table border="0"> <tr> <td>Conveniencia</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Era lejos y mi mamá no quería ir tan lejos.</i> (Mujer, 15 años, vacunada)</li> <li>• <i>Le dijeron que con cédula paraguaya no se daba. 'Sí o sí tiene que ser DNI'</i> (Mujer, 15 años, vacunada)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>Complacencia</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Podía llegar a ser grave, pero más para la gente adulta.</i> (Mujer, 14 años, vacunada)</li> <li>• <i>Te la dabas o no te la dabas te ibas a contagiar igual.</i> (Mujer, 14 años, vacunada)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>Confianza</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Me daba miedo (...) que haga un efecto distinto, no sabíamos qué podía tener, que haga mal.</i> (Varón, 16 años, vacunado)</li> </ul> </td> </tr> </table>	Conveniencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Era lejos y mi mamá no quería ir tan lejos.</i> (Mujer, 15 años, vacunada)</li> <li>• <i>Le dijeron que con cédula paraguaya no se daba. 'Sí o sí tiene que ser DNI'</i> (Mujer, 15 años, vacunada)</li> </ul>	Complacencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Podía llegar a ser grave, pero más para la gente adulta.</i> (Mujer, 14 años, vacunada)</li> <li>• <i>Te la dabas o no te la dabas te ibas a contagiar igual.</i> (Mujer, 14 años, vacunada)</li> </ul>	Confianza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Me daba miedo (...) que haga un efecto distinto, no sabíamos qué podía tener, que haga mal.</i> (Varón, 16 años, vacunado)</li> </ul>		
Conveniencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Era lejos y mi mamá no quería ir tan lejos.</i> (Mujer, 15 años, vacunada)</li> <li>• <i>Le dijeron que con cédula paraguaya no se daba. 'Sí o sí tiene que ser DNI'</i> (Mujer, 15 años, vacunada)</li> </ul>								
Complacencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Podía llegar a ser grave, pero más para la gente adulta.</i> (Mujer, 14 años, vacunada)</li> <li>• <i>Te la dabas o no te la dabas te ibas a contagiar igual.</i> (Mujer, 14 años, vacunada)</li> </ul>								
Confianza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Me daba miedo (...) que haga un efecto distinto, no sabíamos qué podía tener, que haga mal.</i> (Varón, 16 años, vacunado)</li> </ul>								
Facilitadores	<table border="0"> <tr> <td>Responsabilidad colectiva</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Me daba miedo enfermarme y enfermar a mi hermana, mi papá. Por eso en parte decidí vacunarme.</i> (Varón, 16 años, vacunado)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>Complacencia</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Entre los efectos adversos y enfermarse, ¿qué conviene más? El efecto adverso.</i> (Mujer, 14 años, vacunada)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>Confianza</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Casi todos se vacunaban y no pasaba nada.</i> (Varón, 16 años, vacunado)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>Conveniencia</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Me tengo que vacunar sí o sí porque quiero entrenar.</i> (Mujer, 17 años, vacunada)</li> <li>• <i>Supuestamente sin la vacuna no se podía salir del país, y nosotros queríamos volver a Paraguay.</i> (Mujer, 15 años, vacunada)</li> </ul> </td> </tr> </table>	Responsabilidad colectiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Me daba miedo enfermarme y enfermar a mi hermana, mi papá. Por eso en parte decidí vacunarme.</i> (Varón, 16 años, vacunado)</li> </ul>	Complacencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Entre los efectos adversos y enfermarse, ¿qué conviene más? El efecto adverso.</i> (Mujer, 14 años, vacunada)</li> </ul>	Confianza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Casi todos se vacunaban y no pasaba nada.</i> (Varón, 16 años, vacunado)</li> </ul>	Conveniencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Me tengo que vacunar sí o sí porque quiero entrenar.</i> (Mujer, 17 años, vacunada)</li> <li>• <i>Supuestamente sin la vacuna no se podía salir del país, y nosotros queríamos volver a Paraguay.</i> (Mujer, 15 años, vacunada)</li> </ul>
Responsabilidad colectiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Me daba miedo enfermarme y enfermar a mi hermana, mi papá. Por eso en parte decidí vacunarme.</i> (Varón, 16 años, vacunado)</li> </ul>								
Complacencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Entre los efectos adversos y enfermarse, ¿qué conviene más? El efecto adverso.</i> (Mujer, 14 años, vacunada)</li> </ul>								
Confianza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Casi todos se vacunaban y no pasaba nada.</i> (Varón, 16 años, vacunado)</li> </ul>								
Conveniencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Me tengo que vacunar sí o sí porque quiero entrenar.</i> (Mujer, 17 años, vacunada)</li> <li>• <i>Supuestamente sin la vacuna no se podía salir del país, y nosotros queríamos volver a Paraguay.</i> (Mujer, 15 años, vacunada)</li> </ul>								

de vacunación incompleta en adolescentes el desconocimiento sobre las vacunas que les corresponden y responsables adultos que no los llevaron a vacunarse.<sup>20</sup> Estudios en otros países indagan sobre las posibilidades ético-legales para vacunar a adolescentes que desean hacerlo sin autorización de sus cuidadores, o difunden estrategias para que los adolescentes los convenzan de vacunarlos.<sup>32,33</sup> El marco legal argentino salda estas discusiones; sin embargo, persiste desconocimiento sobre los derechos vinculados al acceso a la salud en la adolescencia.

Los resultados hallados sobre la formación de opiniones autónomas se encuentran en consonancia con estudios que destacan la importancia de la promoción de la participación de los adolescentes en la decisión de vacunarse.<sup>7-10</sup> Las redes sociales se presentaron como un canal predilecto para realizar campañas que tengan a los adolescentes como destinatarios. Parece importante sumar a los mensajes de promoción de la vacunación la invitación a participar en las decisiones sobre su salud y la difusión de sus derechos vinculados a la salud. Involucrar la participación adolescente en el diseño de estrategias de comunicación se ha mencionado como otro aspecto nodal para su éxito.<sup>34</sup>

Es notable que los entrevistados hayan referido ausencia de esta temática en el currículo escolar. La escuela podría ser escenario de aprendizaje sobre la vacunación y derechos de la adolescencia; y de construcción de una mirada crítica sobre la información que reciben.<sup>7,34</sup>

Los resultados de este estudio pueden orientar el diseño de estrategias de comunicación y promoción de los derechos a la salud integral y la vacunación en esta población.

Una fortaleza de este estudio es el abordaje de un tema poco explorado: la participación en la decisión de vacunarse desde la perspectiva de los adolescentes. La metodología cualitativa permitió abordar procesos complejos y ambivalencias, que estudios cuantitativos no logran detectar.

Como limitaciones, este estudio podría incurrir en sesgos de memoria por el tiempo transcurrido entre la entrevista y la decisión de vacunarse. Para contrarrestarlo, en las entrevistas se buscó contextualizar y dar tiempo para que se situaran en el momento de inicio de la vacunación.

## CONCLUSIONES

La familia, la televisión y las redes sociales fueron los ámbitos y canales donde los

adolescentes recibieron información sobre la vacuna contra COVID-19. Los entrevistados estuvieron en contacto tanto con discursos reticentes a la vacunación como con la publicidad oficial que promovía la vacunación, y evaluaron la confiabilidad de la información recibida. Ellos formaron una opinión autónoma respecto de sus cuidadores, con quienes no siempre coincidieron. A su vez, no siempre participaron en la decisión de vacunarse.

Como motivos de no vacunación se registró desconfianza, baja percepción del riesgo a enfermarse, temor a las inyecciones y barreras administrativas y geográficas.

Los resultados sugieren que se requieren estrategias de comunicación destinadas a adolescentes que promuevan su participación en el acceso a la vacunación y a las prácticas de salud. ■

## Agradecimientos

A Liliana Bustos, jefa del CeSAC 28, por alentar y posibilitar este estudio. Al Lic. Andrés Pereira por el asesoramiento metodológico. A los adolescentes que participaron del estudio.

Material suplementario disponible en: [https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2024/10281\\_AO\\_Santomaso\\_Anexo.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2024/10281_AO_Santomaso_Anexo.pdf)

## REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Cuáles son las 10 principales amenazas a la salud en 2019. Washington DC, 2019. [Consulta: 31 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/17-1-2019-cuales-son-10-principales-amenazas-salud-2019>
2. España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. ¿Cómo ha sido posible acelerar tanto la disponibilidad de vacunas? Madrid: Ministerio de Sanidad. [Consulta: 31 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/vacunas-contra-la-covid-19/como-ha-sido-posible-acelerar-tanto-la-disponibilidad-de-vacunas/>
3. del Cueto C, Viotti N. Ni solidarios, ni egoístas. Moralidades prácticas durante la pandemia. *Prácticas de Oficio*. 2020;1(25):85-101.
4. Bozzoli G, Candia A, Gutman D, Ichazo J, et al. Índice de confianza y acceso a las vacunas. Informe de resultados 2022. Buenos Aires: Fundación Bunge y Born; 2023. [Consulta: 31 de enero de 2024]. Disponible en: [https://www.fundacionbyb.org/\\_files/ugd/2aae47\\_a94adbfda5fa4df7b0a378e8c3f703b2.pdf](https://www.fundacionbyb.org/_files/ugd/2aae47_a94adbfda5fa4df7b0a378e8c3f703b2.pdf)
5. Ley N° 26.994. Código Civil y Comercial de la Nación. Boletín Oficial de la República Argentina, Buenos Aires, 8 de octubre de 2014. [Consulta: 27 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/235000-239999/235975/texact.htm>

6. Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Guía sobre derechos de adolescentes para el acceso al sistema de salud. 2018. [Consulta: 27 de noviembre de 2023]. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/guia\\_sobre\\_derechos\\_de\\_adolescentes\\_para\\_el\\_acceso\\_al\\_sistema\\_de\\_salud.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/guia_sobre_derechos_de_adolescentes_para_el_acceso_al_sistema_de_salud.pdf)
7. Herman R, McNutt LA, Mehta M, Salmon DA, et al. Vaccination perspectives among adolescents and their desired role in the decision-making process. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(7-8):1752-9.
8. Gowda C, Schaffer SE, Dombkowski KJ, Dempsey AF. Understanding attitudes toward adolescent vaccination and the decision-making dynamic among adolescents, parents and providers. *BMC Public Health.* 2012;12(1):509.
9. Mathur MB, Mathur VS, Reichling DB. Participation in the decision to become vaccinated against human papillomavirus by California high school girls and the predictors of vaccine status. *J Pediatr Health Care.* 2010;24(1):14-24.
10. Benin AL, Wu AC, Holmboe ES, Shapiro ED, Anyan W. How can we communicate about vaccines with adolescents and their parents? *Clin Pediatr (Phila).* 2010;49(4):373-80.
11. Rosenstock IM. Historical origins of the health belief model. *Health Educ Monogr.* 1974;2(4):328-35.
12. Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization programs. *Epidemiol Rev.* 1996;18(2):99-117.
13. Gilkey MB, Reiter PL, Magnus BE, McRee A-L, et al. Validation of the Vaccination Confidence Scale: A brief measure to identify parents at risk for refusing adolescent vaccines. *Acad Pediatr.* 2016;16(1):42-9.
14. UNICEF, OMS, OPS. Conocimientos, Actitudes y Prácticas en Costa Rica sobre la vacunación y la vacuna contra la COVID-19. 2021. [Consulta: 31 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.unicef.org/costarica/media/3871/file/Conocimientos,%20actitudes%20y%20pr%C3%A1cticas%20en%20Costa%20Rica%20sobre%20la%20vacunaci%C3%B3n%20y%20la%20vacuna%20contra%20la%20COVID19.pdf>
15. Betsch C, Schmid P, Heinemeier D, Korn L, et al. Beyond confidence: Development of a measure assessing the 5C psychological antecedents of vaccination. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208601.
16. Sage Working Group on Vaccine Hesitancy. Report of the Sage Working Group on Vaccine Hesitancy. 2014. [Consulta: 31 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.medbox.org/document/report-of-the-sage-working-group-on-vaccine-hesitancy#GO>
17. Ulin PR, Robinson ET, Tolley EE. Investigación aplicada en salud pública Métodos cualitativos. Washington DC: OPS; 2006. [Consulta: 31 de enero de 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/729/9275316147.pdf>
18. de Souza Minayo MC. La artesanía de la investigación cualitativa. Buenos Aires: Lugar; 2018.
19. Bruno D, Pereira A, Mena MF, Demonte F. Tensiones entre la aceptación social y la reticencia individual a la vacunación: la perspectiva de padres y madres que residen en la ciudad de Buenos Aires en el contexto de la pandemia por COVID-19. *Salud Colect.* 2022;18:e4258.
20. Fundación Huésped. Estudio sobre actitudes, barreras y prácticas en relación a la vacunación en residentes de la Argentina: informe final. Ciudad de Buenos Aires: Fundación Huésped; 2022. [Consulta: 27 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://save.org.ar/wp-content/uploads/2022/04/Informe-sobre-vacunacion-Argentina.pdf>
21. Argentina. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2015. [Consulta: 27 de noviembre de 2023]. Disponible en: [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000544cnt-2015\\_09\\_04\\_encuesta\\_nacional\\_factores\\_riesgo.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf)
22. Yasmin F, Najeeb H, Moeed A, Naeem U, et al. COVID-19 Vaccine Hesitancy in the United States: A Systematic Review. *Front Public Health.* 2021;9:770985.
23. Garrett R, Young SD. Online misinformation and vaccine hesitancy. *Transl Behav Med.* 2021;11(12):2194-9.
24. Puri N, Coomes EA, Haghbayan H, Gunaratne K. Social media and vaccine hesitancy: new updates for the era of COVID-19 and globalized infectious diseases. *Hum Vaccines Immunother.* 2020;16(11):2586-93.
25. Sued GE. El algoritmo de YouTube y la desinformación sobre vacunas durante la pandemia de COVID-19. *Chasqui (Quito).* 2020;1(145):163-80.
26. Cafiero F, Guille-Escuret P, Ward JK. "I'm not an antivaxer, but...": Spurious and authentic diversity among vaccine critical activists. *Soc Netw.* 2021;65:63-70.
27. Cruz Piqueras M, Rodríguez García de Cortazar A, Hortal Carmona J, Padilla Bernáldez J. Reticencia vacunal: análisis del discurso de madres y padres con rechazo total o parcial a las vacunas. *Gac Sanit.* 2019;33(1):53-9.
28. Nolte F, Pacchiotti A, Castellano V, Lamy P, Gentile A. Reticencia a la vacunación: abordaje de su complejidad. *Rev Hosp Niños (B. Aires).* 2016;58(261):16-22.
29. Allington D, McAndrew S, Moxham-Hall V, Duffy B. Coronavirus conspiracy suspicions, general vaccine attitudes, trust and coronavirus information source as predictors of vaccine hesitancy among UK residents during the COVID-19 pandemic. *Psychol Med.* 2021;53(1):236-47.
30. Nazlı ŞB, Yiğman F, Sevindik M, Deniz Özturan D. Psychological factors affecting COVID-19 vaccine hesitancy. *Ir J Med Sci.* 2022;191(1):71-80.
31. Qasim R, Shah H, Sultan A, Yaqoob M, et al. Exploring the beliefs and experiences with regard to COVID-19 vaccine hesitancy and acceptance in a slum of Karachi, Pakistan. *Health Promot Int.* 2022;37(6):daac140.
32. Zimet GD, Silverman RD, Bednarczyk RA, English A. Adolescent consent for human papillomavirus vaccine: ethical, legal, and practical considerations. *J Pediatr.* 2021;231:24-30.
33. VaxTeen [Internet]. [Consulta: 30 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.vaxteen.org/>
34. Piot P, Larson HJ, O'Brien KL, N'kengasong J, et al. Immunization: vital progress, unfinished agenda. *Nature.* 2019;575(7781):119-29.

# Qualitative study on information, trust in and access to COVID-19 vaccines among adolescents at a healthcare center in Buenos Aires

Carla A. Santomaso<sup>a</sup>, Pamela Pavez Rakela<sup>a</sup>, María A. Pirker Asategui<sup>a</sup>, Natalia More<sup>a</sup>,  
Florencia Cáceres<sup>a</sup>, María P. Pedalino<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** During adolescence, individuals start to make autonomous decisions about their health. Vaccination involves contextual, group, and vaccine-specific dimensions. We sought to know the information, trust, and decision to receive the COVID-19 vaccine among adolescents who attended a healthcare center in Buenos Aires.

**Objectives.** To identify settings and channels through which adolescents accessed information about the COVID-19 vaccine at a healthcare center in Buenos Aires. To describe their opinions about the different statements on vaccination. To describe their participation in COVID-19 vaccination. To identify barriers and facilitators to COVID-19 vaccination in this population.

**Population and methods.** Qualitative study. Semi-structured interviews with adolescents who attended this healthcare facility. The sample was heterogeneous; the sample size was estimated by theoretical saturation. A thematic analysis of data was done.

**Results.** A total of 14 interviews were conducted. Interviewees obtained information about the COVID-19 vaccine from their families, TV, and social media. All received information from both official campaigns and anti-vaccine communications. They analyzed the information they received and formed their own opinion. Their decision about the vaccine was not always respected. Hesitancy, a low perception of risk, fear of needles, administrative and geographic barriers were reasons for not receiving the vaccine.

**Conclusions.** Communication strategies targeted at adolescents are required that encourage their involvement in access to vaccination.

**Keywords:** vaccine hesitancy; right to health; COVID-19 vaccines; health knowledge, attitudes, practice; adolescent.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10281>.eng

**To cite:** Santomaso CA, Pavez Rakela P, Pirker Asategui MA, More N, et al. Qualitative study on information, trust in and access to COVID-19 vaccines among adolescents at a healthcare center in Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310281.

<sup>a</sup> Center for Health and Community Action no. 28, City of Buenos Aires, Argentina.

**Correspondence to** Carla A. Santomaso: [agustinasantomaso@gmail.com](mailto:agustinasantomaso@gmail.com)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 11-30-2023

**Accepted:** 3-13-2024



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

## INTRODUCTION

In 2019, the World Health Organization (WHO) identified vaccine hesitancy as one of the main threats to global health.<sup>1</sup> This phenomenon worsened with the accelerated development, authorization, and distribution of COVID-19 vaccines.<sup>2,3</sup>

In Argentina, trust in vaccination in 2022 improved compared to 2021, but did not regain pre-pandemic levels. Adolescence is the age group with the lowest levels of trust in vaccination.<sup>4</sup>

The decision to receive the COVID-19 vaccine among adolescents poses a novel situation because it is a non-mandatory vaccine and because vaccination was not present in adolescence: as per the national vaccination schedule, children must be vaccinated until 11 years of age, an age at which the decision is still left to their caregivers.

During adolescence, individuals start to make decisions about their health in an autonomous manner. This progressive autonomy is recognized by the Civil and Commercial Code: as of 13 years of age, adolescents may access low-risk health practices without the authorization of their caregivers; as of 16 years of age, their full decision-making capacity regarding their health is recognized.<sup>5,6</sup> The promotion of the right to vaccination among adolescents must recognize such autonomy. Several studies recommended promoting adolescent participation to improve vaccination coverage.<sup>7-10</sup>

Different models have been developed to explain access to vaccination.<sup>11-15</sup> This process involves several dimensions:<sup>16</sup>

- Contextual: media presence; opinion leaders; religious, cultural, socioeconomic factors; geographical barriers.
- Group and individual: family members' experience, beliefs and attitudes about health, relationship with health services, risk-benefit perception, collective responsibility.
- Vaccination-related: risk of infection and benefits of vaccination, new vaccine, route of administration, costs, attitude of healthcare providers.

At Center for Health and Community Action (Centro de Salud y Acción Comunitaria, CeSAC) no. 28, it was observed that adolescents not always agreed with their caregivers (for and against) in relation to the COVID-19 vaccination and their decision was not always respected. The following questions guided this study: How does the process

of information, trust and decision-making regarding vaccination among adolescents work? What is the extent of adolescents' participation in decision-making?

The study objectives are detailed below:

- To identify the settings (family, peers, school) and channels (mass media and social media) through which adolescents attending the CeSAC 28 accessed information about the COVID-19 vaccine.
- To describe their opinions about the different statements on vaccination.
- To describe their participation in decision-making regarding COVID-19 vaccination.
- To identify barriers and facilitators to COVID-19 vaccination in this population.

## POPULATION AND METHODS

This was a qualitative study. The study population was made up of adolescents aged 13 to 17 years attending the CeSAC 28 and residing in Argentina from the start of COVID-19 vaccination until the study was conducted.

CeSAC 28 is located in the south of the City of Buenos Aires. This area encompasses 2 working-class neighborhoods, a residential area, factories, and 3 secondary schools. Adolescents mainly attended the site for health checkups, physical fitness certificates, and sexual healthcare. For the most part, they had public health coverage exclusively, and resided or studied in the area.

Semi-structured interviews with open questions arranged around thematic focuses were conducted (*Supplementary material*). This instrument allowed to recognize attitudes, contradictions, and ambiguities about vaccination and to address the complexity of their involvement in the decision to be vaccinated.<sup>17,18</sup>

The sample was intentionally heterogeneous and, therefore, initially, adolescents who attended this healthcare facility of different sexes, ages, and vaccination statuses were invited to participate. Subsequently, boys and unvaccinated adolescents were especially invited to participate, as there were few participants with these characteristics.

The final number of interviews was defined by theoretical saturation, i.e., interviews were conducted until no new information was obtained about the decision-making process and about access to information about the vaccine.

The interviews were conducted by 2 investigators, who were trained by the team sociologist. The interviews were done before or

after the consultation at the healthcare center. To prevent participation in the research from interfering with the physician-patient relationship, it was established that the interviewers should not have been physicians of the interviewees; this criterion also sought to minimize any bias.

The audio of the interviews was recorded and a thematic analysis of the data was performed; this is an inductive and iterative process involving: reading, coding, reduction, presentation, and overall interpretation of data.<sup>17</sup> After reading the recorded interviews, the interview fragments were coded in a spreadsheet in a matrix with thematic focuses. New thematic focuses were added to those proposed initially based on consistent themes. The thematic focuses were: settings and channels of information (family, peers, school, mass media, social media), social statements and attitudes towards vaccination, relationship with health services and access to the vaccine, participation in the vaccination process. Initially, 2 team physicians coded the interviews; then, the sociologist conducted a new round of coding, seeking to triangulate the coding.

The study protocol was approved on 9-5-2022 by the Ethics Committee of Hospital Zubizarreta, under registration code 7616, resolution DI-2022-167-GCABA-HGADS. Adolescents were invited to voluntarily participate in the interviews and were asked to sign an informed consent.

## RESULTS

A total of 14 interviews were conducted between October 2022 and February 2023. The characteristics of participants are described in *Table 1*.

## Access to information about the COVID-19 vaccine

Vaccination was not a relevant topic among peer groups. In the setting of the social isolation due to the pandemic, families became a setting of high information flow (*Table 2*).

The greatest quantity of information about the vaccines was obtained from TV. Participants also mentioned that they received a lot of information from the Internet, even without looking for it. All participants received information from official vaccination campaigns in social media (*Table 2*).

In relation to the school, there is agreement in that both teachers and authorities recommended vaccination, and sometimes provided information. Vaccination was introduced in the school curriculum in just 1 case. Although the vaccine was not required to attend school, in some cases such hypothetical possibility served as a motivation to get vaccinated (*Table 2*).

## Information

Regarding the information accessed by interviewees, they interpreted that vaccination reduced the risk of getting COVID-19 or the risk for serious complications. They also recognized adverse effects and, in several cases, acknowledged herd immunity. In general, they were unaware of vaccine brands and the vaccination schedule. They did not have information about the vaccines included in the national vaccination schedule (*Table 2*).

Regarding their rights to access healthcare, 5 interviewees did not know they could attend appointments on their own or there was confusion

**TABLE 1. Characteristics of interviewed participants**

Characteristics	Total	
Sex	Male	5
	Female	9
Age in years	Median (range)	15 (14–17)
Level of education	Attending secondary school	13
	Complete secondary education	1
Employment status	Currently working	2
Place of residence	Villa 15	13
	Villa Lugano	1
Type of household	Nuclear family	12
	Composite/extended family	2
Vaccination	Complete vaccination schedule	4
	Incomplete vaccination schedule	8
	No vaccination	2
Total number of interviewed participants		14



**TABLE 2. Quotations regarding information about COVID-19 vaccines**

Dimension	Quotations
<b>Information exchange settings</b>	
Family	• <i>People talked a lot [about the vaccine]; my family was OK with it.</i> (Boy, 15 years old, vaccinated)
Peers	• <i>We didn't talk about the vaccine with my friends; I only heard about it when I ran into them and they said their arm hurt.</i> (Boy, 17 years old, unvaccinated)
School	• <i>If we didn't want it, they didn't force us; but if we wanted the vaccine, they offered places to go get it.</i> (Girl, 15 years old, vaccinated)
Mass media	• <i>We were always watching the news, especially at that time, with the COVID news (...). We found out on TV that vaccines would be coming little by little, and that's how we got information more than anything else.</i> (Girl, 14 years old, vaccinated)
Social media/ Internet	• <i>I wasn't looking for information. The information found me. I had information for and against the vaccine.</i> (Boy, 14 years old, vaccinated) • <i>I looked for information in social media and learned from them.</i> (Girl, 15 years old, unvaccinated)
<b>Information</b>	• <i>The vaccines went back in time (sic) so that they could get to hospitals faster, so that people didn't die so soon.</i> (Girl, 15 years old, vaccinated) • <i>The tetanus vaccine, the flu vaccine... I don't know much about it. As long as I know, my vaccination schedule is complete.</i> (Boy, 14 years old, vaccinated) • <i>I think I had to go there [to the vaccination center] with a caregiver because I'm underage and you have to be with a responsible adult in case something happened.</i> (Girl, 15 years old, vaccinated)

about it. In the case of a migrant interviewee, she was unaware of her right to healthcare even without a national identity card document (Table 2).

### Confidence

Trust was built on ambiguity, ambivalence, and contradictions. There was no strict division between those who trusted in and those who rejected vaccination. Even those who decided to be vaccinated reported feelings of fear and uncertainty, especially in relation to adverse effects. One of the interviewees commented that she was in favor, opposing her hesitant family, but decided not to be vaccinated (Table 3).

### Anti-vaccination communications

All participants were in contact with communications of vaccine hesitancy via Facebook, Instagram, YouTube, TV shows (they mostly pointed to a specific TV channel), family members, or peers. Two adolescents were more sympathetic to these discourses, pointing out that vaccine hesitancy was related to the development times of a new vaccine, its effectiveness, and the suspected origin of the pandemic (Table 3).

Interviewees analyzed the information they received and formed an autonomous opinion, both those who trusted vaccines and those who did not. They were not always able to explain why certain information was more reliable than other. In relation to the mass media, they indicated that the word of journalists, healthcare providers, and scientists made them trust in vaccination (Table 3).

### Decision-making: involvement and autonomy

For most interviewees, the decision to be vaccinated was shared with their caregivers, accompanying the development of progressive autonomy through the exchange of opinions. Five adolescents disagreed with their parents in their opinion about vaccination. Sometimes, the decision to be vaccinated was conflictive and their opinion was not always taken into account (Table 4).

### Barriers and facilitators

Among the reasons for non-vaccination or incomplete vaccination schedules, geographic or administrative barriers were described: distance from vaccination centers, difficulties in enrollment, ID requirements, and vaccine availability. They also mentioned vaccine hesitancy or fear of adverse effects, as well as the perception of low risk of getting COVID-19 (Table 5).

The following facilitators were identified, especially among participants who were hesitant: increased confidence in the vaccine when their acquaintances were vaccinated and increased coverage in general; convenience due to the (actual or imagined) vaccination requirement for travel, work, study, or sports activities; the perception of risk with the increase in morbidity and mortality due to COVID-19; and collective responsibility (Table 5).

## DISCUSSION

Consistent with other studies conducted in Argentina, this study found that TV, social

**TABLE 3. Quotations regarding information about COVID-19 vaccines and contact with anti-vaccine communications**

Dimension	Quotations
Confidence	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>I had doubts but at the same time I wanted to get the vaccine.</i> (Boy, 14 years old, vaccinated)</li> <li>• <i>When you think about the chemical compounds they put in you (...) I trusted in the vaccine, but at some point I thought: "How are they manufactured? What do they use?"</i> (Girl, 15 years old, vaccinated)</li> <li>• <i>I think it's stupid not to get the vaccine, even if I'm not vaccinated.</i> (Girl, 15 years old, unvaccinated)</li> </ul>
Contact with anti-vaccination communications	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Some [influencers] were in favor, some against. The ones I follow were more in favor. Those who were against said that it was all a lie, that there was no need to get vaccinated or wear a mask, the anti-vaxxers. (...) I think you may not believe it, but you can see it everywhere.</i> (Girl, 14 years old, vaccinated)</li> <li>• <i>I got information for and against the vaccine, I even read that drinking apple juice prevented the infection like the vaccine... That's a lie.</i> (Boy, 14 years old, vaccinated)</li> <li>• <i>I had information from both sides, for and against the vaccine, or even the pandemic itself. But I could tell by common sense what was true and what was not.</i> (Boy, 17 years old, unvaccinated)</li> <li>• <i>Both sides exaggerated. People on TV exaggerated. People with asthma were reported to have died from COVID, and so the cases increased (...) One of my classmates was against it; he said that it was all a lie, many people said that, that the government wanted to control us. At first I kind of thought it was so, there were people who said that the whole pandemic was staged.</i> (Boy, 17 years old, unvaccinated)</li> </ul>
Affinity with anti-vaccination discourses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>I didn't want to [get the vaccine] because in general, scientifically, vaccines take 10 years to be developed, and this vaccine came out of nowhere. I looked it up and found [this information] in the Health Organization, Google.</i> (Girl, 15 years old, vaccinated)</li> <li>• <i>COVID came out of nowhere, it was all so weird (...) I didn't feel [vaccines] were reliable (...) Whether you got the vaccine or not, you could get COVID anyway. I felt I didn't need to get it. [Those who promoted vaccination] were talking about something they didn't know, they were affirming something that nobody knew; you can't trust something 100% when you don't even know if it is true.</i> (Girl, 14 years old, vaccinated)</li> </ul>

media, and families were useful in providing information and forming opinions about COVID-19 vaccines.<sup>19–21</sup> Different studies point to social media and the Internet as privileged spaces for the circulation of anti-vaccination information, with greater consumption among youth.<sup>22,23</sup> It has been noted that online settings tend to segregate positions or to a permeability that favors vaccine hesitancy content.<sup>24,25</sup> The interviewees received information from “both sides” and did not trust all the information they obtained. It is worth mentioning that they all came into contact with official vaccine campaign information on social media and anti-vaccine communications.

As other studies suggest, interviewees' perspectives on vaccination are not expressed in dichotomous positions between full confidence and distrust, but as a spectrum of positions.<sup>19,26–28</sup> Their opinions entail ambivalence and fears, without this meaning rejection. In 2 interviews, ideas related to vaccine hesitancy were identified; distrust of vaccines was related to its development times, suspicion about the origin of the pandemic, and vaccine effectiveness, aspects described in

the specialized literature.<sup>25,29–31</sup>

The “5 C's” model allows to analyze barriers and facilitators to vaccination:<sup>16</sup>

- Confidence: in the vaccine, the health system, and public policies.
- Complacency: perception of the risk of disease and the need to get vaccinated.
- Constraints: geographic, financial, or cultural barriers.
- Collective responsibility.
- Calculation: ability to obtain full information about the vaccine.

These elements were observed in the interviews; vaccine hesitancy was not the only barrier identified.

A finding of this study was that interviewees were unaware of the vaccines included in the national vaccination schedule and of their rights in relation to healthcare access. It is worth noting that a recent study carried out in our country pointed out that the main reason for an incomplete vaccination schedule in adolescents is the lack of knowledge about mandatory vaccines and the adults responsible for not taking them to be

**TABLE 4. Quotations regarding decision-making and access to COVID-19 vaccines**

Dimension	Quotations
Shared decision-making	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>We decided to get the vaccine as a family, we all agreed.</i> (Boy, 17 years old, vaccinated)</li> <li>• <i>They asked me, we talked about it, I made part of the decision on my own (...) and they also did their part.</i> (Boy, 16 years old, vaccinated)</li> <li>• <i>I did it [get a vaccine appointment], but of course I had my mom's consent.</i> (Girl, 15 years old, vaccinated)</li> <li>• <i>My mom decided it, but she asked me. I told them that once the vaccine was here, I was going to get it.</i> (Girl, 15 years old, vaccinated)</li> </ul>
Disagreement in opinions with their adult role models	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>When my parents started talking about the vaccine, saying they were afraid of it, how can you be afraid if you didn't even get vaccinated? It's one thing if you get vaccinated and something happened to you, but how can you be afraid of something you didn't dare to do?</i> (Girl, 15 years old, unvaccinated)</li> <li>• <i>My mom didn't want us to be vaccinated because a relative in the United States told her that the vaccines were not approved and were dangerous. I always wanted to get the vaccine.</i> (Boy, 14 years old, vaccinated)</li> <li>• <i>[When vaccines were available for adolescents] I was kind of happy, but at the same time, I had doubts (...) I heard my mom all the time saying "you're going to die if you get the vaccine" (...). She was against it and wanted to scare me, she made me doubt if it was bad for me.</i> (Boy, 14 years old, vaccinated)</li> <li>• <i>My mom said we had to get it. I thought it wasn't that effective. I thought getting the vaccine would not be a great benefit. It was a reinforcement, but I didn't feel it was so necessary.</i> (Girl, 14 years old, vaccinated)</li> </ul>
Disagreement in decision-making	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>I thought getting the vaccine could be important. But my mom didn't take me to the vaccination center. And I didn't want to go on my own.</i> (Boy, 17 years old, unvaccinated)</li> <li>• <i>But my mom was against it and wanted to scare me about it (...) I convinced my mom to do it.</i> (Boy, 14 years old, vaccinated)</li> <li>• <i>I got vaccinated out of obligation, my mother forced me to.</i> (Girl, 15 years old, vaccinated)</li> <li>• <i>It was a while and I waited 2 months (...) My mom really wanted me to get vaccinated, and it was a requirement for my training (...) I was the only one who had not been vaccinated [in my family]. "Let's do it, you have to get the vaccine."</i> (Girl, 17 years old, vaccinated)</li> </ul>

vaccinated.<sup>20</sup> Studies conducted in other countries investigated the ethical-legal possibilities for vaccinating adolescents who wanted to be vaccinated without the authorization of their

caregivers or disseminated strategies to convince adolescents to vaccinate them.<sup>32,33</sup> The legal framework in Argentina settles these discussions; however, there is still a lack of knowledge about

**TABLE 5. Quotations regarding barriers and facilitators to access to COVID-19 vaccines**

Dimension	Quotations
Barriers	<p>Convenience</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>It was far away and my mom didn't want to travel far.</i> (Girl, 15 years old, vaccinated)</li> <li>• <i>They told her that with my ID from Paraguay I couldn't get it. "She needs to have an Argentine ID."</i> (Girl, 15 years old, vaccinated)</li> </ul> <p>Complacency</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>It could be serious, but especially for adults.</i> (Girl, 14 years old, vaccinated)</li> <li>• <i>Whether you got the vaccine or not, you could get COVID anyway.</i> (Girl, 14 years old, vaccinated)</li> </ul> <p>Confidence</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>I was scared (...) of developing a different effect, we didn't know what it was made of, it could be harmful.</i> (Boy, 16 years old, vaccinated)</li> </ul>
Facilitators	<p>Collective responsibility</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>I was scared of getting COVID and infecting my sister, my dad. In part, that's why I decided to get the vaccine.</i> (Boy, 16 years old, vaccinated)</li> </ul> <p>Complacency</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Between developing adverse effects or getting COVID, what's better? An adverse effect.</i> (Girl, 14 years old, vaccinated)</li> </ul> <p>Confidence</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Almost everyone was getting vaccinated and nothing happened.</i> (Boy, 16 years old, vaccinated)</li> </ul> <p>Convenience</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>I had to get the vaccine because I wanted to train.</i> (Girl, 17 years old, vaccinated)</li> <li>• <i>You were supposedly not allowed to leave the country if you weren't vaccinated, and we wanted to go back to Paraguay.</i> (Girl, 15 years old, vaccinated)</li> </ul>

adolescents' rights related to their access to healthcare.

The results regarding the formation of autonomous opinions are in line with studies that highlight the importance of promoting the participation of adolescents in the decision to be vaccinated.<sup>7-10</sup> Social media have emerged as a favorite channel for campaigns targeting adolescents. It seems important to add to the messages promoting vaccination an invitation to participate in decisions about their health and the dissemination of their health rights. Involving adolescents in the design of communication strategies has been mentioned as another key aspect for their success.<sup>34</sup>

It is worth noting that interviewees mentioned the absence of this theme in the school curriculum. Schools may be the setting for learning about vaccination and the rights of adolescents and for developing a critical view of the information they receive.<sup>7,34</sup>

The results of this study may guide the design of strategies for communication and promotion of the rights to integral health and vaccination in this population.

A strength of this study is the approach to a little explored topic: participation in the decision to be vaccinated from the perspective of adolescents. The qualitative methodology made it possible to address complex processes and ambivalences that quantitative studies cannot detect.

A limitation of this study is that it may be subject to recall bias due to the time elapsed between the interview and the decision to vaccinate. To counteract this, we sought to contextualize the interviews and allow time for them to situate themselves at the time vaccination began.

## CONCLUSIONS

Family, TV, and social media were the settings and channels through which adolescents received information about the COVID-19 vaccine. Interviewees were in contact with both anti-vaccine communications and official pro-vaccination campaigns and analyzed the reliability of such information. They formed their own opinion, regardless of their caregivers, with whom they did not always agree. In turn, they were not always involved in the decision to be vaccinated.

The reasons for not being vaccinated were hesitancy, a low perception of the risk of getting COVID-19, fear of needles, and administrative and geographic barriers.

The results suggest that communication strategies targeted at adolescents are required that encourage their involvement in access to vaccination and healthcare practices. ■

## Acknowledgments

We would like to thank Liliana Bustos, head of CeSAC 28, for encouraging and enabling this study. Also, we would like to thank Andrés Pereira, B.S., for his advice on methodology. And finally, we would like to thank the adolescents who participated in the study.

Supplementary material available at: [https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2024/10281\\_AO\\_Santomaso\\_Anexo.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2024/10281_AO_Santomaso_Anexo.pdf)

## REFERENCES

1. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Cuáles son las 10 principales amenazas a la salud en 2019. Washington DC, 2019. [Accessed on: January 31<sup>st</sup>, 2024]. Available at: <https://www.paho.org/es/noticias/17-1-2019-cuales-son-10-principales-amenazas-salud-2019>
2. España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. ¿Cómo ha sido posible acelerar tanto la disponibilidad de vacunas? Madrid: Ministerio de Sanidad. [Accessed on: January 31<sup>st</sup>, 2024]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/vacunas-contra-la-covid-19/como-ha-sido-posible-acelerar-tanto-la-disponibilidad-de-vacunas/>
3. del Cueto C, Viotti N. Ni solidarios, ni egoístas. Moralidades prácticas durante la pandemia. *Prácticas de Oficio*. 2020;1(25):85-101.
4. Bozzoli G, Candia A, Gutman D, Ichazo J, et al. Índice de confianza y acceso a las vacunas. Informe de resultados 2022. Buenos Aires: Fundación Bunge y Born; 2023. [Accessed on: January 31<sup>st</sup>, 2024]. Available at: [https://www.fundacionbyb.org/\\_files/ugd/2aae47\\_a94adbfda5fa4df7b0a378e8c3f703b2.pdf](https://www.fundacionbyb.org/_files/ugd/2aae47_a94adbfda5fa4df7b0a378e8c3f703b2.pdf)
5. Ley N° 26.994. Código Civil y Comercial de la Nación. Boletín Oficial de la República Argentina, Buenos Aires, 8 de octubre de 2014. [Accessed on: November 27<sup>th</sup>, 2023]. Available at: <https://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/235000-239999/235975/textact.htm>
6. Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Guía sobre derechos de adolescentes para el acceso al sistema de salud. 2018. [Accessed on: November 27<sup>th</sup>, 2023]. Available at: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/guia\\_sobre\\_derechos\\_de\\_adolescentes\\_para\\_el\\_acceso\\_al\\_sistema\\_de\\_salud.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/guia_sobre_derechos_de_adolescentes_para_el_acceso_al_sistema_de_salud.pdf)
7. Herman R, McNutt LA, Mehta M, Salmon DA, et al. Vaccination perspectives among adolescents and their desired role in the decision-making process. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(7-8):1752-9.
8. Gowda C, Schaffer SE, Dombkowski KJ, Dempsey AF. Understanding attitudes toward adolescent vaccination and the decision-making dynamic among adolescents, parents and providers. *BMC Public Health*. 2012;12(1):509.
9. Mathur MB, Mathur VS, Reichling DB. Participation in the decision to become vaccinated against human

- papillomavirus by California high school girls and the predictors of vaccine status. *J Pediatr Health Care*. 2010;24(1):14-24.
10. Benin AL, Wu AC, Holmboe ES, Shapiro ED, Anyan W. How can we communicate about vaccines with adolescents and their parents? *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49(4):373-80.
  11. Rosenstock IM. Historical origins of the health belief model. *Health Educ Monogr*. 1974;2(4):328-35.
  12. Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization programs. *Epidemiol Rev*. 1996;18(2):99-117.
  13. Gilkey MB, Reiter PL, Magnus BE, McRee A-L, et al. Validation of the Vaccination Confidence Scale: A brief measure to identify parents at risk for refusing adolescent vaccines. *Acad Pediatr*. 2016;16(1):42-9.
  14. UNICEF, OMS, OPS. Conocimientos, Actitudes y Prácticas en Costa Rica sobre la vacunación y la vacuna contra la COVID-19. 2021. [Accessed on: January 31<sup>st</sup>, 2024]. Available at: <https://www.unicef.org/costarica/media/3871/file/Conocimientos,%20actitudes%20y%20pr%C3%A1cticas%20en%20Costa%20Rica%20sobre%20la%20vacunaci%C3%B3n%20y%20la%20vacuna%20contra%20la%20COVID19.pdf>
  15. Betsch C, Schmid P, Heinemeier D, Korn L, et al. Beyond confidence: Development of a measure assessing the 5C psychological antecedents of vaccination. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208601.
  16. Sage Working Group on Vaccine Hesitancy. Report of the Sage Working Group on Vaccine Hesitancy. 2014. [Accessed on: January 31<sup>st</sup>, 2024]. Available at: <https://www.medbox.org/document/report-of-the-sage-working-group-on-vaccine-hesitancy#GO>
  17. Ulin PR, Robinson ET, Tolley EE. Investigación aplicada en salud pública Métodos cualitativos. Washington DC: OPS; 2006. [Accessed on: January 31<sup>st</sup>, 2024]. Available at: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/729/9275316147.pdf>
  18. de Souza Minayo MC. La artesanía de la investigación cualitativa. Buenos Aires: Lugar; 2018.
  19. Bruno D, Pereira A, Mena MF, Demonte F. Tensiones entre la aceptación social y la reticencia individual a la vacunación: la perspectiva de padres y madres que residen en la ciudad de Buenos Aires en el contexto de la pandemia por COVID-19. *Salud Colect*. 2022;18:e4258.
  20. Fundación Huésped. Estudio sobre actitudes, barreras y prácticas en relación a la vacunación en residentes de la Argentina: informe final. Ciudad de Buenos Aires: Fundación Huésped; 2022. [Accessed on: November 27<sup>th</sup>, 2023]. Available at: <https://save.org.ar/wp-content/uploads/2022/04/Informe-sobre-vacunacion-Argentina.pdf>
  21. Argentina. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2015. [Accessed on: November 27<sup>th</sup>, 2023]. Available at: [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000544cnt-2015\\_09\\_04\\_encuesta\\_nacional\\_factores\\_riesgo.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf)
  22. Yasmin F, Najeeb H, Moeed A, Naeem U, et al. COVID-19 Vaccine Hesitancy in the United States: A Systematic Review. *Front Public Health*. 2021;9:770985.
  23. Garrett R, Young SD. Online misinformation and vaccine hesitancy. *Transl Behav Med*. 2021;11(12):2194-9.
  24. Puri N, Coomes EA, Haghbayan H, Gunaratne K. Social media and vaccine hesitancy: new updates for the era of COVID-19 and globalized infectious diseases. *Hum Vaccines Immunother*. 2020;16(11):2586-93.
  25. Sued GE. El algoritmo de YouTube y la desinformación sobre vacunas durante la pandemia de COVID-19. *Chasqui (Quito)*. 2020;1(145):163-80.
  26. Cafiero F, Guille-Escuret P, Ward JK. "I'm not an antivaxer, but...": Spurious and authentic diversity among vaccine critical activists. *Soc Netw*. 2021;65:63-70.
  27. Cruz Piqueras M, Rodríguez García de Cortazar A, Hortal Carmona J, Padilla Bernáldez J. Reticencia vacunal: análisis del discurso de madres y padres con rechazo total o parcial a las vacunas. *Gac Sanit*. 2019;33(1):53-9.
  28. Nolte F, Pacchiotti A, Castellano V, Lamy P, Gentile A. Reticencia a la vacunación: abordaje de su complejidad. *Rev Hosp Niños (B. Aires)*. 2016;58(261):16-22.
  29. Allington D, McAndrew S, Moxham-Hall V, Duffy B. Coronavirus conspiracy suspicions, general vaccine attitudes, trust and coronavirus information source as predictors of vaccine hesitancy among UK residents during the COVID-19 pandemic. *Psychol Med*. 2021;53(1):236-47.
  30. Nazlı ŞB, Yiğman F, Sevindik M, Deniz Özturan D. Psychological factors affecting COVID-19 vaccine hesitancy. *Ir J Med Sci*. 2022;191(1):71-80.
  31. Qasim R, Shah H, Sultan A, Yaqoob M, et al. Exploring the beliefs and experiences with regard to COVID-19 vaccine hesitancy and acceptance in a slum of Karachi, Pakistan. *Health Promot Int*. 2022;37(6):daac140.
  32. Zimet GD, Silverman RD, Bednarczyk RA, English A. Adolescent consent for human papillomavirus vaccine: ethical, legal, and practical considerations. *J Pediatr*. 2021;231:24-30.
  33. VaxTeen [Internet]. [Accessed on: November 30<sup>th</sup>, 2023]. Available at: <https://www.vaxteen.org/>
  34. Piot P, Larson HJ, O'Brien KL, N'kengasong J, et al. Immunization: vital progress, unfinished agenda. *Nature*. 2019;575(7781):119-29.

# Hipotermia terapéutica: estudio descriptivo de una cohorte de 10 años en un hospital público de alta complejidad

María N. Nieves<sup>1</sup> , Mariela Jozefkowicz<sup>1</sup> , María C. Rubio Longo<sup>1</sup>, María B. Borgognoni<sup>1</sup> , Silvana Calligaris<sup>1</sup> , María T. Mazzucchelli<sup>1</sup> 

## RESUMEN

**Introducción.** La hipotermia terapéutica (HT) reduce el riesgo de muerte o discapacidad en niños con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) moderada-grave.

**Objetivo.** Describir una población de pacientes con EHI que requirió HT y su evolución hasta el alta hospitalaria.

**Población y métodos.** Estudio descriptivo de cohorte retrospectivo. Se analizaron todos los pacientes que ingresaron a HT entre 2013 y 2022. Se evaluaron datos epidemiológicos, clínicos, de monitoreo, tratamiento, estudios complementarios y condición al alta. Se compararon los factores de riesgo entre pacientes fallecidos y sobrevivientes, y de estos, los que requirieron necesidades especiales al alta (NEAS).

**Resultados.** Se incluyeron 247 pacientes. Mortalidad: 11 %. Evento centinela más frecuente: período expulsivo prolongado (39 %). Inicio del tratamiento: mediana 5 horas de vida. Convulsiones: 57 %. Eritropoyetina intravenosa: 66,7 %. Patrón anormal de monitoreo de función cerebral: 52 %. Normalización del monitoreo: mediana 24 horas. Resonancia magnética patológica: 42 %. Variables predictoras de mortalidad: Sarnat y Sarnat grave, y ecografía patológica al ingreso.

**Conclusión.** La mortalidad global fue del 11 %. Las derivaciones aumentaron en forma más evidente a partir del año 2018. El horario de inicio de HT fue más tardío que en reportes anteriores. Los signos neurológicos de gravedad según la escala de Sarnat y Sarnat y la ecografía cerebral basal patológica fueron predictores independientes de mortalidad al alta. Los pacientes con NEAS presentaron normalización del trazado del electroencefalograma de amplitud integrada más tardío. El hallazgo más frecuente en la resonancia fue la afectación de los ganglios basales. No se encontraron diferencias clínicas ni de complicaciones estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron eritropoyetina.

**Palabras clave:** hipoxia-isquemia encefálica; hipotermia terapéutica; mortalidad.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10264>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10264.eng>

**Cómo citar:** Nieves MN, Jozefkowicz M, Rubio Longo MC, Borgognoni MB, et al. Hipotermia terapéutica: estudio descriptivo de una cohorte de 10 años en un hospital público de alta complejidad. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310264.

<sup>1</sup> Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para** María N. Nieves: [marianoelianieves@gmail.com](mailto:marianoelianieves@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 2-11-2023

**Aceptado:** 18-3-2024



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

## INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una entidad responsable de compromiso neurológico grave permanente que afecta a 1-3 de cada 1000 recién nacidos en países desarrollados; puede incrementarse hasta 26/1000 en países en vías de desarrollo. Puede implicar graves secuelas y una mortalidad que puede alcanzar más del 60 %. Es la mayor causa de discapacidad en pacientes de término.

El estudio de Shankaran *et al.* demostró que la hipotermia terapéutica controlada (HT) iniciada dentro de las primeras 6 horas de vida y durante 72 horas reduce la morbimortalidad de pacientes con EHI moderada-grave.<sup>1</sup> Se considera un estándar de cuidado.

El Área de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital de Pediatría Garrahan inició su programa de tratamiento con HT en el año 2013, utilizando el método de hipotermia corporal total asociado al monitoreo de función cerebral (MFC). Así, se convirtió en centro receptor de pacientes con esta patología derivados tanto de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires como de distintas localidades de la provincia de Buenos Aires. Los pacientes son tratados de manera multidisciplinaria durante su internación y a su egreso continúan en seguimiento por el consultorio de Condiciones Crónicas Complejas.

El objetivo de este estudio es describir la población con EHI que requirió tratamiento con HT y su evolución hasta el egreso hospitalario, desde el inicio del programa de HT en nuestra unidad, durante 10 años.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Ingresaron al estudio todos los recién nacidos con diagnóstico de EHI moderada o grave que recibieron HT en el Área de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital Garrahan desde abril 2013 hasta diciembre 2022. Estudio de cohorte descriptivo retrospectivo con muestreo no probabilístico, consecutivo. Los datos fueron recolectados en forma simultánea a la presencia de los pacientes en la unidad en una planilla de datos prediseñada en programa REDCap.

El protocolo de tratamiento de EHI del servicio especifica los criterios de inclusión y tratamiento de los pacientes en HT. Se actualiza mediante la publicación de las guías de manejo de la Sociedad Argentina de Pediatría.<sup>2</sup>

La evaluación neurológica se realizó mediante la escala Sarnat y Sarnat al ingreso. Debido a que la mayoría de los pacientes fueron trasladados

desde otras instituciones, el momento de la evaluación dependió del horario de arribo.

Los pacientes inicialmente evaluados como EHI leve, fueron monitorizados durante las primeras 12 horas de vida para eventual recategorización.

Se utilizó una manta para hipotermia corporal total administrada automáticamente y controlada mediante un equipo de enfriamiento Criticool® o Blanketrol III®. La temperatura central objetivo debe ser de 33,5 °C y mantenerse durante 72 horas. La velocidad de recalentamiento fue de 0,5 °C/h; se enlentecía si presentaban o se agravaban los episodios convulsivos.

Desde octubre 2018 hasta agosto 2022, se utilizó eritropoyetina (EPO) como coadyuvante de la HT. Consistió en administrar 5 dosis de 1000 UI/kg, los días 1, 2, 3, 5 y 7 de vida. Se realizó un análisis estratificado entre la población que recibió EPO + HT y la que recibió solo HT.

Se registraron los valores de gases arteriales y ácido láctico sérico cada 12 horas y de laboratorio (hemograma, coagulograma, función renal, hepatograma, medio interno, amonio, troponinas, creatina-cinasa miocárdica [CK MB], péptido natriurético B [NT-proBNP]) cada 24 horas durante las 72 horas de HT.

Se realizó el MFC con estudio electroencefalográfico de amplitud integrada (EEGa) al pie de cama, utilizando CFM Olympic Brainz monitor® y OBM Olympic Brainz monitor®, desde el ingreso y hasta finalizar el recalentamiento.

La ecografía cerebral fue realizada al ingreso por médicos especialistas en diagnóstico por imágenes. Se completó la evaluación con electroencefalograma convencional (EEG) y resonancia magnética (RM) de cerebro posterior al recalentamiento.

La evaluación neurológica se efectuó durante la HT y previo al alta.

La base de datos fue confidencial; se empleó REDCAP para la recolección y R studio para el análisis estadístico. Para las variables continuas, se utilizaron estadísticas descriptivas (n, media, desvío estándar, rango y mediana) y para las categóricas, frecuencias y porcentajes. La evaluación de diferencias entre los grupos del estudio en relación con las variables basales se realizó en el caso de variables cuantitativas, con prueba de la *t* de Student o Wilcoxon según las condiciones de aplicabilidad. La comparación de variables cualitativas se llevó a cabo mediante una prueba de chi-cuadrado o Fisher según correspondía. Se realizó un

análisis comparativo de mortalidad hasta el alta. El nivel de significancia se estableció con un valor de  $p < 0,05$ . A partir de aquellas variables con significancia estadística, se realizaron dos modelos de regresión logística multivariado: uno para buscar factores predictores de mortalidad durante la internación y el segundo, que incluyó a los pacientes que permanecieron vivos, para buscar predecir necesidades especiales de atención de la salud (NEAS) al alta, definidas como aquellos pacientes que requirieron anticonvulsivantes, baclofeno, levomepromazina, sonda para alimentación enteral, oxígeno suplementario o traqueostomía. Se construyó un modelo multivariado entre los pacientes que egresaron con y sin NEAS, y los factores de riesgo considerados con significancia estadística  $< 0,2$  en el análisis bivariado. Como medida de riesgo, se utilizó *odds ratio* (OR, razón de probabilidades) con intervalo de confianza del 95 %. El estudio fue aprobado por la Dirección Asociada de Docencia e investigación del Hospital Garrahan.

## RESULTADOS

Completaron los criterios de inclusión 247 recién nacidos de los cuales 231 (92,7 %) fueron referidos desde Ciudad Autónoma y provincia de Buenos Aires. Nacieron en nuestra institución 16 niños con diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas.

Durante este período, se observó un aumento de las derivaciones, sobre todo a partir del 2018 (Figura 1).

La *Tabla 1* muestra las características de los pacientes al ingreso al Área de Terapia Intensiva Neonatal y su evolución clínica durante la internación.

La mortalidad global fue del 11 % (27/247). La comparación entre los pacientes que sobrevivieron al período neonatal y aquellos que no se describe en la *Tabla 2*.

A partir de esta comparación, se realizó un modelo logístico y se observó que la presencia de convulsiones, el Apgar a los 5 minutos, el ácido láctico, Sarnat y Sarnat grave, y la ecografía cerebral patológica al ingreso se relacionaron con la probabilidad de mortalidad al alta en el modelo bivariado. Al introducir estas variables en el modelo multivariado, resultó que el ingreso con Sarnat y Sarnat grave y la ecografía basal patológica al ingreso fueron las variables independientes predictoras de mortalidad (*Tabla 3*).

La mediana del tiempo de realización de las 218 RM fue 12 días de vida; el 42 % fueron patológicas.

Se prescribieron anticonvulsivantes en el 66 % de los casos; el 37,3 % persistía con esta prescripción al egreso.

Entre los pacientes vivos al egreso, se compararon las características de aquellos que tuvieron NEAS y los que no (*Tabla 4*). Se

FIGURA 1. Número de pacientes por año



EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica.



**TABLA 1. Característica de los pacientes y evolución clínica**

n	247
Embarazo no controlado (n [%])	190 (78,2)
Vía de parto (n [%])	
-Vaginal	118 (47,6)
-Cesárea	126 (50,8)
-Fórceps	4 (1,6)
Edad materna (mediana [RIC])	25 (21-31,75)
Paridad (mediana [RIC])	2 (1-3)
Evento centinela (n [%])	
-Expulsivo prolongado	73 (39)
-Desaceleraciones	48 (25,7)
-Parto distócico	26 (13,9)
-Desprendimiento de placenta normoinserta	15 (8)
-Rotura uterina	9 (4,8)
-Prolapso de cordón	7 (3,7)
-Circular de cordón	3 (3,2)
-Monitoreo no reactivo	3 (1,6)
Traslado (%)	231 (92,7)
Escala de Sarnat y Sarnat grave (n [%])	71 (28,7)
Peso en gramos (mediana [RIC])	3330 (2910-3690)
Edad gestacional (mediana [RIC])	39,00 (38,00-40,00)
pH cordón (mediana [RIC])	6,90 (6,80-6,97)
Déficit de base cordón (mediana [RIC])	-20 (-23,80-15)
pH 1.ª hora de vida (mediana [RIC])	7,16 (7,03-7,26)
Déficit de base 1.ª hora de vida (mediana [RIC])	-16,00 (-20,00-11,88)
Ácido láctico basal mg/dl (mediana [RIC])	40 (21-70)
Hemoglobina al ingreso g/dl (mediana [RIC])	13,05 (11,60-14,88)
Puntaje de Apgar (mediana [RIC])	
1 minuto	3 (1-3,75)
5 minutos	5 (4-6)
10 minutos	7,00 (6-7)
Horas de vida al ingreso a HT (mediana [RIC])	5 (4-6)
Mortalidad (n [%])	27 (10,9)
Presencia de convulsiones (n [%])	139 (56,7)
Uso de anticonvulsivantes (n [%])	155 (66,8)
Uso de opioides (n [%])	222 (90,2)
Uso de fármacos vasoactivos (n [%])	99 (41,8)
VIS (escala de vasoactivos inotrópicos) (mediana [RIC])	11 (10-27)
Uso de eritropoyetina (n [%])	162 (66,7)
Condición respiratoria al ingreso (n [%])	
Aire ambiente	66 (26,9)
Oxígeno por cánula	12 (4,9)
Ventilación no invasiva	1 (0,4)
ARM	166 (67,8)
Días de ARM (mediana [RIC])	5 (2-8)
Sepsis (n [%])	12 (4,9)
Presencia de trombosis (n [%])	3 (1,2)
Estado de conciencia alterado durante HT (n [%])	109 (43,9)
Somnoliento	61 (25)
Descerebración	2 (0,8)
Coma	46 (18,9)
Electroencefalograma patológico (EEG) al final de HT (n [%])	69 (33,2)
Ecografía cerebral basal patológica (n [%])	48 (21,2)
Edema	42 (16,9)
Hemorragia	6 (2,4)
Doppler alterado	2 (0,8)
Resonancia magnética patológica (n [%])	92 (42,2)
Isquemia localizada ganglios de la base	44 (17,7)

Isquemia difusa	38 (15,3)
Hemorragia	26 (10,5)
Tiempo en días a la RNM (mediana (RIC))	12 (9-18)
EEGa patológico (n [%])	122 (52,4)
Anormal discontinuo	58 (23,4)
Paroxismo supresión	45 (18,1)
Hipovoltado	44 (17,7)
Tiempo en horas a la normalización EEGa (mediana [RIC])	24 (0-48)
Días de internación (mediana [RIC])	20 (14-31)

RIC: intervalo intercuartílico; n: número; ARM: asistencia respiratoria mecánica; EEG: electroencefalograma; EEGa: electroencefalograma de amplitud integrada; HT: hipotermia terapéutica; RNM: resonancia magnética.

realizó un modelo logístico multivariado que mostró que el único predictor estadísticamente significativo de NEAS fue el tiempo a la normalización de EEGa, siendo más prolongado en los pacientes que tuvieron NEAS (53,91 horas vs. 16,22 horas;  $p < 0,001$ ). Por cada hora de retraso en la normalización del EEGa, aumentó

el 11 % (IC95% 6-20) la probabilidad de NEAS, independientemente del resto de las variables del modelo (Tabla 5).

Recibieron EPO 162 pacientes (66,7 %); no se encontró ninguna diferencia estadísticamente relevante ni clínica ni en las complicaciones entre los dos grupos.

**TABLA 2. Análisis de variables predictoras de mortalidad al alta**

	Alta hospitalaria	Mortalidad neonatal	$p$
n	220	27	
Evento centinela (%)			0,282
-Parto distócico	24 (14,4)	2 (10,5)	
-Desprendimiento de placenta	14 (8,4)	1 (5,3)	
-Desaceleraciones en el monitoreo	38 (22,8)	9 (47,4)	
-Prolapso de cordón	7 (4,2)	0 (0,0)	
-Rotura uterina	7 (4,2)	2 (10,5)	
-Expulsivo prolongado	68 (40,7)	5 (26,3)	
-Monitoreo no reactivo	3 (1,8)	0 (0,0)	
-Circular de cordón	6 (3,6)	0 (0,0)	
Embarazo no controlado (%)	170 (78,7)	19 (73,1)	0,686
Parto (%)			0,702
-vaginal	106 (48,2)	12 (44,4)	
-cesárea	110 (50,0)	15 (55,6)	
-fórceps	4 (1,8)	0 (0,0)	
Paridad (mediana [DE])	1,29 (1,53)	1,73 (2,49)	0,202
Edad materna en años (media [DE])	26,36 (7,20)	26,92 (7,00)	0,707
pH de cordón (media [DE])	6,88 (0,14)	6,90 (0,19)	0,651
pH de cordón <6,88	76 (34,5)	9 (33,3)	0,985
Déficit de base cordón (media [DE])	-19,32 (7,11)	-18,74 (6,57)	0,734
pH 1 hora de vida (media [DE])	7,13 (0,17)	7,00 (0,29)	0,108
Déficit de base 1 hora de vida (media [DE])	-15,88 (6,12)	-19,67 (6,47)	0,151
Puntaje Apgar 5 minutos (media [DE])	5,31 (1,63)	4,08 (1,44)	<b>&lt;0,001</b>
Horas al ingreso a la HT (media [DE])	5,93 (4,27)	5,01 (2,28)	0,312
Ácido láctico basal mg/dl (media [DE])	50,10 (46,55)	80,15 (79,63)	<b>0,006</b>
Edad gestacional semanas (media [DE])	39,08 (1,66)	38,88 (1,42)	0,558
Peso en gramos (media [DE])	3253,26 (664,38)	3319,51 (883,61)	0,644
Escala de Sarnat y Sarnat grave (%)	49 (22,4)	22 (81,5)	<b>&lt;0,001</b>
Ecografía SNC basal patológica (%)	36 (17,5)	12 (60,0)	<b>&lt;0,001</b>
Presencia de convulsiones (%)	118 (53,9)	21 (80,8)	<b>0,016</b>
Tratamiento con EPO intravenosa (%)	148 (67,9)	15 (57,7)	0,410

n: número; DE: desviación estándar; SNC: sistema nervioso central; EPO: eritropoyetina.

**TABLA 3. Análisis multivariado de mortalidad según variables predictoras**

Predictores	Razón de probabilidades (OR)	Error estándar	Mortalidad		p valor
			Intervalo de confianza		
(Intercepto)	0,01	0,02	0,00-0,17		<b>0,002</b>
Sarnat y Sarnat grave	13,49	11,11	2,97-77,98		<b>0,002</b>
Ecografía patológica	4,15	2,45	1,32-13,66		<b>0,016</b>
Ácido láctico basal	1,00	0,00	0,99-1,01		0,724
Convulsiones	0,32	0,25	0,06-1,48		0,150
Apgar 5 minutos	0,88	0,18	0,59-1,30		0,514
Observaciones	209				
Color:					
Desviación	92,526				
Probabilidad logarítmica	-46,263				

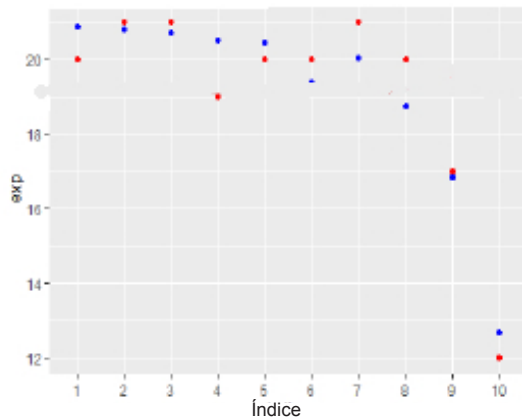
  

Observado
  Esperado

Hosmer and Lemeshow. Prueba de bondad de ajuste

chi cuadrado	df	P_valor
13,21794	8	0,1045678



**DISCUSIÓN**

En este estudio describimos la experiencia de 10 años en el uso de hipotermia corporal total con MFC continuo y evaluación multidisciplinaria de un área de Terapia Intensiva Neonatal con elevado porcentaje de pacientes derivados.

El número de pacientes ingresados por año aumentó marcadamente a partir del año 2018 sin variaciones hasta el 2023 (*Figura 1*), lo cual

coincidió con las publicaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría y el Ministerio de Salud de la Nación.<sup>3,4</sup> Consideramos que la difusión del tema a nivel nacional condujo al incremento de la demanda asistencial observada.

La mortalidad global fue del 11 %, similar a publicaciones de otros centros internacionales y menor a las de nuestra región.<sup>5</sup>

**TABLA 4. Análisis de variables predictoras de necesidades especiales al alta**

AL ALTA HOSPITALARIA	SIN necesidades especiales	CON necesidades especiales	p
n	135	85	
pH cordón (media [DE])	6,91 (0,12)	6,84 (0,15)	0,001
pH cordón <6,88	31 (27,0)	37 (43,5)	0,031
Déficit de base cordón (media [DE])	-18,58 (5,06)	-20,16 (9,50)	0,200
Sarnat y Sarnat grave	12 (10,5)	31 (36,5)	<0,001
Ecografía SNC basal patológica (%)	16 (14,0)	17 (20,0)	0,532
Ácido láctico basal (media [DE])	38,77 (30,12)	57,11 (48,49)	0,002
Apgar 5 minutos (media [DE])	5,64 (1,62)	4,95 (1,46)	0,003
Normalización del EEGa en horas (media [DE])	16,22 (21,51)	53,91 (36,46)	<0,001
RNM SNC patológica (%)	25 (21,9)	56 (65,9)	<0,001
Isquemia de ganglios de la base (%)	15 (13,2)	26 (30,6)	0,005
Isquemia difusa (%)	6 (5,3)	23 (27,1)	<0,001
Hemorragia (%)	9 (7,9)	13 (15,3)	0,156
Días de internación (media [DE])	19,77 (11,82)	35,46 (26,40)	<0,001

n: número; DE: desviación estándar; SNC: sistema nervioso central; EEGa: electroencefalograma de amplitud integrada; RNM: resonancia magnética.

**TABLA 5. Análisis multivariado de los pacientes con necesidades especiales al alta**

Predictores	Necesidades especiales			
	Razón de probabilidad (OR)	Error estándar	Intervalo de confianza	p valor
(Intercepto)	0,00	0,00	0,00-2537897	0,730
Sarnat y Sarnat grave	1,73	1,63	0,26-11,51	0,560
pH de cordón	3,26	12,21	0,00-5942,26	0,753
pH de cordón <6,88	2,50	2,91	0,26-27,49	0,430
Apgar 5 minutos	0,60	0,15	0,35-0,97	<b>0,043</b>
Horas a la normalización del EEGa	1,11	0,03	1,06-1,20	<b>&lt;0,001</b>
Láctico basal	1,00	0,01	0,97-1,03	0,839
Días de internación	0,95	0,04	0,86-1,03	0,209
Resonancia	2,18	1,79	0,44-11,98	0,343

Observaciones

73

Color

■ Observado  
■ Esperado

Desviación

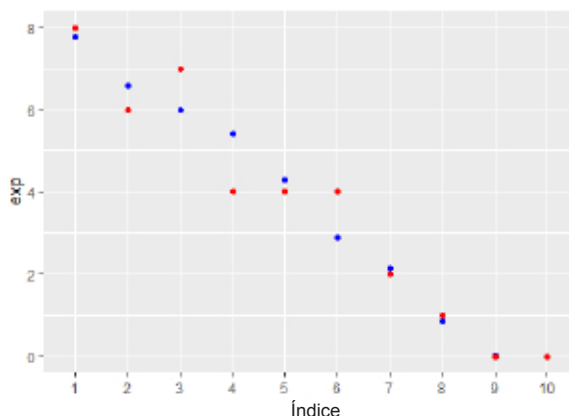
52,454

Probabilidad logarítmica

-26,227

Hosmer and Lemeshow. Prueba de bondad de ajuste

chi cuadrado	df	P_valor
4,755861	8	0,7833228



La categorización de Sarnat y Sarnat grave y la ecografía cerebral basal patológica resultaron variables predictoras independientes de mortalidad al alta. En el estudio de Leijser,<sup>6</sup> la ecografía cerebral patológica en las primeras 24 horas de vida en pacientes con EHI fue infrecuente, se relacionó con daño grave o de origen prenatal. Salas y cols.<sup>7</sup> refuerzan la importancia de la ecografía cerebral precoz para el diagnóstico diferencial de otras condiciones que pueden simular una EHI y requieren otro tratamiento (hipoglucemia, accidente cerebrovascular, metabolopatías, etc.). La especificidad de este método diagnóstico es elevada cuando se realiza antes de iniciar el tratamiento con HT.<sup>8</sup> Estos hallazgos parecen confirmar la importancia de la ecografía cerebral temprana para detectar algunas patologías menos frecuentes en forma precoz e identificar casos más graves de EHI.

El hecho de ser pacientes derivados de otras instituciones condicionó un horario de inicio de HT más tardío respecto a otros reportes publicados, mediana de 5 horas (RIC 4-6). Considerando las realidades de distancia y traslados de nuestro país, los pacientes correctamente identificados, en hipotermia pasiva con los cuidados requeridos

en las unidades de nacimiento, fueron recibidos hasta las 12 horas de vida. Si bien la bibliografía en general muestra algún beneficio en el ingreso precoz a HT, existe evidencia de que ingresos más tardíos no presentan diferencias significativas en el neurodesarrollo a los 18 meses.<sup>9</sup>

La EHI es la principal causa de convulsiones neonatales. Se manifiestan habitualmente como crisis motoras focales o solo a través de alteraciones electrográficas sin cambios clínicos; resulta imprescindible la monitorización continua para el diagnóstico (ILAE 2017).<sup>10</sup> Junto al MFC, cobra gran valor diagnóstico y pronóstico la neuroimagen realizada entre las 24 y 96 horas, y entre los 7 y 21 días del nacimiento respectivamente (Glass *et al*).<sup>11</sup> Fitzgerald *et al*. demostraron que discontinuar la medicación anticonvulsivante previo al alta no incrementó el riesgo de convulsiones durante el seguimiento.<sup>12</sup> Según esta evidencia, la indicación de anticonvulsivantes al egreso hospitalario disminuyó a lo largo del tiempo.

El MFC mostró valor predictivo pronóstico para evolución favorable al lograr patrones de continuidad o leve discontinuidad en el trazado de base dentro de las 48 horas de iniciada la HT (Thorensen *et al*).<sup>13</sup> En concordancia con estos

datos, en los pacientes que requirieron NEAS, la normalización del trazado EEGa fue más tardía (53,91 horas vs. 16,22 horas;  $p < 0,001$ ).

En la RM la afectación de ganglios basales fue el hallazgo más frecuente, lo cual coincidió con otros reportes Bonifacio *et al.*<sup>14</sup>

La EPO fue administrada como una prescripción fuera de prospecto (*off label*) y no bajo protocolo de investigación. La decisión fue tomada sobre la base de la evidencia disponible para la época y del hecho de que el medicamento venía siendo utilizado en forma segura durante décadas en niños sin requerir consentimiento informado, con múltiples fines en muchos centros internacionales. Como la mayoría de los medicamentos utilizados con esta modalidad, se priorizó el posible beneficio en una entidad que implica graves secuelas para el paciente en los casos más graves, a pesar del tratamiento con HT. La medicación fue inmediatamente discontinuada ante la publicación de los resultados del HEAL Trial. Sin embargo, como lo expresan Chung LM<sup>15</sup> y Gopakumar H en el Acta Pediátrica de febrero de 2023, las conclusiones sobre los efectos adversos del estudio de Wu *et al.*<sup>16</sup> contrastan con las revisiones sistemáticas previas de Razak y Hussain,<sup>17</sup> e Ivain *et al.*<sup>18</sup> que mostraron que la monoterapia con EPO no produjo evoluciones significativamente adversas ni complicaciones. Los estudios de Oorschot *et al.*<sup>19</sup> y Garg *et al.*<sup>20</sup> donde se utilizó EPO en combinación con HT tampoco evidenciaron efectos adversos. Durante los diferentes estudios clínicos, se combinó una amplia gama de efectos adversos, de modo que los resultados contrastantes podrían deberse a variaciones en los parámetros y clasificaciones utilizadas en los diferentes estudios. Por lo tanto, para obtener conclusiones más definitivas, deben esperarse los resultados de los próximos estudios que se encuentran en desarrollo.

Distintos trabajos publicados en los últimos años han evidenciado dificultad en la implementación, falta de beneficio e incluso aumento de la mortalidad del uso de HT en países en vías de desarrollo.

Thayyil *et al.*<sup>21,22</sup> mostraron que la hipotermia corporal total en países del sur de Asia no redujo la mortalidad. Una revisión sistemática de Pauliah *et al.* refiere que podría deberse a cuestiones de diseño y calidad de cada uno de los estudios, los dispositivos utilizados y cuestiones intrínsecas al nacimiento, así como a los cuidados neonatales en la unidad de terapia intensiva.<sup>23</sup> No obstante,

nuestro centro cuenta con la tecnología y los recursos humanos requeridos para realizar esta terapéutica con resultados comparables a países desarrollados.

Este estudio muestra como fortaleza la descripción de una elevada cantidad de pacientes atendidos en un mismo centro en forma consecutiva durante 10 años dentro de una unidad de alta complejidad. Presenta como debilidad ser un estudio descriptivo.

## CONCLUSIÓN

Durante el período de estudio se observó un aumento de las derivaciones, más evidente a partir del año 2018. La mortalidad global fue del 11 %. La escala Sarnat y Sarnat grave, y la ecografía cerebral basal patológica resultaron variables predictoras independientes de mortalidad al alta.

El evento centinela más frecuente fue el período expulsivo prolongado (39 %). El horario de inicio de HT resultó más tardío que en reportes anteriores. La administración de anticonvulsivantes al alta fue disminuyendo con el tiempo.

Los pacientes con NEAS presentaron normalización del trazado de EEGa más tardío.

El tiempo a la RM fue una mediana de 12 días; la afectación de los ganglios basales fue el hallazgo más frecuente. Recibió EPO el 66,7 % de los pacientes y no se encontraron diferencias clínicas ni de complicaciones estadísticamente significativas.

Esta cohorte se encuentra actualmente en seguimiento interdisciplinario en esta institución y se programará en breve la publicación de su evolución a largo plazo. ■

## REFERENCIAS

- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005;353(15):1574-84.
- Encefalopatía Neonatal: Diagnóstico, tratamiento inicial y derivación en  $\geq 35$  semanas de EG. [Consulta: 18 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/encefalopatia-neonatal-diagnostico-tratamiento-inicial-y-derivacion-en-35-semanas-de-eg>
- Grupo de trabajo Hipotermia Terapéutica, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico - isquémica. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(3):s38-52.
- Área de trabajo de encefalopatía neonatal, Comité de Estudio Feto-Neonatales (CEFEN). Atención inicial, diagnóstico oportuno y tratamiento del recién nacido con encefalopatía neonatal. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2022.

5. Procianoy R, Corso A, Schoenardie B, de Oliveira G, et al. Outcome and feasibility after seven years of Therapeutic Hypothermia in Southern Brazil. *Am J Perinatol*. 2020;37(9):955-61.
6. Leijser L, Vein A, Liauw L, Strauss T, et al. Prediction of Short-Term Neurological outcome in Full Term Neonates with Hypoxic Ischaemic Encephalopathy based on combined use of electroencephalogram and neuro imaging. *Neuropediatrics*. 2007;38(5):219-27.
7. Salas J, Tekes A, Hwang M, Northington F, Huisman TA. Head Ultrasound in Neonatal Hypoxic Ischemic Injury and its mimickers for Clinicians: a review of the patterns of injury and the evolution of findings over time. *Neonatology*. 2018;114(3):185-97.
8. Rath C, Rao S, Suryawanshi P, Desai S, et al. Does abnormal doppler on cranial ultrasound predict disability in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy? A systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2022;64(10):1202-13.
9. Guillot M, Philippe M, Miller E, Davila J, et al. Influence of timing of initiation of therapeutic hypothermia on brain MRI and neurodevelopment at 18 months in infants with HIE: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatr Open*. 2019;3(1):e000442.
10. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
11. Glass HC, Nash KB, Bonifacio SL, Barkovich AJ, et al. Seizures and magnetic resonance imaging detected brain injury in newborns cooled for hypoxic - ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2011;159(5):731-5 e1.
12. Fitzgerald MP, Kessler SK, Abend NS. Early discontinuation of antiseizure medications in neonates with hypoxic - ischemic encephalopathy. *Epilepsia*. 2017;58(6):1047-53.
13. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*. 2010;126(1):e131-9.
14. Bonifacio S, Glass H, Vanderpluym J, Agrawal A, et al. Perinatal Events and Early MRI in Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr*. 2011;158(3):360-5.
15. Chung LM, Hariharan G. EBNEO Commentary: Safety and efficacy of erythropoietin in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Acta Paediatr*. 2023;112(4):885-6.
16. Wu Y, Comstock B, Gonzalez F, Mayock C, et al. Trial of Erythropoietin for hypoxic - ischemic Encephalopathy in Newborns. *N Engl J Med*. 2022;387(2):148-59.
17. Razak A, Hussain A. Erythropoietin in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med*. 2019;47(4):478-89.
18. Ivain P, Montaldo P, Khan A, Elagovan R, et al. Erythropoietin monotherapy for neuroprotection after neonatal encephalopathy in low-to middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2021;41(9):2134-40.
19. Oorschot DE, Sizemore RJ, Amer AR. Treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with erythropoietin alone, and erythropoietin combined with hypothermia: history, current status, and future research. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1487.
20. Garg B, Sharma D, Bansal A. Systematic review seeking erythropoietin role for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: presently where do we stand. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(23):3214-24.
21. Thayyil S, Pant S, Montaldo P, Shulka D, et al. Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomized controlled trial in India, Sri Lanka, and Bangladesh. *Lancet Glob Health*. 2021;9(9):e1273-85.
22. Thayyil S, Montaldo P, Krishnan V, Ivain P, et al. Whole Body hypothermia, Cerebral Magnetic Resonance Biomarkers and Outcomes in Neonates with Moderate or Severe Hypoxic Ischemic encephalopathy born at tertiary care centers vs other facilities: a nested study within a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(5):e2312152.
23. Pauliah S, Shankaran S, Wade A, Cady E, Thayyil S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(3):e58834.

# Therapeutic hypothermia: A descriptive, cohort study conducted over 10 years at a tertiary care public hospital

María N. Nieves<sup>1</sup> , Mariela Jozefkowicz<sup>1</sup> , María C. Rubio Longo<sup>1</sup>, María B. Borgognoni<sup>1</sup> , Silvana Calligaris<sup>1</sup> , María T. Mazzucchelli<sup>1</sup> 

## ABSTRACT

**Introduction.** Therapeutic hypothermia (TH) reduces the risk of death or disability in children with moderate to severe hypoxic ischemic encephalopathy (HIE).

**Objective.** To describe a population of patients with HIE that required TH and their course until discharge.

**Population and methods.** Retrospective, descriptive, cohort study. All patients admitted to TH between 2013 and 2022 were studied. Epidemiological, clinical, monitoring, and treatment data were assessed, together with supplementary tests and condition at discharge. Risk factors were compared between deceased patients and survivors; and, among the latter, those requiring special healthcare needs (SHCN) at discharge.

**Results.** A total of 247 patients were included. Mortality: 11%. Most common sentinel event: prolonged second stage of labor (39%). Treatment initiation: median of 5 hours of life. Seizures: 57%. Intravenous erythropoietin: 66.7%. Abnormal pattern in brain function monitoring: 52%. Normalization of monitoring: median of 24 hours. Pathological magnetic resonance imaging: 42%. Predictor variables of mortality: severe Sarnat and Sarnat staging and pathological ultrasound upon admission.

**Conclusion.** The overall mortality rate was 11%. Referrals increased more markedly since 2018. The time of TH initiation was later than in previous reports. Severe neurological signs as per the Sarnat and Sarnat staging and a pathological baseline cranial ultrasound were independent predictors of mortality at discharge. Patients with SHCN at discharge showed a normalized tracing in the amplitude-integrated electroencephalography performed later. The most common finding in the magnetic resonance imaging was basal ganglia involvement. No statistically significant differences were observed in terms of clinical characteristics or complications among patients who received erythropoietin.

**Keywords:** hypoxic ischemic encephalopathy; therapeutic hypothermia; mortality.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10264.eng>

**To cite:** Nieves MN, Jozefkowicz M, Rubio Longo MC, Borgognoni MB, et al. Therapeutic hypothermia: A descriptive, cohort study conducted over 10 years at a tertiary care public hospital. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310264.

<sup>1</sup> Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

**Correspondence to** María N. Nieves: [marianoelianieves@gmail.com](mailto:marianoelianieves@gmail.com)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 11-2-2023

**Accepted:** 3-18-2024



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

## INTRODUCTION

Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is responsible for severe permanent neurological compromise that affects 1–3 out of 1000 newborn infants in developed countries; such incidence may increase to 26/1000 newborn infants in developing countries. HIE may result in severe sequelae and mortality due to HIE may be more than 60%. It is the major cause of disability in term newborn infants.

The study by Shankaran et al. demonstrated that controlled therapeutic hypothermia (TH) initiated within the first 6 hours of life and for 72 hours reduces morbidity and mortality in patients with moderate-severe HIE.<sup>1</sup> TH is considered a standard of care.

The neonatal intensive care unit of Hospital Garrahan started its TH treatment program in 2013, using the method of whole-body hypothermia associated with cerebral function monitoring (CFM). Thus, Hospital Garrahan became a referral center for patients with HIE transferred from both the City of Buenos Aires and different cities in the province of Buenos Aires. Patients are treated in a multidisciplinary manner during hospitalization and, once they are discharged, they continue to be followed up by the Clinic of Complex Chronic Conditions.

The objective of this study was to describe the population with HIE that required treatment with TH and their course until hospital discharge, since the beginning of the TH program in our unit, for 10 years.

## POPULATION AND METHODS

All newborn infants diagnosed with moderate or severe HIE who received TH at the neonatal intensive care unit of Hospital Garrahan between April 2013 and December 2022 were included in the study. This was a retrospective, descriptive cohort study with a consecutive, non-probabilistic sampling design. The data were collected while the patients were admitted to the unit using a pre-designed data spreadsheet in REDCap software.

The unit's HIE treatment protocol establishes the criteria for patient inclusion and treatment with TH. The protocol is updated based on the management guidelines published by the Sociedad Argentina de Pediatría.<sup>2</sup>

The neurological assessment was performed using the Sarnat and Sarnat staging upon admission. Because most patients were transferred from other centers, the timing of assessment depended on their time of arrival.

Patients who were initially assessed as having mild HIE were monitored during the first 12 hours of life for a possible recategorization.

An automatic whole-body hypothermia blanket controlled by a Criticool® or Blanketrol III® cooling equipment was used. The target core temperature should be 33.5 °C and maintained for 72 hours. The rate of rewarming was 0.5 °C/h, which was slowed if seizures occurred or worsened.

From October 2018 to August 2022, erythropoietin (EPO) was administered as adjunct therapy to TH in 5 doses of 1000 IU/kg at 1, 2, 3, 5, and 7 days of life. A stratified analysis was done between the population that received EPO + TH and those that received TH alone.

Arterial blood gases and serum lactic acid levels were recorded every 12 hours, while laboratory values (complete blood count, coagulation profile, kidney function tests, liver function tests, internal milieu, ammonium, troponins, creatine kinase-myocardial band [CK-MB], B-type natriuretic peptide [NT-proBNP]) were recorded every 24 hours during the 72 hours of TH.

CFM was performed with a bedside amplitude-integrated electroencephalography (aEEG), using a CFM Olympic Brainz monitor® and an OBM Olympic Brainz monitor®, from admission until the end of rewarming.

The cranial ultrasound was performed upon admission by medical imaging specialists. The assessment was completed with a conventional electroencephalography (EEG) and a magnetic resonance imaging (MRI) of the brain after rewarming.

The neurological assessment was performed during TH and prior to discharge.

The database was confidential; the REDCAP software was used for data collection and the R studio software, for statistical analysis. Descriptive statistics (n, mean, standard deviation, range, and median) were used for continuous variables, while frequencies and percentages were used for categorical variables. The differences from baseline variables between the study groups was assessed for quantitative variables, using Student's t test or the Wilcoxon test, depending on applicability conditions. Qualitative variables were compared using a  $\chi^2$  test or Fisher's test, as applicable. A comparative analysis of mortality until discharge was performed. The significance level was established at  $p < 0.05$ . Based on statistically significant variables, 2 multivariate logistic



regression models were carried out: the first one to look for predictors of mortality during hospitalization, and the second one, which included patients who were alive at discharge, to predict special healthcare needs (SHCN) at discharge, defined as those patients who required anticonvulsant agents, baclofen, levomepromazine, an enteral feeding tube, supplemental oxygen, or a tracheostomy. A multivariate model was developed based on patients with and without SHCN at discharge and the risk factors considered to have statistical significance  $< 0.2$  in the bivariate analysis. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval were used as a risk measure. The study was approved by the Research and Teaching Associate Board of Hospital Garrahan.

## RESULTS

The inclusion criteria were met by 247 newborn infants; of these, 231 (92.7%) were referred from the City of Buenos Aires and the province of Buenos Aires. Sixteen babies had been born in our hospital and had an antenatal diagnosis of congenital malformations.

During the study period, an increase in referrals was observed, especially since 2018 (Figure 1).

Table 1 shows the characteristics of patients upon admission to the neonatal intensive care unit and their clinical course during hospitalization.

The overall mortality was 11% (27/247). Table 2 shows the comparison of patients who survived the neonatal period and those who did not.

A logistic model was developed based on this comparison. It showed that the presence of seizures, Apgar score at 5 minutes, lactic acid level, a severe classification as per the Sarnat and Sarnat staging, and pathological cranial ultrasound on admission were related to the probability of mortality at discharge in the bivariate model. When these variables were introduced into the multivariate model, it was observed that a severe classification as per the Sarnat and Sarnat staging and a pathological baseline cranial ultrasound upon admission were independent predictors of mortality (Table 3).

The median time for the conduct of the 218 MRIs was 12 days of life; 42% MRIs were pathological.

Anticonvulsant agents were prescribed in 66% of cases; 37.3% continued receiving them upon discharge.

Among patients who were alive at discharge, the characteristics of those with and without SHCN were compared (Table 4). A multivariate logistic model showed that the only statistically significant predictor of SHCN at discharge was the time until aEEG normalization; it was longer in patients with SHCN at discharge (53.91 hours versus 16.22 hours;  $p < 0.001$ ). For each hour

FIGURE 1. Number of patients per year



HIE: hypoxic ischemic encephalopathy.

**TABLE 1. Patients' characteristics and clinical course**

n	247
No antenatal care during pregnancy (n [%])	190 (78.2)
Mode of delivery (n [%])	
-Vaginal	118 (47.6)
-C-section	126 (50.8)
-Forceps	4 (1.6)
Maternal age (median [IQR])	25 (21–31.75)
Parity (median [IQR])	2 (1-3)
Sentinel event (n [%])	
-Prolonged second stage of labor	73 (39)
-Dips	48 (25.7)
-Dystocia	26 (13.9)
-Abruptio placentae	15 (8)
-Uterine rupture	9 (4.8)
-Umbilical cord prolapse	7 (3.7)
-Umbilical cord entanglement	3 (3.2)
-Non-reactive monitoring	3 (1.6)
Transfer (%)	231 (92.7)
Severe classification as per Sarnat and Sarnat staging (n [%])	71 (28.7)
Birth weight in grams (median [IQR])	3330 (2910-3690)
Gestational age (median [IQR])	39.00 (38.00-40.00)
Umbilical cord pH (median [IQR])	6.90 (6.80-6.97)
Base deficit of umbilical cord (median [IQR])	-20 (-23.80–15)
pH in the first hour of life (median [IQR])	7.16 (7.03-7.26)
Base deficit in the first hour of life (median [IQR])	-16.00 (-20.00–11.88)
Baseline lactic acid mg/dL (median [IQR])	40 (21-70)
Hemoglobin upon admission g/dL (median [IQR])	13.05 (11.60-14.88)
Apgar score (median [IQR])	
1 minute	3 (1–3.75)
5 minutes	5 (4-6)
10 minutes	7.00 (6-7)
Hours of life upon admission to TH (median [IQR])	5 (4-6)
Mortality (n [%])	27 (10.9)
Presence of seizures (n [%])	139 (56.7)
Use of anticonvulsant agents (n [%])	155 (66.8)
Use of opioids (n [%])	222 (90.2)
Use of vasoactive drugs (n [%])	99 (41.8)
VIS (vasoactive-inotropic score) (median [IQR])	11 (10-27)
Use of erythropoietin (n [%])	162 (66.7)
Respiratory condition upon admission (n [%])	
Ambient air	66 (26.9)
Oxygen via cannula	12 (4.9)
Non-invasive ventilation	1 (0.4)
MV	166 (67.8)
Days of MV (median [IQR])	5 (2-8)
Sepsis (n [%])	12 (4.9)
Presence of thrombosis (n [%])	3 (1.2)
Altered level of consciousness during TH (n [%])	109 (43.9)
Sleepiness	61 (25)
Decerebration	2 (0.8)
Coma	46 (18.9)
Pathological electroencephalography (EEG) at the end of TH (n [%])	69 (33.2)
Pathological baseline cranial ultrasound (n [%])	48 (21.2)
Edema	42 (16.9)
Hemorrhage	6 (2.4)
Altered Doppler ultrasound	2 (0.8)

Pathological magnetic resonance imaging (n [%])	92 (42.2)
Ischemia of basal ganglia	44 (17.7)
Diffuse ischemia	38 (15.3)
Hemorrhage	26 (10.5)
Time in days until MRI (median [IQR])	12 (9-18)
Pathological aEEG (n [%])	122 (52.4)
Abnormal with discontinuous pattern	58 (23.4)
Burst suppression	45 (18.1)
Low voltage	44 (17.7)
Time in hours until aEEG normalization (median [IQR])	24 (0-48)
Length of stay (median, IQR)	20 (14-31)

IQR: interquartile range; n: number; MV: mechanical ventilation; EEG: electroencephalogram; aEEG: amplitude-integrated electroencephalography; TH: therapeutic hypothermia; MRI: magnetic resonance imaging.

of delay in aEEG normalization, the probability of having SHCN at discharge increased 11% (95% CI: 6–20), regardless of the other variables included in the model (Table 5).

EPO was administered to 162 patients (66.7%); no statistically relevant difference was observed in terms of clinical characteristics or complications between both groups.

## DISCUSSION

This study describes our 10-year experience using whole-body hypothermia with continuous CFM and a multidisciplinary assessment at a neonatal intensive care unit with a high percentage of referred patients.

The number of patients admitted per year increased markedly as of 2018, with no variations

**TABLE 2. Analysis of predictor variables of mortality at discharge**

	Hospital discharge	Neonatal mortality	p
n	220	27	
Sentinel event (%)			0.282
-Dystocia	24 (14.4)	2 (10.5)	
-Abruptio placentae	14 (8.4)	1 (5.3)	
-Dips during monitoring	38 (22.8)	9 (47.4)	
-Umbilical cord prolapse	7 (4.2)	0 (0.0)	
-Uterine rupture	7 (4.2)	2 (10.5)	
-Prolonged second stage of labor	68 (40.7)	5 (26.3)	
-Non-reactive monitoring	3 (1.8)	0 (0.0)	
-Umbilical cord entanglement	6 (3.6)	0 (0.0)	
No antenatal care during pregnancy (%)	170 (78.7)	19 (73.1)	0.686
Type of delivery (%)			0.702
-Vaginal	106 (48.2)	12 (44.4)	
-C-section	110 (50.0)	15 (55.6)	
-Forceps	4 (1.8)	0 (0.0)	
Parity (median [SD])	1.29 (1.53)	1.73 (2.49)	0.202
Maternal age in years (mean [SD])	26.36 (7.20)	26.92 (7.00)	0.707
Umbilical cord pH (mean [SD])	6.88 (0.14)	6.90 (0.19)	0.651
Umbilical cord pH < 6.88	76 (34.5)	9 (33.3)	0.985
Base deficit of umbilical cord (mean [SD])	-19.32 (7.11)	-18.74 (6.57)	0.734
pH in the first hour of life (mean [SD])	7.13 (0.17)	7.00 (0.29)	0.108
Base deficit in the first hour of life (mean [SD])	-15.88 (6.12)	-19.67 (6.47)	0.151
Apgar score at 5 minutes (mean [SD])	5.31 (1.63)	4.08 (1.44)	< 0.001
Hours at the time of admission to TH (mean [SD])	5.93 (4.27)	5.01 (2.28)	0.312
Baseline lactic acid mg/dL (mean [SD])	50.10 (46.55)	80.15 (79.63)	0.006
Gestational age in weeks (mean [SD])	39.08 (1.66)	38.88 (1.42)	0.558
Birth weight in grams (median [SD])	3253.26 (664.38)	3319.51 (883.61)	0.644
Severe classification as per the Sarnat and Sarnat staging (%)	49 (22.4)	22 (81.5)	< 0.001
Pathological baseline ultrasound of CNS (n [%])	36 (17.5)	12 (60.0)	< 0.001
Presence of seizures (%)	118 (53.9)	21 (80.8)	0.016
Treatment with intravenous EPO (%)	148 (67.9)	15 (57.7)	0.410

n: number; SD: standard deviation; CNS: central nervous system; EPO: erythropoietin.

**TABLE 3. Multivariate analysis of mortality by predictor variables**

Predictors	Mortality			
	Odds ratio (OR)	Standard error	Confidence interval	p value
(Intercept)	0.01	0.02	0.00-0.17	<b>0.002</b>
Severe classification as per the Sarnat and Sarnat staging	13.49	11.11	2.97-77.98	<b>0.002</b>
Pathological ultrasound	4.15	2.45	1.32-13.66	<b>0.016</b>
Baseline lactic acid	1.00	0.00	0.99-1.01	0.724
Seizures	0.32	0.25	0.06-1.48	0.150
Apgar at 5 minutes	0.88	0.18	0.59-1.30	0.514
Observations	209			
Color:				
Deviation	92.526			
Log probability	-46.263			

Observed
  Expected

Hosmer-Lemeshow. Goodness of fit test

$\chi^2$ test	df	P_value
13.21794	8	0.1045678

until 2023 (*Figure 1*), which was consistent with the publications of the Sociedad Argentina de Pediatría and the National Ministry of Health.<sup>3,4</sup> We believe that the dissemination of this topic at a national level led to the increase in the demand for health care observed.

Overall mortality was 11%, similar to the publications of other international centers and lower than that reported in our region.<sup>5</sup>

A severe classification as per the Sarnat and Sarnat staging and a pathological baseline cranial ultrasound were independent predictors of mortality at discharge. In the study by Leijser,<sup>6</sup> a pathological cranial ultrasound in the first 24 hours of life in patients with HIE was uncommon and was related to antenatal or severe damage. Salas et al.<sup>7</sup> reinforced the importance of an early

**TABLE 4. Analysis of predictor variables of special healthcare needs at discharge**

AT HOSPITAL DISCHARGE	WITHOUT special needs	WITH special needs	p
n	135	85	
Umbilical cord pH (mean [DE])	6.91 (0.12)	6.84 (0.15)	0.001
Umbilical cord pH < 6.88	31 (27.0)	37 (43.5)	0.031
Base deficit of umbilical cord (mean [SD])	-18.58 (5.06)	-20.16 (9.50)	0.200
Severe classification as per the Sarnat and Sarnat staging	12 (10.5)	31 (36.5)	< 0.001
Pathological baseline ultrasound of CNS (n [%])	16 (14.0)	17 (20.0)	0.532
Baseline lactic acid (mean [SD])	38.77 (30.12)	57.11 (48.49)	0.002
Apgar score at 5 minutes (mean [SD])	5.64 (1.62)	4.95 (1.46)	0.003
Time until normalization of aEEG in hours (mean [SD])	16.22 (21.51)	53.91 (36.46)	< 0.001
Pathological CNS MRI (%)	25 (21.9)	56 (65.9)	< 0.001
Ischemia of basal ganglia (%)	15 (13.2)	26 (30.6)	0.005
Diffuse ischemia (%)	6 (5.3)	23 (27.1)	< 0.001
Hemorrhage (%)	9 (7.9)	13 (15.3)	0.156
Length of stay (mean [SD])	19.77 (11.82)	35.46 (26.40)	< 0.001

n: number; SD: standard deviation; CNS: central nervous system; aEEG: amplitude-integrated electroencephalography; MRI: magnetic resonance imaging.

**TABLE 5. Multivariate analysis of patients with special healthcare needs at discharge**

Predictors	Odds ratio (OR)	Standard error	Special needs	
			Confidence interval	p value
(Intercept)	0.00	0.00	0.00-2537897	0.730
Severe classification as per the Sarnat and Sarnat staging	1.73	1.63	0.26-11.51	0.560
Umbilical cord pH	3.26	12.21	0.00-5942.26	0.753
Umbilical cord pH < 6.88	2.50	2.91	0.26-27.49	0.430
Apgar at 5 minutes	0.60	0.15	0.35-0.97	<b>0.043</b>
Time until aEEG normalization in hours	1.11	0.03	1.06-1.20	<b>&lt;0.001</b>
Baseline lactic acid	1.00	0.01	0.97-1.03	0.839
Length of stay (days)	0.95	0.04	0.86-1.03	0.209
MRI	2.18	1.79	0.44-11.98	0.343

Observations

73

Colour

■ Observed  
■ Expected

Deviation

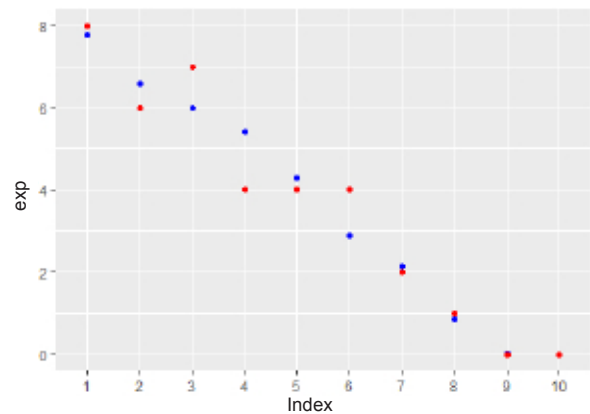
52.454

Log probability

-26.227

Hosmer-Lemeshow. Goodness of fit test

$\chi^2$ test	df	p value
4.755861	8	0.7833228



cranial ultrasound for the differential diagnosis of other conditions that may mimic HIE and require other treatment (hypoglycemia, stroke, metabolic disturbances, etc.). The specificity of a cranial ultrasound is high when done before starting treatment with TH.<sup>8</sup> These findings seem to confirm the importance of an early cranial ultrasound to detect some less frequent conditions in an early manner and to identify more severe cases of HIE.

The fact that these patients were referred from other centers conditioned a later initiation of TH compared to other published reports, with a median of 5 hours (IQR: 4–6). Considering the reality of distances and transfers in our country, the patients were correctly identified and started receiving passive hypothermia with the required health care in the birth units before 12 hours of life. Although the bibliography generally shows some benefit in early admission to TH, there is evidence that a later admission does not show significant differences in terms of neurodevelopment at 18 months of age.<sup>9</sup>

HIE is the main cause of neonatal seizures. They usually appear as focal motor onset seizures or only through electrographic alterations without clinical changes; continuous monitoring

is essential for diagnosis (ILAE 2017).<sup>10</sup> Together with CFM, neuroimaging performed between 24 and 96 hours and between 7 and 21 days after birth, respectively, has a great diagnostic and prognostic value (Glass et al).<sup>11</sup> Fitzgerald et al. demonstrated that discontinuing anticonvulsant agents prior to discharge did not increase the risk for seizures during follow-up.<sup>12</sup> According to this evidence, the indication for anticonvulsant agents at discharge decreased over time.

CFM showed a prognostic predictive value for a favorable course by achieving a continuous or slightly discontinuous pattern in the background tracing within 48 hours of TH initiation (Thorensen et al).<sup>13</sup> In agreement with these data, patients who required SHCN at discharge showed a longer period until normalization of the aEEG tracing (53.91 hours versus 16.22 hours;  $p < 0.001$ ).

Basal ganglia involvement was the most common finding in the MRI, which was consistent with other reports by Bonifacio et al.<sup>14</sup>

EPO was administered as an off-label indication, not in the setting of a research protocol. This decision was made on the basis of the evidence available at the time and the fact that EPO had been used safely for decades in children without requiring an informed consent, for multiple

purposes, and in many international centers. As with most of the drugs used with this modality, priority was given to the potential benefit for a condition that entails serious sequelae for patients in the most severe cases, despite treatment with TH. EPO was immediately discontinued upon the publication of the HEAL Trial results. However, as stated by Chung LM<sup>15</sup> and by Gopakumar H in the February 2023 issue of *Acta Paediatrica*, the adverse effect findings of the study by Wu et al.<sup>16</sup> contrast with previous systematic reviews by Razak and Hussain<sup>17</sup> and Ivain et al.,<sup>18</sup> which showed that EPO as monotherapy did not result in a significantly adverse course or complications. The studies by Oorschot et al.<sup>19</sup> and Garg et al.,<sup>20</sup> which used EPO in combination with TH did not show any adverse effects either. During the different clinical studies, a wide range of adverse effects were combined, so the contrasting results could be due to variations in the parameters and classifications used across the different studies. Therefore, for more definitive conclusions, it is necessary to wait for the results of ongoing studies.

Several studies published in recent years have shown difficulties in implementation, a lack of benefits, and even increased mortality from the use of TH in developing countries.

Thayyil et al.<sup>21,22</sup> showed that whole-body hypothermia in South Asian countries did not reduce mortality. A systematic review by Pauliah et al. suggested that this may be due to design and quality issues of the individual studies, the devices used, and issues intrinsic to birth, as well as to neonatal care in the intensive care unit.<sup>23</sup> However, our hospital has the technology and human resources required to perform TH with results comparable to those of developed countries.

A strength of this study is that it described a high number of patients treated in the same center consecutively for 10 years in a tertiary care unit. A weakness of this study is its descriptive nature.

## CONCLUSION

During the study period, an increase in referrals was observed, which was more evident as of 2018. The overall mortality rate was 11%. A severe classification as per the Sarnat and Sarnat staging and a pathological baseline cranial ultrasound were independent predictors of mortality at discharge.

The most common sentinel event was a prolonged second stage of labor (39%). The time

of TH initiation was later than in previous reports. The administration of anticonvulsant agents at discharge reduced over time.

Patients with SHCN at discharge showed a longer period until normalization of the aEEG tracing.

The median time until MRI performance was 12 days; basal ganglia involvement was the most common MRI finding. EPO was administered to 66.7% of patients; no statistically significant differences were observed in terms of clinical characteristics or complications.

This cohort is currently receiving interdisciplinary follow-up at our hospital, and a report of their long-term course will soon be published. ■

## REFERENCES

- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;353(15):1574-84.
- Encefalopatía Neonatal: Diagnóstico, tratamiento inicial y derivación en  $\geq 35$  semanas de EG. [Accessed on: March 18<sup>th</sup>, 2024]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/encefalopatia-neonatal-diagnostico-tratamiento-inicial-y-derivacion-en-35-semanas-de-eg>
- Grupo de trabajo Hipotermia Terapéutica, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(3):s38-52.
- Área de trabajo de encefalopatía neonatal, Comité de Estudio Feto-Neonatales (CEFEN). Atención inicial, diagnóstico oportuno y tratamiento del recién nacido con encefalopatía neonatal. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2022.
- Procianoy R, Corso A, Schoenardie B, de Oliveira G, et al. Outcome and feasibility after seven years of Therapeutic Hypothermia in Southern Brazil. *Am J Perinatol*. 2020;37(9):955-61.
- Leijser L, Vein A, Liauw L, Strauss T, et al. Prediction of Short-Term Neurological outcome in Full Term Neonates with Hypoxic Ischaemic Encephalopathy based on combined use of electroencephalogram and neuro imaging. *Neuropediatrics*. 2007;38(5):219-27.
- Salas J, Tekes A, Hwang M, Northington F, Huisman TA. Head Ultrasound in Neonatal Hypoxic Ischemic Injury and its mimickers for Clinicians: a review of the patterns on injury and the evolution of findings over time. *Neonatology*. 2018;114(3):185-97.
- Rath C, Rao S, Suryawanshi P, Desai S, et al. Does abnormal doppler on cranial ultrasound predict disability in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy? A systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2022;64(10):1202-13.
- Guillot M, Philippe M, Miller E, Davila J, et al. Influence of timing of initiation of therapeutic hypothermia on brain MRI and neurodevelopment at 18 months in infants with HIE: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatr Open*. 2019;3(1):e000442.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of

- the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
11. Glass HC, Nash KB, Bonifacio SL, Barkovich AJ, et al. Seizures and magnetic resonance imaging detected brain injury in newborns cooled for hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2011;159(5):731-5 e1.
  12. Fitzgerald MP, Kessler SK, Abend NS. Early discontinuation of antiseizure medications in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Epilepsia*. 2017;58(6):1047-53.
  13. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*. 2010;126(1):e131-9.
  14. Bonifacio S, Glass H, Vanderpluym J, Agrawal A, et al. Perinatal Events and Early MRI in Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr*. 2011;158(3):360-5.
  15. Chung LM, Hariharan G. EBNEO Commentary: Safety and efficacy of erythropoietin in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Acta Paediatr*. 2023;112(4):885-6.
  16. Wu Y, Comstock B, Gonzalez F, Mayock C, et al. Trial of Erythropoietin for hypoxic-ischemic Encephalopathy in Newborns. *N Engl J Med*. 2022;387(2):148-59.
  17. Razak A, Hussain A. Erythropoietin in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med*. 2019;47(4):478-89.
  18. Ivain P, Montaldo P, Khan A, Elagovan R, et al. Erythropoietin monotherapy for neuroprotection after neonatal encephalopathy in low-to-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2021;41(9):2134-40.
  19. Oorschot DE, Sizemore RJ, Amer AR. Treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with erythropoietin alone, and erythropoietin combined with hypothermia: history, current status, and future research. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1487.
  20. Garg B, Sharma D, Bansal A. Systematic review seeking erythropoietin role for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: presently where do we stand. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(23):3214-24.
  21. Tahyil S, Pant S, Montaldo P, Shulka D, et al. Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomized controlled trial in India, Sri Lanka, and Bangladesh. *Lancet Glob Health*. 2021;9(9):e1273-85.
  22. Thayyil S, Montaldo P, Krishnan V, Ivain P, et al. Whole Body hypothermia, Cerebral Magnetic Resonance Biomarkers and Outcomes in Neonates with Moderate or Severe Hypoxic Ischemic encephalopathy born at tertiary care centers vs other facilities: a nested study within a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(5):e2312152.
  23. Pauliah S, Shankaran S, Wade A, Cady E, Thayyil S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(3):e58834.

# Prevalencia de urticaria crónica: un estudio en población pediátrica de un hospital general

Andrea Correa Acosta<sup>a</sup> , Claudio A. S. Parisi<sup>a</sup> , Natalia Petriz<sup>a</sup> 

## RESUMEN

**Introducción.** La urticaria crónica es una afección inflamatoria de la piel caracterizada por presencia de habones evanescentes y/o angioedema, que ocurren durante un período  $\geq 6$  semanas.

**Objetivo.** Determinar la prevalencia de esta enfermedad y describir características clínicas en niños y adolescentes menores de 19 años de un hospital general.

**Población y métodos.** Estudio corte transversal, realizado entre el 2015 y el 2020, en una población de niños y adolescentes de un sistema de salud privado.

**Resultados.** Se revisaron 1567 historias clínicas de pacientes con urticaria atendidos durante el período de estudio. Se identificaron 36 pacientes con urticaria crónica; se estableció una prevalencia del 0,16 % (IC95% 0,11-0,22).

**Conclusión.** La prevalencia de urticaria crónica en niños y adolescentes fue del 0,16 %. Se observó mayor frecuencia en el sexo femenino y adolescentes.

**Palabras clave:** epidemiología; urticaria; niño.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10202>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10202.eng>

**Cómo citar:** Correa Acosta A, Parisi CAS, Petriz N. Prevalencia de urticaria crónica: un estudio en población pediátrica de un hospital general. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310202.

<sup>a</sup> Sección de Alergia Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Andrea Correa Acosta:** [andicorrea17@gmail.com](mailto:andicorrea17@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 24-8-2023

**Aceptado:** 19-12-2023



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



## INTRODUCCIÓN

La urticaria crónica (UC) es una afección inflamatoria de la piel caracterizada por presencia de habones evanescentes y/o angioedema, de aparición diaria o intercurrente. Cada lesión persiste menos de 24 horas y ocurren durante un período  $\geq 6$  semanas.<sup>1,2</sup>

Los tipos de UC se clasifican en espontáneas, cuando presentan lesiones que no son desencadenadas por factores identificables, e inducibles, en las que se pueden identificar factores desencadenantes o físicos.<sup>2</sup>

La degranulación del mastocito es el evento clave y, si bien puede ser ocasionada por múltiples causas, la autoinmunidad tiene un rol importante en esta enfermedad.<sup>2,3</sup>

La prevalencia reportada en niños es del 0,1 % al 1,5 % sin distinción de sexo, con resultados variables en distintas poblaciones y con posible aumento en la frecuencia a nivel mundial en los últimos años.<sup>4,5</sup>

Los datos epidemiológicos en la población pediátrica son limitados en Argentina y en América Latina.<sup>5,6</sup> A pesar de que la enfermedad no pone en peligro la vida, afecta la calidad de vida.

### Objetivo primario

Describir la prevalencia de urticaria crónica en una población pediátrica de un sistema de medicina prepaga en un hospital general durante el período desde el 1 de enero de 2015 hasta el 1 de enero de 2020.

### Objetivo secundario

Describir las características clínicas y tipos de tratamientos en pacientes con urticaria crónica.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio de corte transversal, realizado en un hospital general de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Se incluyeron pacientes menores de 19 años de edad afiliados a un sistema de salud privado del hospital con permanencia de al menos 6 meses, entre el 1 de enero de 2015 y el 1 de enero de 2020, con diagnóstico de urticaria crónica según la definición operativa de la guía de la Academia Europea de Dermatología, Inmunología y Alergia<sup>2</sup> (con diagnóstico de dicha patología según la evolución de la historia clínica electrónica –HCE– o presencia de habones evanescentes y/o angioedema, con lesiones de menos de 24 horas de duración, y que

ocurrieran durante  $\geq 6$  semanas). Como criterios de exclusión, se consideró el presentar datos incompletos en la historia clínica.

Uno de los miembros del equipo investigador realizó la revisión manual en la HCE y se definió para cada paciente si cumplía o no con la definición operativa.

Dado que esta patología es de baja frecuencia (0,1-1,5 %), para el cálculo del tamaño muestral, se decidió evaluar la totalidad de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección con el problema cargado “urticaria” en la HCE que fueron atendidos durante el período de estudio para poder realizar la descripción de la serie de casos con diagnóstico de urticaria crónica.

Para el cálculo de prevalencia, se consideró como denominador el número de pacientes menores de 19 años con más de 6 meses de permanencia como afiliados al sistema de salud. Se presentó como proporción con sus intervalos de confianza del 95 %.

Para las variables continuas, se utilizó media, desviación estándar e intervalos intercuartílicos. Las variables categóricas se describieron con frecuencias relativas y absolutas. Se utilizó la prueba chi-cuadrado para comparar variables categóricas y la prueba de Mann-Whitney para la comparación de la edad dada su distribución asimétrica. Se utilizó el *software* Stata 13.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital (protocolo número 5938, expediente PRIISA 3898).

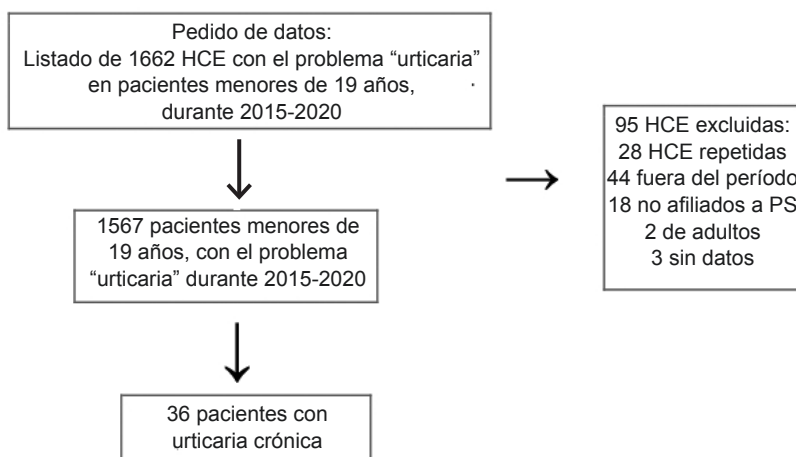
## RESULTADOS

Sobre un total de 22 749 pacientes menores de 19 años activos en el plan de salud durante el período de estudio, se obtuvo un listado de 1662 HCE con el problema “urticaria”. De ellas, 1567 se constataron completas y correspondientes a la edad de estudio. Se realizó la revisión manual de esas 1567 historias clínicas de pacientes con el problema “urticaria” en la HCE; 36 pacientes tuvieron diagnóstico de urticaria crónica. En la *Figura 1*, se muestra el flujograma de selección de pacientes.

La prevalencia de UC fue del 0,16 % (36/22 749) [IC95% 0,11-0,22]. Se observó diferencia estadística en la frecuencia según el sexo (*Tabla 1*).

Diecinueve pacientes con urticaria crónica eran mayores de 13 años de edad; la mediana de edad fue 13,6 años (RIC 8,2-15,7) y 27 eran de sexo femenino.

FIGURA 1. Flujo de selección de pacientes



HCE: historia clínica electrónica; PS: plan de salud.

TABLA 1. Prevalencia de urticaria crónica en menores de 19 años

	Número de casos	Prevalencia	IC95%
Global	(36/22 749)	0,16 %	[0,11-0,22]
Sexo femenino	(27/11 155)	0,24 %	[0,16-0,35]**
Sexo masculino	(9/11 594)	0,08 %	[0,04-0,15]**

\*\*  $p < 0,001$ .

Las características de la presentación clínica, así como comorbilidades y tratamientos recibidos se muestran en la *Tabla 2*.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de urticaria crónica fue del 0,16 %, similar a estudios internacionales. La prevalencia en pediatría fue investigada en distintas poblaciones con resultados variables.<sup>5</sup> Este dato local representa información importante, ya que, debido a la heterogeneidad de los estudios realizados a nivel global, las comparaciones directas son difíciles de realizar.

A pesar de que algunos estudios describen un aumento de la prevalencia, un estudio previo realizado en la misma población en el año 2017, que incluyó adultos y niños, demostró que la prevalencia en niños fue del 0,15 %, lo que demuestra que no hay un aumento significativo.<sup>6</sup>

No se observa diferencia en relación con el sexo, excepto en adolescentes.<sup>7</sup> En nuestra población, predominó el sexo femenino y adolescentes. Esta frecuencia mayor, si bien aún no se ha clarificado, podría estar ligada a cambios fisiológicos y hormonales,<sup>8</sup> o a enfermedades

inmunológicas; estas son de mayor prevalencia en el sexo femenino.<sup>1</sup>

Los alergólogos y dermatólogos fueron quienes trataron, con mayor frecuencia, a estos pacientes y ello podría explicar que los tratamientos realizados se encuentren alineados a lo sugerido por las guías.<sup>2</sup>

Las enfermedades alérgicas concomitantes fueron asma, rinitis y dermatitis, enfermedades que comparten el mecanismo fisiopatológico inflamatorio T2, similar a lo observado en otros estudios.<sup>9</sup>

La mayoría de los pacientes presentaron solo habones y, en menor frecuencia, habones y angioedemas, que también coincide con lo reportado previamente.<sup>9</sup>

El tratamiento más indicado fueron antihistamínicos de segunda generación y solo el 2 % de los pacientes requirió omalizumab por falta de respuesta a altas dosis de antihistamínicos. En otro trabajo sobre niños con UC, el 5 % requirió omalizumab.<sup>10</sup>

Las enfermedades autoinmunitarias asociadas han sido descritas; la más frecuente fue el hipotiroidismo.<sup>10</sup> En nuestra población,

TABLA 2. Características clínicas, tipo de urticaria crónica y tratamientos

Variable	n
Seguimiento por médico	
Alergólogo	31/36
Dermatólogo	4/36
Por más de un especialista	1/36
Tratamiento	
Antihistamínicos de segunda generación	32/36
Tratamiento combinado	3/36
Anticuerpos monoclonales	1/36
Condición relacionada	
Enfermedad alérgica (asma, rinitis o dermatitis)	23/36
Enfermedad tiroidea autoinmune	1/36
Comorbilidades no asociadas	12/36
Tipos de urticaria crónica	
UCE	17/36
UCI	11/36
Dermografismo	6/11
Colinérgica	4/11
Por frío	1/11
Combinadas	8/36
Presentación clínica de urticaria y angioedema	
Habones	26/36
Habones con angioedema	10/36

n: número; UCE: urticaria crónica espontánea; UCI: urticaria crónica inducible.

el 2,8 % de los pacientes presentaron esta enfermedad.

La urticaria crónica espontánea fue la forma más frecuente y, con respecto a la inducible, fue el dermatografismo, lo que coincide con trabajos anteriores.<sup>2,4</sup>

La fortaleza de este estudio es el hecho de que los pacientes fueron tratados por un equipo interdisciplinario de expertos, en forma sistemática, lo que permitió recabar y analizar datos con mayor certeza. Como limitaciones, el diseño es retrospectivo y fue realizado en un solo centro hospitalario, por lo que puede no ser representativo de toda la población argentina.

## CONCLUSIÓN

La prevalencia de urticaria crónica en población pediátrica fue del 0,16 %. Se observó una mayor frecuencia en sexo femenino y adolescentes. La presentación clínica, características demográficas y tratamiento no difieren de estudios previos. ■

## REFERENCIAS

- Máspero J, Cabrera H, Arduoso L, De Gennaro M, et al. Guía argentina de urticaria y angioedema. *Medicina (B Aires)*. 2014;74 Suppl 1:1-53.
- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-66.
- Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, Duse M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):101.
- Kumaran MS, Mahajan R, Goyal N, Parsad D. Clinico-epidemiological features of chronic urticaria in children: A retrospective analysis of 296 children from a tertiary care institute in Northern India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2020;86(1):50-4.
- Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423-32.
- Parisi CA, Ritchie C, Petriz N, Torres CM, Gimenez-Arnau A. Chronic urticaria in a health maintenance organization of Buenos Aires, Argentina - new data that increase global knowledge of this disease. *An Bras Dermatol*. 2018;93(1):76-9.
- Lachover-Roth I, Rabie A, Cohen-Engler A, Rosman Y, et al. Chronic urticaria in children, New insights from a large cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(5):999-1005.
- Rosman Y, Hershko AY, Meir-Shafirir K, Kedem R, et al. Characterization of chronic urticaria and associated conditions in a large population of adolescents. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):129-35.
- Saini S, Shams M, Bernstein JA, Maurer M. Urticaria and Angioedema Across the Ages. *J Am Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1866-74.
- Netchiporouk E, Sasseville D, Moreau L, Habel Y, et al. Evaluating Comorbidities, Natural History, and Predictors of Early Resolution in a Cohort of Children With Chronic Urticaria. *JAMA Dermatol*. 2017;153(12):1236-42.

# Prevalence of chronic urticaria: A study in the pediatric population of a general hospital

Andrea Correa Acosta<sup>a</sup> , Claudio A. S. Parisi<sup>a</sup> , Natalia Petriz<sup>a</sup> 

## ABSTRACT

**Introduction.** Chronic urticaria is an inflammatory skin condition characterized by the presence of evanescent wheals or angioedema that last for  $\geq 6$  weeks.

**Objective.** To determine the prevalence of urticaria and describe its clinical characteristics in children and adolescents under 19 years of age in a general hospital.

**Population and methods.** This was a cross-sectional study carried out between 2015 and 2020 in a population of children and adolescents seen at a private healthcare facility.

**Results.** A total of 1567 medical records of patients with urticaria seen during the study period were reviewed. Thirty-six patients with chronic urticaria were identified; the prevalence was 0.16% (95% CI: 0.11–0.22).

**Conclusion.** The prevalence of chronic urticaria in children and adolescents was 0.16%. A higher frequency was observed among girls and adolescents.

**Keywords:** *epidemiology; urticaria; child.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10202.eng>

**To cite:** Correa Acosta A, Parisi CAS, Petriz N. Prevalence of chronic urticaria: A study in the pediatric population of a general hospital. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310202.

<sup>a</sup> Division of Pediatric Allergies, Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

**Correspondence to** Andrea Correa Acosta: [andicorrea17@gmail.com](mailto:andicorrea17@gmail.com)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 8-24-2023

**Accepted:** 12-19-2023



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

## INTRODUCTION

Chronic urticaria (CU) is an inflammatory skin condition characterized by the presence of evanescent wheals or angioedema that appear daily or in an intercurrent manner. Each wheal lasts for less than 24 hours and develops over a period of  $\geq 6$  weeks.<sup>1,2</sup>

Chronic urticaria is classified as spontaneous, when lesions develop but are not triggered by identifiable factors, or as inducible, when lesions are developed by triggering or physical factors.<sup>2,3</sup>

Mast cell degranulation is the key event and, although it may be caused by multiple factors, autoimmunity plays an important role in urticaria.<sup>3,4</sup>

In children, prevalence has been reported to be 0.1% to 1.5%, regardless of sex, with variable results in different populations and a potential increase in frequency worldwide in recent years.<sup>4,5</sup>

In Argentina and Latin America, epidemiological data in the pediatric population are limited.<sup>5,6</sup> Although urticaria is not life-threatening, it affects the quality of life.

### Primary objective

To describe the prevalence of chronic urticaria in a pediatric population seen at a general hospital working with private health insurance in the period between 1/1/2015 and 1/1/2020.

### Secondary objective

To describe the clinical characteristics and types of treatment in patients with chronic urticaria.

## POPULATION AND METHODS

This was a cross-sectional study carried out at a general hospital in the City of Buenos Aires, Argentina.

Patients younger than 19 years, who had been members of the private health insurance plan offered by the hospital for at least 6 months between 1/1/2015 and 1/1/2020 and who had a diagnosis of chronic urticaria according to the operational definition of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology<sup>2</sup> were included (the diagnosis of chronic urticaria was based on the course noted in the electronic medical record [EMR] or on the presence of evanescent wheals or angioedema, with lesions that lasted less than 24 hours before and that appeared for a period of  $\geq 6$  weeks). Incomplete medical record data were considered as the exclusion criteria.

EMRs were manually reviewed by a member of the research team, who defined, for each patient, whether or not they met the operational definition.

Given that the frequency of chronic urticaria is low (0.1–1.5%), to estimate the sample size, it was decided to assess all the patients who met the selection criteria with the condition “urticaria” noted in the EMR and who were seen during the study period in order to be able to describe the series of cases who had a diagnosis of chronic urticaria.

To estimate the prevalence, the denominator was considered to be the number of patients younger than 19 years who had been members of the private health insurance plan for at least 6 months. Prevalence was described as a proportion with its corresponding 95% confidence interval.

Mean, standard deviation, and interquartile ranges were used to describe continuous variables. Categorical variables were expressed as absolute and relative frequency. The  $\chi^2$  test was used to compare categorical variables, while the Mann-Whitney test was used for the comparison of age given its asymmetric distribution. The Stata 13 statistical software was used.

The protocol was approved by the hospital's Research Protocol Ethics Committee (protocol number 5938, file PRIISA 3898).

## RESULTS

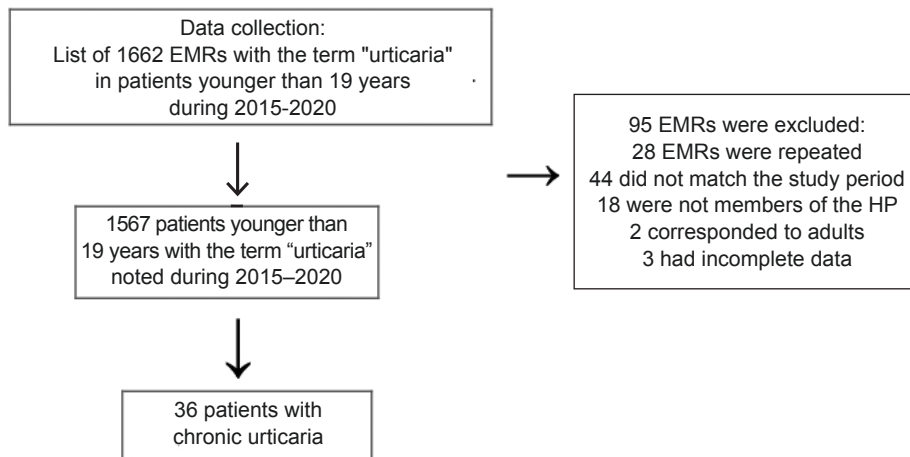
Out of 22 749 total patients younger than 19 years who were active members of the health plan during the study period, 1662 EMRs were obtained that included the term “urticaria” as condition. Of these, 1567 were confirmed to be complete and in accordance with the study age requirement. These 1567 EMRs with the term “urticaria” as condition were manually reviewed; 36 patients had a diagnosis of chronic urticaria. *Figure 1* shows the patient selection flowchart.

The prevalence of chronic urticaria was 0.16% (36/22 749) (95% CI: 0.11–0.22). A statistical difference in frequency by sex was observed (*Table 1*).

Nineteen patients with chronic urticaria were older than 13 years; their median age was 13.6 years (IQR: 8.2–15.7) and 27 were girls.

The characteristics of the clinical presentation, comorbidities, and treatment administered are shown in *Table 2*.

FIGURE 1. Flow chart of patient selection



EMR: electronic medical record; HP: health plan.

TABLE 1. Prevalence of chronic urticaria in children and adolescents younger than 19 years

	Number of cases	Prevalence	95% CI
Overall	(36/22 749)	0.16%	[0.11–0.22]
Female	(27/11 155)	0.24%	[0.16–0.35]**
Male	(9/11 594)	0.08%	[0.04–0.15]**

\*\*  $p < 0.001$ .

## DISCUSSION

The prevalence of chronic urticaria was 0.16%, similar to the results of international studies. The prevalence in pediatrics was investigated in different populations with variable results.<sup>5</sup> Such local information is important because, due to the heterogeneity of the studies carried out at a global level, direct comparisons are difficult.

Although some studies described an increase in prevalence, a previous study conducted in the same population in 2017, which included adults and children, showed that the prevalence in children was 0.15%, demonstrating no significant increase.<sup>6</sup>

No differences were observed in relation to sex, except in adolescents.<sup>7</sup> In our population, chronic urticaria was prevalent among girls and adolescents. Such higher frequency, although not yet clarified, may be related to physiological and hormonal changes,<sup>8</sup> or to immune conditions; these are more prevalent among females.<sup>1</sup>

Allergists and dermatologists were the specialists who most frequently treated these patients, and this may explain why the treatments administered were in line with those suggested by

the guidelines.<sup>2</sup>

Concomitant allergic diseases included asthma, rhinitis, and dermatitis, diseases that share the T2 inflammatory pathophysiological mechanism, similar to that observed in other studies.<sup>9</sup>

Most patients had only wheals and, less frequently, wheals and angioedema, which is also consistent with previous reports.<sup>9</sup>

The most common treatment indicated consisted of second-generation antihistamines, and only 2% of patients required omalizumab due to lack of response to high doses of antihistamines. In another study of children with chronic urticaria, 5% required omalizumab.<sup>10</sup>

Associated autoimmune diseases have been described; the most frequent condition was hypothyroidism.<sup>10</sup> In our population, 2.8% of patients had hypothyroidism.

Chronic spontaneous urticaria was the most frequent form and, compared to inducible urticaria, dermatographism was the most common form, which is consistent with previous studies.<sup>2,4</sup>

A strength of this study is the fact that the patients were treated by an interdisciplinary

**TABLE 2. Clinical characteristics, type of chronic urticaria, and treatment**

Variable	n
Follow-up by a physician	
Allergist	31/36
Dermatologist	4/36
More than 1 specialist	1/36
Treatment	
Second-generation antihistamines	32/36
Combined treatment	3/36
Monoclonal antibodies	1/36
Associated condition	
Allergic disease (asthma, rhinitis, or dermatitis)	23/36
Autoimmune thyroid disease	1/36
Unrelated comorbidities	12/36
Types of chronic urticaria	
CSU	17/36
CIU	11/36
Dermatographism	6/11
Cholinergic urticaria	4/11
Cold urticaria	1/11
Combined urticaria	8/36
Clinical presentation of urticaria and angioedema	
Wheals	26/36
Wheals and angioedema	10/36

n: number; CSU: chronic spontaneous urticaria; CIU: chronic inducible urticaria.

team of experts, in a systematic manner, which made it possible to collect and analyze data with greater certainty. The limitations of this study are its retrospective design and the fact that it was performed in a single hospital, so it may not be representative of the entire Argentine population.

## CONCLUSION

The prevalence of chronic urticaria in the pediatric population was 0.16%. A higher frequency was observed among girls and adolescents. The clinical presentation, demographic characteristics, and treatment of chronic urticaria are similar to those observed in previous studies. ■

## REFERENCES

- Máspero J, Cabrera H, Arduzzo L, De Gennaro M, et al. Guía argentina de urticaria y angioedema. *Medicina (B Aires)*. 2014;74 Suppl 1:1-53.
- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-66.
- Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, Duse M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):101.
- Kumaran MS, Mahajan R, Goyal N, Parsad D. Clinico-epidemiological features of chronic urticaria in children: A retrospective analysis of 296 children from a tertiary care institute in Northern India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2020;86(1):50-4.
- Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423-32.
- Parisi CA, Ritchie C, Petriz N, Torres CM, Gimenez-Arnau A. Chronic urticaria in a health maintenance organization of Buenos Aires, Argentina - new data that increase global knowledge of this disease. *An Bras Dermatol*. 2018;93(1):76-9.
- Lachover-Roth I, Rabie A, Cohen-Engler A, Rosman Y, et al. Chronic urticaria in children, New insights from a large cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(5):999-1005.
- Rosman Y, Hershko AY, Meir-Shafir K, Kedem R, et al. Characterization of chronic urticaria and associated conditions in a large population of adolescents. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):129-35.
- Saini S, Shams M, Bernstein JA, Maurer M. Urticaria and Angioedema Across the Ages. *J Am Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1866-74.
- Netchiporouk E, Sasseville D, Moreau L, Habel Y, et al. Evaluating Comorbidities, Natural History, and Predictors of Early Resolution in a Cohort of Children With Chronic Urticaria. *JAMA Dermatol*. 2017;153(12):1236-42.

# Postbióticos: un nuevo miembro en la familia de los bióticos

María del C. Toca<sup>a</sup> , Fernando Burgos<sup>b</sup> , Omar Tabacco<sup>c</sup> , Gabriel Vinderola<sup>d</sup> 

## RESUMEN

Los postbióticos fueron definidos en 2021 por la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) como “una preparación de microorganismos inanimados y/o sus componentes celulares capaces de conferir un efecto benéfico al hospedador”. El campo de los postbióticos es un área nueva dentro de la familia de los bióticos; se han desarrollado ya numerosos productos con aplicaciones clínicas, como la estimulación inmunológica, el manejo de diarreas en niños y adultos, el abordaje del intestino irritable, además de tres fórmulas infantiles.

En particular, las fórmulas infantiles con postbióticos obtenidos a partir de la fermentación de la leche con *Bifidobacterium breve* C50 y *Streptococcus thermophilus* O65, y sus metabolitos, incluido el oligosacárido 3'-GL, han demostrado seguridad y contribución al desarrollo de la microbiota intestinal y el sistema inmune asociado al intestino. Estas modificaciones contribuyen a la prevención y el manejo de los trastornos funcionales digestivos del lactante.

**Palabras clave:** microbiota; leche humana; fórmulas infantiles; fermentación; postbióticos.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10168>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10168.eng>

**Cómo citar:** Toca MC, Burgos F, Tabacco O, Vinderola G. Postbióticos: un nuevo miembro en la familia de los bióticos. *Arch Argent Pediatr*. 2024;122(5):e202310168.

<sup>a</sup> Consultorios Médicos Pediátricos, Ramos Mejía, Argentina; <sup>b</sup> Departamento Materno Infantil, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina; <sup>c</sup> Sanatorio de Niños de Rosario, Santa Fe, Argentina; <sup>d</sup> Instituto de Lactología Industrial (INLAIN, CONICET-UNL), Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

**Correspondencia para Gabriel Vinderola:** [gvinde@fiq.unl.edu.ar](mailto:gvinde@fiq.unl.edu.ar)

**Financiamiento y conflicto de intereses:** Nutricia-Bagó facilitó los encuentros para la organización del trabajo mediante plataformas digitales. El manuscrito fue escrito de forma independiente con la colaboración de todos los autores, sin tener la empresa control editorial alguno con respecto al resultado final. Los autores declaran que su única relación con Nutricia-Bagó fue haber participado como disertantes en conferencias o simposios organizados por la empresa. GV es miembro del cuerpo de directores de la International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP).

**Recibido:** 26-7-2023

**Aceptado:** 17-8-2023



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



## INTRODUCCIÓN

La leche humana (LH) contiene una amplia variedad de microorganismos vivos y no viables cuya transmisión al bebé contribuyen a determinar su salud presente y futura, a conformar su microbioma gastrointestinal neonatal y a modular el sistema inmunitario. El desarrollo de técnicas de secuenciación masiva permitió la caracterización de la composición, diversidad y variabilidad de la microbiota de la LH,<sup>1</sup> que reveló un complejo y dinámico ecosistema.<sup>2</sup> Numerosos factores externos como el consumo de medicamentos, la alimentación y factores emocionales, entre otros, pueden inducir disbiosis en la LH.<sup>3</sup> La administración de antibióticos perinatales y durante la lactancia se ha asociado con una reducción de la diversidad bacteriana en LH.<sup>4</sup> También se ha demostrado que los patrones alimentarios ricos en fibra, así como la ingesta de vitaminas C y complejo B, mejoran la composición de LH.<sup>5</sup> La angustia psicosocial posnatal materna se ha relacionado con una menor diversidad de bacterias en la LH a los 3 meses del parto.<sup>4</sup>

En cuanto a la LH donada, se trata térmicamente para lograr su estabilidad y garantizar la seguridad microbiológica. El tratamiento térmico utilizado por la mayoría de los bancos de leche es la pasteurización mediante el método Holder, el cual se caracteriza por someter a la leche materna a una temperatura de 62,5 °C durante 30 minutos, para después enfriarla rápidamente en menos de 15 minutos hasta 4 °C. Si bien la pasteurización causa la pérdida de algunas de las propiedades biológicas, estructurales y funcionales de la leche materna, la LH pasteurizada es la alternativa de preferencia si la lactancia materna no estuviera disponible. No obstante, se están desarrollando nuevos tratamientos térmicos que minimicen el impacto sobre los componentes funcionales de la LH, como el método *High Temperature Short Time* (HTST) o el procesamiento a alta presión (HPP).<sup>6</sup>

Los tratamientos térmicos no modifican el efecto prebiótico de la LH, eliminan la viabilidad de sus microorganismos, pero no totalmente su funcionalidad, ya que los microorganismos no viables también poseen capacidad inmunomoduladora.<sup>7</sup> Si consideramos entonces el concepto de postbióticos (término derivado del griego *post*: 'después', y *bios*: 'vida'), que se desarrolla en la próxima sección, la LH pasteurizada ejercería su efecto postbiótico mediante las células microbianas no viables pero intactas, los fragmentos celulares microbianos y

sus metabolitos.<sup>7</sup>

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión no sistemática de las características funcionales de fórmulas infantiles que contienen postbióticos.

## POSTBIÓTICOS: DEFINICIÓN, ALCANCE Y DIFERENCIA CON LOS PROBIÓTICOS

El conocimiento sobre los efectos benéficos de los microorganismos no viables y los productos de la fermentación no es nuevo. Sin embargo, los científicos han utilizado una serie de términos divergentes para referirse a este fenómeno como "*heat-inactivated probiotics*", "*inactivated probiotics*", "*non-viable probiotics*", "*tyndallized probiotics*", "*cell fragments*", "*cell lysates*", "*paraprobiotics*" o "*postbiotics*".<sup>8</sup> En un esfuerzo por unificar estos términos y proponer una definición de consenso, la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP, por sus siglas en inglés) definió un postbiótico como "una preparación de microorganismos inanimados (no viables) y/o sus componentes celulares capaces de conferir un efecto benéfico al hospedador".<sup>7</sup>

Tanto los microorganismos probióticos como postbióticos deben estar identificados a nivel de género, especie y cepa, además de compartir el requerimiento de que sus efectos benéficos sean demostrados por estudios de seguridad y eficacia. En el caso de los postbióticos, la inactivación o eliminación de la viabilidad no implica una pérdida de actividad o funcionalidad, ya que las células no viables y los metabolitos de la fermentación pueden interactuar con el sistema inmune asociado al intestino. En términos de seguridad, un postbiótico no conlleva riesgos de traslocación, sobre todo en poblaciones vulnerables o en caso de una barrera intestinal debilitada. Un postbiótico no es un probiótico que perdió viabilidad a lo largo de la vida útil, o de estante. Un microorganismo se considera un postbiótico si el estudio de eficacia se llevó a cabo con el microorganismo deliberadamente inactivado. A diferencia de los probióticos, la definición de postbióticos contempla, además, la posibilidad de que los metabolitos de la fermentación estén presentes, debido al impacto en la salud que pueden tener los metabolitos microbianos provenientes de la fermentación de un sustrato.<sup>7</sup>

Algunos ejemplos de productos postbióticos ya disponibles en el mercado internacional son aquellos basados en una combinación de

*Limosilactobacillus fermentum* CNCM MA65/4E-1b y *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *delbrueckii* CNCM MA65/4E-2z inactivados por calor, y sus metabolitos de fermentación, para el manejo de diarreas en niños y adultos;<sup>9</sup> en un cultivo de *Aspergillus oryzae*, y sus metabolitos de fermentación, inactivado por secado *spray*, para nutrición animal;<sup>10</sup> en una cepa de *Sacharomyces cerevisiae* inactivada por calor como *booster* inmunológico;<sup>11</sup> o en *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75, inactivado por calor, para el manejo del intestino irritable.<sup>12</sup>

### MECANISMOS DE ACCIÓN Y SEGURIDAD DE LOS POSTBIÓTICOS

Los mecanismos de acción de los prebióticos, probióticos y sinbióticos se orientan al desarrollo de una microbiota intestinal (MI) saludable, representada en los primeros meses de vida por los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*.<sup>13</sup> A partir de la actividad metabólica de estas bacterias, se generan moléculas (especialmente ácidos grasos de cadena corta) responsables del desarrollo de la mucosa intestinal,<sup>14</sup> la maduración inmunológica,<sup>15</sup> la programación metabólica<sup>16</sup> y el neurodesarrollo.<sup>17</sup> En relación con los postbióticos, por la tecnología utilizada para su obtención (fermentación bacteriana de una matriz láctea seguida de esterilización mediante secado por aspersión), se conservan los oligosacáridos responsables del efecto prebiótico y los metabolitos derivados de la fermentación bacteriana, además de microorganismos inactivados y restos de ADN, componentes citoplasmáticos y membranas celulares.<sup>7</sup>

En función de estos elementos presentes en los postbióticos, los mecanismos de acción responsables de sus efectos sobre la salud son la modulación de la MI, de la respuesta inmune tanto local como sistémica, del metabolismo general, el aumento de la función de barrera de la mucosa intestinal, y las conexiones moleculares del eje intestino-cerebro.<sup>7</sup> Es probable que estos efectos fisiológicos por su acción en conjunto sean superiores a los esperados con cada uno de los componentes en su forma individual.<sup>18</sup>

En relación con la seguridad, y por tratarse de microorganismos inactivados, la seguridad microbiológica se encuentra garantizada para evitar posibles translocaciones de microorganismos vivos al medio interno. La inactivación permite, además, un rango más amplio de condiciones de conservación, respecto a productos con microorganismos viables.

No obstante, la evaluación de la seguridad contempla también que los productos de la fermentación bacteriana no presenten moléculas potencialmente tóxicas, lo cual se logra con la adecuada selección de cepas utilizadas y el control de las condiciones de fermentación.

### POSTBIÓTICOS EN FÓRMULAS INFANTILES

Los estudios clínicos con fórmulas infantiles (FI) tienen por objetivo demostrar, en primer lugar, seguridad, tolerancia y el normal desarrollo del lactante según los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En segundo lugar, buscan también comprobar sus beneficios sobre la MI, intentando acercarla en composición y actividad a la de los bebés alimentados con leche humana, además de lograr un impacto positivo sobre la maduración del sistema inmunitario intestinal.

Los aspectos frecuentemente estudiados son datos antropométricos que aseguren un normal crecimiento, la aparición de efectos adversos, la consistencia, frecuencia y pH de las heces (la acidez en materia fecal es un dato indirecto del aumento de la concentración de lactobacilos y bifidobacterias), el crecimiento del timo como marcador del desarrollo y maduración del sistema inmune, y la mejoría de síntomas funcionales como llanto, cólicos y regurgitaciones. En los últimos años, la investigación se amplió al estudio de la concentración de inmunoglobulina A (IgA) en materia fecal, la composición de la MI y su actividad metabólica, con medición de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y lactato.

Se desarrolló una FI fermentada con *Lactobacillus paracasei* CBA L74, el cual fue inactivado por calor luego de la fermentación. La FI fue administrada durante 3 meses a niños de 12 a 48 meses y se observó una disminución de infecciones (gastroenteritis aguda, faringitis, laringitis y traqueítis), con aumento de la concentración fecal de defensinas, IgA secretoria (S-IgA) y catelicidina.<sup>19,20</sup> En otro estudio, se demostró que los niños que recibieron esta FI presentaron una microbiota similar a la de los niños alimentados con LH, con diversidad reducida, con niveles intermedios de IgA y metaboloma semejante al grupo que recibió LH.<sup>21</sup>

En el estudio de eficacia de la fórmula fermentada que contenía un postbiótico derivado de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BPL1, se observó que los niños que fueron alimentados con esta fórmula, en su seguimiento hasta el año de edad, tuvieron curvas de crecimiento adecuadas, buena tolerancia y menos síntomas

digestivos que los niños alimentados con fórmula estándar (FE), con significativa menor presencia de dermatitis atópica y de episodios de bronquitis y bronquiolitis.<sup>22</sup>

Los estudios clínicos con FI parcialmente fermentadas (FIF) con *Bifidobacterium breve* C50 y *Streptococcus thermophilus* O65 demostraron un adecuado desarrollo de los lactantes acorde a curvas de crecimiento de la OMS, tanto en peso y talla como en perímetro cefálico.<sup>23-27</sup> Incluso, fue demostrado en recién nacidos prematuros (RNPT) de 30 a 35 semanas de gestación.<sup>28</sup>

La tolerancia digestiva fue satisfactoria.<sup>24-27</sup> En el estudio de RNPT,<sup>28</sup> los lactantes presentaron menor distensión abdominal después de 2 semanas de haber recibido fórmula fermentada (FF) para prematuros (FFP), en comparación con los que recibieron fórmula estándar para prematuros (FEP) ( $p < 0,016$ ), sin diferencias en el residuo gástrico y en características de deposiciones entre ambos grupos. No se observaron diferencias significativas en la aparición y gravedad de efectos adversos.

Al utilizar la FF se observó disminución significativa de cólicos;<sup>24,25</sup> la consistencia de las deposiciones<sup>24-26</sup> así como el pH en materia fecal,<sup>27,29,30</sup> fue similar a la de los niños alimentados con LH.

Se demostró que los niños alimentados con FF presentaron episodios de diarrea menos graves<sup>23</sup> y mayor desarrollo del timo.<sup>29</sup> No se demostró que la alimentación con FF disminuyera la incidencia de alergia a la proteína de la leche de vaca, pero sí que disminuye la sensibilización a alérgenos alimentarios, como la proteína de la leche de vaca.<sup>31</sup>

A los 4 meses de edad, la concentración media de IgA en el grupo que recibió FF con 3 galactosilactosa (GL) y galactooligosacáridos y fructooligosacáridos (GOS/FOS) fue significativamente mayor que en el grupo que recibió FE ( $p < 0,03$ ) y fue la más semejante al grupo que recibió LH. Con respecto a la concentración de IgA, se observó en trabajos previos que aumentaba con fórmulas con GOS/FOS. En este estudio, se demostró que, con FF suplementada con GOS/FOS, el efecto sobre la IgA fue mayor. En materia fecal, se detectaron, además, aumentos significativos de acetato y lactato, sin modificaciones de butirato.<sup>27,30</sup>

En cuanto a la microbiota, los niños alimentados con LH fueron los que tuvieron mayor porcentaje de bifidobacterias, pero la composición de la microbiota en los alimentados

con FF mostró cambios favorables a partir del cuarto mes, con aumento de bifidobacterias en relación con la FE.<sup>27,30</sup> Se demostró, además, la aparición de varios géneros bacterianos (7 géneros a las 8 semanas de edad, 16 géneros a las 17 semanas) con diferencia significativa de abundancia en niños alimentados con FF vs. FE.<sup>30</sup> A las 17 semanas, las muestras presentaron grupos bacterianos que estaban más alineados con los niveles detectados en el grupo que recibió LH. En cuanto al metaboloma fecal, este estudio demostró más de 400 metabolitos diferentes encontrados en niños alimentados con LH, con una amplia diferencia a los encontrados en niños que recibieron fórmulas. Sin embargo, los datos demostraron que la administración de FF y prebióticos puede inducir respuestas en la composición de la MI que se acerca más al perfil de los metabolitos en materia fecal de aquellos alimentados con LH, que lo observado con FE.

Una revisión sistemática del año 2022 que incluyó 11 estudios aleatorizados concluyó que las FI con postbióticos evaluadas hasta ahora son seguras y bien toleradas por los lactantes que no pueden ser amamantados. Sin embargo, y de acuerdo a las FI consideradas en esa revisión sistemática, los autores no pudieron llegar a una conclusión sobre los efectos clínicos y los beneficios de estas fórmulas por sobre otras.

Según los autores de la revisión,<sup>32</sup> es razonable discutir con los profesionales de la salud involucrados las características de estas fórmulas infantiles para la toma de decisiones.<sup>32</sup> La revisión sistemática referenciada<sup>32</sup> no incluyó la evidencia de un estudio previo por tratarse de bebés prematuros,<sup>24</sup> ni el más reciente estudio que incluyó el análisis del metaboloma,<sup>30</sup> por haber sido publicado *a posteriori* de dicha revisión. Por lo tanto, futuras revisiones que incluyan esta evidencia podrían resultar en recomendaciones diferentes, debido a la evidencia que se está acumulando sobre la combinación de prebióticos y postbióticos.

## CONCLUSIÓN

El concepto de postbióticos hace referencia a la capacidad benéfica sobre la salud de los microorganismos inactivados y sus metabolitos. El tratamiento térmico de la LH para su conservación en bancos de leche no modifica su contenido de prebióticos. Aunque los microorganismos se inactiven, estos mantienen parcialmente su funcionalidad, actuando como postbióticos putativos.

El campo de los postbióticos es un área nueva dentro de la familia de los bióticos, se han desarrollado ya productos con diferentes aplicaciones clínicas. La evidencia para postbióticos en FI analizada en una revisión sistemática no permite, por el momento, determinar su superioridad frente a otras fórmulas infantiles, por lo que su utilización queda a criterio del profesional de la salud. Un estudio reciente, no incluido en la revisión sistemática, demostró que las FI con prebióticos y probióticos mantienen el metaboloma más cerca al de bebés que reciben leche humana que lo que lo hacen las FI sin estos bióticos.

Las fórmulas infantiles con postbióticos obtenidos a partir de la fermentación de la leche con *Bifidobacterium breve* C50 y *Streptococcus thermophilus* O65, y sus metabolitos, han demostrado seguridad y contribución al desarrollo de la microbiota intestinal y el sistema inmune asociado. Estas modificaciones contribuyen, por ejemplo, a la prevención y manejo de los trastornos funcionales digestivos del lactante.

Los estudios realizados a corto plazo pueden evaluar parámetros no clínicos pero indicativos de un impacto potencialmente positivo en el niño, como el tamaño del timo, el tipo y frecuencia de las deposiciones, los niveles de IgA y la composición y función (metaboloma) de la microbiota. Los estudios descriptos demuestran beneficios indirectos o no clínicos, y potencialmente benéficos. Estudios futuros con poblaciones mayores, y a largo plazo, podrían demostrar beneficios clínicamente significativos. ■

## REFERENCIAS

- LeMay-Nedjelski L, Copeland J, Wang PW, Butcher J, et al. Methods and Strategies to Examine the Human Breastmilk Microbiome. *Methods Mol Biol.* 2018;1849:63-86.
- McGuire MK, McGuire MA. Human milk: mother nature's prototypical probiotic food? *Adv Nutr.* 2015;6(1):112-23.
- Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's milk: a purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Front Immunol.* 2018;9:361.
- Consales A, Cerasani J, Sorrentino G, Morniroli D, et al. The hidden universe of human milk microbiome: origin, composition, determinants, role, and future perspectives. *Eur J Pediatr.* 2022;181(5):1811-20.
- Selma-Royo M, Calvo Lerma J, Cortés-Macías E, Collado MC. Human milk microbiome: From actual knowledge to future perspective. *Semin Perinatol.* 2021;45(6):1514-50.
- Parra-Llorca A, Gormaz M, Lorente-Pozo S, Cernada M, et al. Impact of Donor Human Milk in the Preterm Very Low Birth Weight Gut Transcriptome Profile by Use of Exfoliated Intestinal Cells. *Nutrients.* 2019;11(11):2677.
- Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISSAP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(9):649-67.
- Vinderola G, Sanders ME, Salminen S. The Concept of Postbiotics. *Foods.* 2022;8;11(8):1077.
- Malagón-Rojas JN, Mantziari A, Salminen S, Szajewska H. Postbiotics for Preventing and Treating Common Infectious Diseases in Children: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020;12(2):389.
- Ríus AG, Kaufman JD, Li MM, Hanigan MD, Ipharraguerre IR. Physiological responses of Holstein calves to heat stress and dietary supplementation with a postbiotic from *Aspergillus oryzae*. *Sci Rep.* 2022;12(1):1587.
- Pinheiro I, Robinson L, Verhelst A, Marzorati M, et al. A yeast fermentate improves gastrointestinal discomfort and constipation by modulation of the gut microbiome: results from a randomized double-blind placebo-controlled pilot trial. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):441.
- Andresen V, Gschossmann J, Leyer P. Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):658-66.
- Martínez J, Ballew MP. Infant Formulas. *Pediatr Rev.* 2011;32(5):179-89.
- Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota-master of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(4):227-38.
- Walker A. Intestinal colonization and programming of the intestinal immune response. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(Suppl 1):S8-11.
- Calatayud M, Koren O, Collado MC. Maternal Microbiome and Metabolic Health Program Microbiome Development and Health of the Offspring. *Trends Endocrinol Metab.* 2019;30(10):735-44.
- Ratsika A, Codagnone M, O'Mahony S, Stanton C, Cryan JF. Priming for Life: Early Life Nutrition and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Nutrients.* 2021;13(2):423.
- Smilowitz J, Allen L, Dallas D, McManaman J, et al. Ecologies, synergies, and biological systems shaping human milk composition—a report from “Breastmilk Ecology: Genesis of Infant Nutrition (BEGIN)” Working group 2. *Am J Clin Nutr.* 2013;117(Suppl 1):S28-42.
- Corsello G, Carta M, Marinello R, Picca M, et al. Preventive Effect of Cow's Milk Fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 on Common Infectious Diseases in Children: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2017;9(7):669.
- Nocerino R, Paparo L, Terrin G, Pezzella V, et al. Cow's milk and rice fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 prevent infectious diseases in children: A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2017;36(1):118-25.
- Roggero P, Liotto N, Pozzi C, Braga D, et al. Analysis of immune, microbiota and metabolome maturation in infants in a clinical trial of *Lactobacillus paracasei* CBA L74-fermented formula. *Nat Commun.* 2020;11(1):2703.
- Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Morales J, de la Torre AI, et al. Effects of a Novel Infant Formula on Weight Gain, Body Composition, Safety and Tolerability to Infants: The INNOVA 2020 Study. *Nutrients.* 2022;15(1):147.
- Thibault H, Aubert-Jacquin C, Goulet O. Effects of Long-term Consumption of a Fermented Infant Formula (with *Bifidobacterium breve* c50 and *Streptococcus thermophilus* 065) on Acute Diarrhea in Healthy Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:147-52.
- Vandenplas Y, Ludwig T, Bouritius H, Alliet P, et al. Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr.* 2017;106(7):1150-8.

25. Rodríguez-Herrera A, Mulder K, Bouritius H, Rubio R, et al. Gastrointestinal Tolerance, Growth and Safety of a Partly Fermented Formula with Specific Prebiotics in Healthy Infants: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*. 2019;11(7):1530.
26. Vandenplas Y, Halleux V, Arciszewska M, Lach P, et al. A Partly Fermented Infant Formula with Postbiotics Including 3'-GL, Specific Oligosaccharides, 2'-FL, and Milk Fat Supports Adequate Growth, Is Safe and Well-Tolerated in Healthy Term Infants: A Double-Blind, Randomised, Controlled, Multi-Country Trial. *Nutrients*. 2020;12(11):3560.
27. Béghin L, Tims S, Roelofs M, Rougé C, et al. Fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus* O65) with prebiotic oligosaccharides is safe and modulates the gut microbiota towards a microbiota closer to that of breastfed infants. *Clin Nutr*. 2021;40(3):778-87.
28. Campeotto F, Suau A, Kapel N, Magne F, et al. A fermented formula in pre-term infants: clinical tolerance, gut microbiota, down-regulation of faecal calprotectin and up-regulation of faecal secretory IgA. *Br J Nutr*. 2011;105(12):1843-51.
29. Indrio F, Ladisa G, Mautone A, Montagna O. Effect of a Fermented Formula on Thymus Size and Stool pH in Healthy Term Infants. *Pediatr Res*. 2007;62(1):98-100.
30. Rodríguez-Herrera A, Tims S, Polman J, Porcel Rubio R, et al. Early-life fecal microbiome and metabolome dynamics in response to an intervention with infant formula containing specific prebiotics and postbiotics. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2022;322(6):G571-82.
31. Morisset M, Aubert-Jacquin C, Soulaines P, Moneret-Vautrin AD, Dupont C. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(2):175-83.
32. Szajewska H, Kołodziej M, Skórka A, Pieścik-Lech M. Infant Formulas With Postbiotics: An Updated Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(6):823-9.

# Postbiotics: A new member in the biotics family

María del C. Toca<sup>a</sup> , Fernando Burgos<sup>b</sup> , Omar Tabacco<sup>c</sup> , Gabriel Vinderola<sup>d</sup> 

## ABSTRACT

Postbiotics were defined in 2021 by the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) as a “preparation of inanimate microorganisms and/or their cellular components that confers a health benefit to the host.” The field of postbiotics is a new area within the biotics family; numerous products have already been developed for clinical applications, such as immune stimulation, the management of diarrhea in children and adults, the management of irritable bowel syndrome, and 3 infant formulas.

In particular, infant formulas with postbiotics obtained from milk fermented with *Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus* O65 —and their metabolites—, including the oligosaccharide 3'-GL, have demonstrated to be safe and to contribute to the development of the gut microbiota and the gut-associated immune system. These modifications help to prevent and manage functional gastrointestinal disorders in infants.

**Keywords:** *microbiota; human milk; infant formulas; fermentation; postbiotics.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10168.eng>

**To cite:** Toca MC, Burgos F, Tabacco O, Vinderola G. Postbiotics: A new member in the biotics family. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310168.

<sup>a</sup> Consultorios Médicos Pediátricos, Ramos Mejía, Argentina; <sup>b</sup> Department of Mother and Child Health, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina; <sup>c</sup> Sanatorio de Niños de Rosario, Santa Fe, Argentina; <sup>d</sup> Institute of Industrial Dairy Science (Instituto de Lactología Industrial [INLAIN], National Scientific and Technical Research Council [Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET], School of Chemical Engineering, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

**Correspondence to** Gabriel Vinderola: [gvinde@fiq.unl.edu.ar](mailto:gvinde@fiq.unl.edu.ar)

**Funding and conflict of interest:** Meetings to organize the work were held through digital platforms provided by Nutricia-Bagó. The manuscript was written with the help of all authors in an autonomous manner; the company did not interfere with the editorial management or the final article. The authors state that their only relationship with Nutricia-Bagó was their participation as lecturers in conferences and symposiums organized by the company. GV is a member of the board of directors of the International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP).

**Received:** 7-26-2023

**Accepted:** 8-17-2023



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

## INTRODUCTION

Breast milk (BM) contains a wide variety of live and non-viable microorganisms, whose transmission to the infant contributes to determine their present and future health, to shape the neonatal gut microbiome, and to modulate the immune system. The development of massive sequencing techniques allowed to characterize the composition, diversity, and variability of BM microbiota,<sup>1</sup> which revealed a complex and dynamic ecosystem.<sup>2</sup> Numerous external factors, such as medication use, diet, and emotional factors, among others, may induce BM dysbiosis.<sup>3</sup> The administration of antibiotics in the perinatal period and during breastfeeding has been associated with reduced bacterial diversity in BM.<sup>4</sup> Dietary patterns rich in fiber and the intake of vitamins C and B complex have also shown to improve BM composition.<sup>5</sup> Maternal post-natal psychosocial distress has been linked to lower BM bacterial diversity at 3 months post-delivery.<sup>4</sup>

As for donated BM, it is subjected to heat treatment to achieve stability and ensure microbiological safety. The heat treatment used by most milk banks is the Holder pasteurization method, which is characterized by heating BM to a temperature of 62.5 °C for 30 minutes, then cooling it rapidly to 4 °C in less than 15 minutes. Although pasteurization causes the loss of some of the biological, structural, and functional properties of BM, pasteurized BM is the preferred alternative when breastfeeding is not available. However, new heat treatments are being developed to minimize the impact on the functional components of BM, such as the high temperature short time (HTST) or the high-pressure processing (HPP) methods.<sup>6</sup>

Heat treatments do not modify the prebiotic effect of BM; they eliminate the viability of its microorganisms, but not its functionality entirely because non-viable microorganisms also have an immunomodulatory ability.<sup>7</sup> If we then consider the concept of postbiotics (a composite term from the Greek prefix meaning “after” and “biotic” meaning “life”), which is explained in the section below, pasteurized BM would exert its postbiotic effect through non-viable, but intact, microbial cells, microbial cell fragments, and their metabolites.<sup>7</sup>

The objective of this study was to conduct a non-systematic review of the functional characteristics of infant formulas that contain postbiotics.

## POSTBIOTICS: DEFINITION, SCOPE, AND DIFFERENCE FROM PROBIOTICS

The knowledge about the beneficial effects of non-viable microorganisms and fermentation products is not recent. However, scientists have used a series of divergent terms to refer to this phenomenon, such as heat-inactivated probiotics, inactivated probiotics, non-viable probiotics, tyndallized probiotics, cell fragments, cell lysates, paraprobiotics, or postbiotics.<sup>8</sup> In an effort to establish a common term and propose a consensus definition, the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) defined postbiotics as a “preparation of inanimate (non-viable) microorganisms and/or their cellular components that confers a health benefit to the host.”<sup>7</sup>

Both probiotics and postbiotics must be identified at the genus, species, and strain level, in addition to sharing the requirement that their beneficial effects be demonstrated by safety and efficacy studies. In the case of postbiotics, inactivation or elimination of viability does not imply a loss of activity or functionality, since non-viable cells and fermentation metabolites may interact with the gut-associated immune system. In terms of safety, postbiotics do not entail a risk of translocation, especially in vulnerable populations or in case of a weakened gut barrier. A postbiotic is not a probiotic that lost viability throughout its shelf-life. A microorganism is considered a postbiotic if the efficacy study was conducted with the microorganism deliberately inactivated. Unlike probiotics, the definition of postbiotics also contemplates the possibility of fermentation metabolites being present, due to the health impact that microbial metabolites from the fermentation of a substrate can have.<sup>7</sup>

Some examples of postbiotic products already available on the international market are those based on a combination of heat-inactivated *Limosilactobacillus fermentum* CNCM MA65/4E-1b and *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *delbrueckii* CNCM MA65/4E-2z —and their fermentation metabolites— for the management of diarrhea in children and adults;<sup>9</sup> on a spray-dried inactivated culture of *Aspergillus oryzae* —and its fermentation metabolites— for animal nutrition;<sup>10</sup> on a heat-inactivated strain of *Sacharomyces cerevisiae* as an immune booster;<sup>11</sup> or on heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 for the management of irritable bowel syndrome.<sup>12</sup>

## MECHANISMS OF ACTION AND SAFETY OF POSTBIOTICS

The mechanisms of action of prebiotics, probiotics, and synbiotics are targeted at the development of a healthy gut microbiota, represented in the first months of life by the *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* species.<sup>13</sup> Molecules (especially short-chain fatty acids) responsible for the development of the gut mucosa,<sup>14</sup> immune maturation,<sup>15</sup> metabolic programming<sup>16</sup> and neurodevelopment<sup>17</sup> are generated from the metabolic activity of these bacteria. In relation to postbiotics, due to the technology used to obtain them (bacterial fermentation of a milk matrix followed by sterilization by spray drying), the oligosaccharides responsible for the prebiotic effect and the metabolites derived from bacterial fermentation are preserved, in addition to inactivated microorganisms and traces of DNA, cytoplasmic components, and cell membranes.<sup>7</sup>

Based on these elements present in postbiotics, the mechanisms of action responsible for their effects on health are the modulation of the gut microbiota, the local and systemic immune response, and the general metabolism; the enhancement of the barrier function of the gut mucosa; and the molecular connections of the gut-brain axis.<sup>7</sup> Most likely, given their combined action, such physiological effects are greater than those expected with each of the components individually.<sup>18</sup>

Given that they are inactivated microorganisms, the microbiological safety of postbiotics is warranted to prevent the potential translocation of live microorganisms to the internal milieu. In addition, such inactivation allows a wider range of storage conditions compared to products with viable microorganisms. However, the safety assessment also contemplates that the bacterial fermentation products do not have potentially toxic molecules, which is achieved with the proper selection of strains and the control of fermentation conditions.

## POSTBIOTICS IN INFANT FORMULAS

The primary objective of clinical studies with infant formulas (IFs) is to establish the safety, tolerance, and normal development of infants as per the standards established by the World Health Organization (WHO). Their secondary objective is to prove the benefits of IF on the gut microbiota, attempting to bring it closer in composition and activity to that received by infants fed with breast

milk, in addition to achieving a positive impact on the maturation of the gut immune system.

The aspects frequently studied include anthropometric data to ensure normal growth; the development of adverse effects; stool consistency, frequency, and pH (stool acidity is an indirect indicator of increased concentration of lactobacilli and bifidobacteria); thymus growth as a marker of immune system development and maturation; and improvement of functional symptoms, such as crying, cramps, and regurgitation. In recent years, investigations have extended to include the study of immunoglobulin A (IgA) content in stools, gut microbiota composition, and metabolic activity, with the measurement of short-chain fatty acid (SCFA) and lactate levels.

An IF fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 was developed; the microorganism was heat-inactivated after fermentation. The formula was given for 3 months to children aged 12 to 48 months; a decrease in infections (acute gastroenteritis, pharyngitis, laryngitis, and tracheitis) was observed, with an increase in the level of defensins, secretory IgA (S-IgA), and cathelicidin in stools.<sup>19,20</sup> In another study, it was shown that the gut microbiota of children who received this IF was similar to that of children fed with BM, with reduced diversity, intermediate IgA levels, and a metabolome similar to that of the group who received BM.<sup>21</sup>

In the efficacy study of the fermented formula containing a postbiotic derived from *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BPL1, it was observed that infants fed with this formula, in their follow-up up to 1 year of age, showed adequate growth curves, good tolerance, and fewer gastrointestinal symptoms than infants fed with standard infant formula (SIF), with significantly less events of atopic dermatitis, bronchitis, and bronchiolitis.<sup>22</sup>

Clinical studies with partially fermented IF with *Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus* O65 showed an adequate development in infants according to the WHO growth curves, in terms of both weight and height as well as head circumference.<sup>23–27</sup> This was even demonstrated in preterm newborn infants born at 30–35 weeks of gestation.<sup>28</sup>

The gastrointestinal tolerance was adequate.<sup>24–27</sup> In the study of preterm newborn infants,<sup>28</sup> subjects had less abdominal distension after 2 weeks of receiving fermented infant formula (FIF) for preterms compared to those who received standard preterm formula ( $p < 0.016$ ),



with no differences in gastric residuals and stool characteristics between both groups. No significant differences were observed in the development and severity of adverse events.

When FIF was used, a significant decrease in cramps was observed,<sup>24,25</sup> stool consistency<sup>24–26</sup> as well as stool pH,<sup>27,29,30</sup> were similar to those of infants fed with BM.

It was shown that infants fed with FIF had less severe diarrhea<sup>23</sup> and greater thymus development.<sup>29</sup> Feeding with FIF was not shown to decrease the incidence of cow's milk protein allergy, but it does decrease sensitization to food allergens, such as cow's milk protein.<sup>31</sup>

At 4 months of age, the mean IgA level in the group receiving FIF with 3-galactosyl-lactose (GL) and galacto-oligosaccharides and fructo-oligosaccharides (GOS/FOS) was significantly higher than in the group receiving SIF ( $p < 0.03$ ) and was the most similar to the group receiving BM. In addition, in previous studies, it was observed that IgA levels increased with formulas containing GOS/FOS. In this study, the effect on IgA levels was demonstrated to be greater when FIF supplemented with GOS/FOS was used. In addition, stools showed significant increases in acetate and lactate, with no changes in butyrate.<sup>27,30</sup>

In relation to the gut microbiota, infants fed with BM showed the highest percentage of bifidobacteria, but the composition of the gut microbiota in infants fed with FIF showed favorable changes as of the fourth month, with an increase in bifidobacteria compared to SIF.<sup>27,30</sup> The development of several bacterial genera (7 at 8 weeks of age, 16 at 17 weeks of age) with significant difference in abundance in infants fed with FIF versus SIF was also demonstrated.<sup>30</sup> At 17 weeks, the samples showed bacterial clusters that were more closely aligned with the levels detected in the group that received BM. As for the fecal metabolome, this study observed more than 400 different metabolites in BM-fed infants, with a wide difference to those found in infants fed with IF. However, the data demonstrated that the administration of FIF and prebiotics may induce responses in gut microbiota composition that are closer to the fecal metabolite profile of those fed with BM than to that of those fed with SIF.

A 2022 systematic review that included 11 randomized studies concluded that the IFs with postbiotics assessed so far are safe and well-tolerated by infants who cannot be breastfed. However, and depending on the IFs considered

in that systematic review, the authors could not reach a conclusion on the clinical effects and benefits of these formulas over others.

According to the authors of that systematic review,<sup>32</sup> it is reasonable to discuss with the healthcare providers involved the characteristics of these IFs in terms of decision-making.<sup>32</sup> The referenced systematic review<sup>32</sup> did not include evidence from a previous study because it focused on preterm infants<sup>24</sup> nor the most recent study that included metabolome analysis<sup>30</sup> because it was published after the review. Therefore, future reviews including this evidence may result in different recommendations due to the evidence that is being accumulated about the combination of prebiotics and postbiotics.

## CONCLUSION

The concept of postbiotics refers to the benefits of inactivated microorganisms and their metabolites on health. Heat treatment of BM for its preservation in milk banks does not modify its prebiotic content. Although the microorganisms are inactivated, they partially maintain their functionality, acting as putative postbiotics.

The field of postbiotics is a new area within the biotics family; products with different clinical applications have already been developed. For the time being, available evidence for postbiotics in IF analyzed in a systematic review does not allow to determine their superiority over other IFs, so their use remains at the discretion of healthcare providers. A recent study, not included in the systematic review, showed that prebiotic- and probiotic-containing IFs maintain the metabolome closer to that of infants receiving breast milk than IFs without these biotics.

IFs with postbiotics obtained from milk fermented with *Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus* O65, and their metabolites, have demonstrated to be safe and to contribute to the development of the gut microbiota and the associated immune system. These modifications help, for instance, to prevent and manage functional gastrointestinal disorders in infants.

Short-term studies may assess non-clinical parameters which may be indicative of a potentially positive impact on the child, such as thymus size, stool type and frequency, IgA levels, and the composition and function (metabolome) of the gut microbiota. The studies described here demonstrate indirect or non-clinical, potentially advantageous benefits. Future long-term studies

with larger populations may demonstrate clinically significant benefits. ■

## REFERENCES

- LeMay-Nedjelski L, Copeland J, Wang PW, Butcher J, et al. Methods and Strategies to Examine the Human Breastmilk Microbiome. *Methods Mol Biol.* 2018;1849:63-86.
- McGuire MK, McGuire MA. Human milk: mother nature's prototypical probiotic food? *Adv Nutr.* 2015;6(1):112-23.
- Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's milk: a purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Front Immunol.* 2018;9:361.
- Consales A, Cerasani J, Sorrentino G, Morniroli D, et al. The hidden universe of human milk microbiome: origin, composition, determinants, role, and future perspectives. *Eur J Pediatr.* 2022;181(5):1811-20.
- Selma-Royo M, Calvo Lerma J, Cortés-Macías E, Collado MC. Human milk microbiome: From actual knowledge to future perspective. *Semin Perinatol.* 2021;45(6):151450.
- Parra-Llorca A, Gormaz M, Lorente-Pozo S, Cernada M, et al. Impact of Donor Human Milk in the Preterm Very Low Birth Weight Gut Transcriptome Profile by Use of Exfoliated Intestinal Cells. *Nutrients.* 2019;11(11):2677.
- Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISSAP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(9):649-67.
- Vinderola G, Sanders ME, Salminen S. The Concept of Postbiotics. *Foods.* 2022;8;11(8):1077.
- Malagón-Rojas JN, Mantziari A, Salminen S, Szajewska H. Postbiotics for Preventing and Treating Common Infectious Diseases in Children: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020;12(2):389.
- Rius AG, Kaufman JD, Li MM, Hanigan MD, Ipharraguerre IR. Physiological responses of Holstein calves to heat stress and dietary supplementation with a postbiotic from *Aspergillus oryzae*. *Sci Rep.* 2022;12(1):1587.
- Pinheiro I, Robinson L, Verhelst A, Marzorati M, et al. A yeast fermentate improves gastrointestinal discomfort and constipation by modulation of the gut microbiome: results from a randomized double-blind placebo-controlled pilot trial. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):441.
- Andresen V, Gschossmann J, Layer P. Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):658-66.
- Martínez J, Ballew MP. Infant Formulas. *Pediatr Rev.* 2011;32(5):179-89.
- Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota-master of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(4):227-38.
- Walker A. Intestinal colonization and programming of the intestinal immune response. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(Suppl 1):S8-11.
- Calatayud M, Koren O, Collado MC. Maternal Microbiome and Metabolic Health Program Microbiome Development and Health of the Offspring. *Trends Endocrinol Metab.* 2019;30(10):735-44.
- Ratsika A, Codagnone M, O'Mahony S, Stanton C, Cryan JF. Priming for Life: Early Life Nutrition and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Nutrients.* 2021;13(2):423.
- Smilowitz J, Allen L, Dallas D, McManaman J, et al. Ecologies, synergies, and biological systems shaping human milk composition-a report from "Breastmilk Ecology: Genesis of Infant Nutrition (BEGIN)" Working group 2. *Am J Clin Nutr.* 2013;117(Suppl 1):S28-42.
- Corsello G, Carta M, Marinello R, Picca M, et al. Preventive Effect of Cow's Milk Fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 on Common Infectious Diseases in Children: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2017;9(7):669.
- Nocerino R, Paparo L, Terrin G, Pezzella V, et al. Cow's milk and rice fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 prevent infectious diseases in children: A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2017;36(1):118-25.
- Roggero P, Liotto N, Pozzi C, Braga D, et al. Analysis of immune, microbiota and metabolome maturation in infants in a clinical trial of *Lactobacillus paracasei* CBA L74-fermented formula. *Nat Commun.* 2020;11(1):2703.
- Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Morales J, de la Torre Al, et al. Effects of a Novel Infant Formula on Weight Gain, Body Composition, Safety and Tolerability to Infants: The INNOVA 2020 Study. *Nutrients.* 2022;15(1):147.
- Thibault H, Aubert-Jacquin C, Goulet O. Effects of Long-term Consumption of a Fermented Infant Formula (with *Bifidobacterium breve* c50 and *Streptococcus thermophilus* 065) on Acute Diarrhea in Healthy Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:147-52.
- Vandenplas Y, Ludwig T, Bouritius H, Alliet P, et al. Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr.* 2017;106(7):1150-8.
- Rodríguez-Herrera A, Mulder K, Bouritius H, Rubio R, et al. Gastrointestinal Tolerance, Growth and Safety of a Partly Fermented Formula with Specific Prebiotics in Healthy Infants: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Nutrients.* 2019;11(7):1530.
- Vandenplas Y, Halleux V, Arciszewska M, Lach P, et al. A Partly Fermented Infant Formula with Postbiotics Including 3'-GL, Specific Oligosaccharides, 2'-FL, and Milk Fat Supports Adequate Growth, Is Safe and Well-Tolerated in Healthy Term Infants: A Double-Blind, Randomised, Controlled, Multi-Country Trial. *Nutrients.* 2020;12(11):3560.
- Béghin L, Tims S, Roelofs M, Rougé C, et al. Fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus* O65) with prebiotic oligosaccharides is safe and modulates the gut microbiota towards a microbiota closer to that of breastfed infants. *Clin Nutr.* 2021;40(3):778-87.
- Campeotto F, Suau A, Kapel N, Magne F, et al. A fermented formula in pre-term infants: clinical tolerance, gut microbiota, down-regulation of faecal calprotectin and up-regulation of faecal secretory IgA. *Br J Nutr.* 2011;105(12):1843-51.
- Indrio F, Ladisa G, Mautone A, Montagna O. Effect of a Fermented Formula on Thymus Size and Stool pH in Healthy Term Infants. *Pediatr Res.* 2007;62(1):98-100.
- Rodríguez-Herrera A, Tims S, Polman J, Porcel Rubio R, et al. Early-life fecal microbiome and metabolome dynamics in response to an intervention with infant formula containing specific prebiotics and postbiotics. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2022;322(6):G571-82.
- Morisset M, Aubert-Jacquin C, Soulaines P, Moneret-Vautrin AD, Dupont C. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(2):175-83.
- Szajewska H, Kolodziej M, Skórka A, Pieścik-Lech M. Infant Formulas With Postbiotics: An Updated Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;74(6):823-9.



## Dificultades alimentarias en la infancia: una revisión narrativa

Carola Saure<sup>a</sup> , Luciana N. Zonis<sup>b</sup> , Ximena González Sanguinetti<sup>b</sup> , Irina Kovalskys<sup>c</sup> 

### RESUMEN

Se estima que entre el 25 % y el 40 % de los niños sanos presentan algún síntoma de dificultad alimentaria (DA) durante su crecimiento y desarrollo, y muchas veces no son adecuadamente diagnosticadas.

El propósito de este trabajo consistió en realizar una revisión narrativa que reuniera la información disponible sobre las dificultades alimentarias. Se desarrollaron algoritmos de evaluación y abordaje a partir de la evidencia en la literatura.

La mayoría de los problemas de alimentación en los niños pequeños (selectividad alimentaria, falta de apetito, miedo a la alimentación) a menudo coexisten y es necesario evaluar el riesgo clínico para planificar una intervención individualizada.

Contar con definiciones estandarizadas y terminología común para abordar estas dificultades de manera adecuada y multidisciplinaria es uno de los caminos para optimizar su tratamiento. Involucrar a los diferentes profesionales de la salud y a los padres es fundamental para abordar las dificultades alimentarias.

**Palabras clave:** comer quisquilloso; inapetencia; niño.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10200>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10200.eng>

**Cómo citar:** Saure C, Zonis LN, González Sanguinetti X, Kovalskys I. Dificultades alimentarias en la infancia: una revisión narrativa. *Arch Argent Pediatr*. 2024;122(5):e202310200.

<sup>a</sup> Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>b</sup> Instituto para la Cooperación Científica en Ambiente y Salud (ICCAS), Buenos Aires, Argentina; <sup>c</sup> Carrera de Nutrición, Facultad de Ciencias Médicas, Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Luciana N. Zonis:** [lucianazonis@gmail.com](mailto:lucianazonis@gmail.com)

**Financiamiento:** El trabajo ha recibido financiación del laboratorio Nutricia Bago S. A. El financiador no ha intervenido en la escritura del manuscrito ni tuvo ninguna injerencia en la planificación ni en la decisión de publicar.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran haber recibido honorarios por parte de Nutricia Bago S. A. para la realización del manuscrito. Además, IK ha recibido honorarios por disertaciones y como asesora científica de Novo Nordisk.

**Recibido:** 24-8-2023

**Aceptado:** 11-12-2023



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

## INTRODUCCIÓN

Determinar la prevalencia de dificultades alimentarias (DA) resulta complejo, ya que no hay una única definición en la literatura. Puede definirse como “una expresión amplia que engloba cualquier problema relacionado con la conducta alimentaria desde falsas precepciones por parte de los padres hasta verdaderos trastornos de la conducta alimentaria”.<sup>1</sup> Se estima que entre el 25 % y el 40 % de los niños sanos presentan algún síntoma de DA durante su crecimiento y desarrollo.<sup>2,3</sup> Sin embargo, para realizar una estimación epidemiológica de las dificultades alimentarias, se requiere acordar –en primer lugar– a qué entidad nos estamos refiriendo. Kovacic y colaboradores, considerando la definición amplia de DA, reportan una prevalencia anual estimada en 2014, de 1 en 23/24 niños atendidos en el sector público y 1 en 37 atendidos en el sector privado en menores de 5 años.<sup>4</sup> Las prevalencias son dependientes de la clasificación que se utilice: 1) selectividad alimentaria (SA), 2) inapetencia o falta de apetito (I) y 3) fobia a la alimentación (FA); la primera es la entidad más frecuentemente observada y representa aproximadamente 2/3 del total de niños identificados con trastornos de alimentación.<sup>5</sup>

Es importante destacar que, del total de pacientes con síntomas compatibles con DA, hay un 20 % que no es adecuadamente diagnosticado. Entre los factores de riesgo que se asocian a un aumento de la prevalencia de las DA, se encuentran la prematuridad, los desórdenes del espectro autista y los niños con retraso en el desarrollo, ya que se ha reportado que el 80 % de ellos experimentan algún tipo de problema de alimentación. Sin embargo, del total de niños que experimentan alguna forma de DA durante su desarrollo, solo el 10 % presenta un nivel de gravedad que justifica una intervención intensiva.<sup>6</sup>

Desafortunadamente, son muy escasos los datos de prevalencia de DA en la población latinoamericana. Un estudio realizado por Fisberg y colaboradores en San Pablo, que incluyó 166 pacientes con DA, describió la siguiente distribución: selectivo (37,8 %), inapetente (17,6 %), mala interpretación diagnóstica por parte de padres y cuidadores (17,6 %), causa orgánica (10,1 %), fobia, (6,7 %), otras causas (6,7 %), inquieto (3,4 %). En Brasil, la edad media de presentación de SA es de 52 meses, a diferencia de la fobia o la inapetencia, que suele presentarse entre los 34 y 31 meses.<sup>7,8</sup>

Puede existir compromiso clínico sin causa

orgánica subyacente y la DA actuar como factor desencadenante, o la misma DA producir malnutrición de diferentes grados. La disminución del apetito es una condición frecuente de cualquier enfermedad clínica y suele ser un síntoma que puede persistir, inclusive luego de la resolución.<sup>9</sup>

Dada la importancia de acordar criterios y definiciones para las dificultades alimentarias y con el objetivo de abordar los aspectos conductuales, funcionales y nutricionales, se propuso como objetivo principal realizar una actualización sobre las DA y como objetivos secundarios:

- Describir las definiciones utilizadas para referirse a las DA.
- Describir las clasificaciones y subclasificaciones diagnósticas descritas en la literatura.
- Construir un modelo de evaluación y abordaje clínico y funcional de las DA a partir de la evidencia científica disponible.
- Proponer un algoritmo de intervención.

## MÉTODOS

Se trata de una revisión narrativa que incluye la evidencia disponible en la literatura de las DA en la edad pediátrica. A partir esta, se propone un algoritmo de intervención acordado por consenso entre los autores.

La búsqueda comprende artículos publicados en los últimos 10 años (2013-2023) y en las bases electrónicas de datos: Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. (NIH-Pubmed), Scielo, Lylacs y Biblioteca Virtual de Salud (BVS Brasil). Los términos utilizados para la búsqueda bibliográfica fueron *Prevalence of Picky Eaters, Feeding Disorders, Food Neophobia, Limited Appetite Children, Feeding Difficulties in Children*, selectividad alimentaria, dificultades alimentarias. Algunas revisiones de referencia son previas al período de búsqueda. Se consideraron artículos en idioma inglés, portugués y español.

## NOMENCLATURA Y DEFINICIONES

En la literatura, podemos encontrar una variedad de términos que hacen referencia a las DA. Cabe destacar que ninguno de estos términos se refiere a los trastornos de la conducta alimentaria clásicos. En algunas ocasiones, un solo término tiene diferentes significados. Con el objetivo de facilitar la comprensión, se agruparon los términos cuando son sinónimos y/o describen la misma entidad clínica o de comportamiento.

**Neofobia:** se define como “el rechazo de

alimentos novedosos o desconocidos para el niño” que se resuelve con exposiciones repetidas.<sup>5</sup> Suele ocurrir entre los 2 y los 6 años.<sup>10</sup> Forma parte de los trastornos evitativos restrictivos de la ingesta de alimentos, conocido en inglés como ARFID.<sup>11</sup> Su prevalencia es del 40 % al 60 % de las DA.<sup>12</sup>

**Picky eaters, fussy eating, quisquilloso, caprichoso/melindroso con la comida, apetito limitado, selectividad alimentaria:** se considera una forma leve de alteración sensorial, en general, se trata de un problema transitorio.<sup>5</sup> Suelen rechazar los alimentos no solo cuando los prueban por primera vez, sino también cuando ya han sido conocidos y aceptados. La variedad y la cantidad de alimentos consumidos son limitados y es característico entre los 2-3 años.<sup>11</sup>

**Niños con miedo a comer o fobia alimentaria:** se niegan a comer por incomodidad, no por falta de apetito. Suele presentarse tras una experiencia traumática, como atragantamiento, vómitos, náuseas, arcadas o molestias gastrointestinales. El rechazo de la comida se presenta junto a gritos y ataques de ira. Es frecuente que tengan una masticación prolongada, se escondan la comida en la mejilla o la desechen.<sup>13</sup> Corresponde al 1 % de los casos de DA.<sup>5</sup>

**Inapetencia alimentaria:** se caracteriza por falta de deseo de comer, saciedad precoz, cantidad inadecuada de alimentos para mantener un crecimiento normal y continuo conflicto a la hora de comer. La disminución del apetito da como resultado un niño a menudo letárgico, inactivo y desmotivado, que puede deberse a afecciones médicas que afecten negativamente el apetito. A diferencia de las entidades anteriores, puede asociarse a la privación de alimentos, sobre todo en determinadas poblaciones o regiones geográficas. Representa aproximadamente el 25 % de las DA.<sup>13</sup>

## CLASIFICACIONES DIAGNÓSTICAS

Debido a que la alimentación presenta múltiples mecanismos subyacentes que influyen sobre ella, resulta fundamental que existan criterios diagnósticos.

Un lenguaje común y estandarizado permite caracterizar mejor las necesidades heterogéneas de esta población de pacientes, facilita la práctica clínica y la inclusión de las diversas disciplinas necesarias para su tratamiento.<sup>14</sup> La *Tabla 1* describe las tres clasificaciones diagnósticas para niños con DA:

1. *Manual diagnóstico y estadístico de enfermedades mentales* (DSM-5, 2013), donde se proponen criterios diagnósticos para trastorno de la alimentación de niños pequeños, al mismo tiempo que se minimiza el papel que juegan las comorbilidades médicas o psicológicas en los problemas de alimentación.<sup>15</sup>
2. Kerzner y colaboradores clasifican a los niños en función de las preocupaciones expresadas por los padres sobre la *conducta alimentaria* del niño.<sup>5</sup> Cada categoría tiene subcategorías para reconocer que tales preocupaciones pueden ser una percepción errónea por parte de ellos, ya sean conductuales u orgánicas. Este grupo de autores considera la alimentación como una interacción entre el comportamiento del niño y la técnica de alimentación de los padres, y destaca con banderas rojas las condiciones biológicas que podrían dar lugar a la DA.
3. Goday y colaboradores, en un consenso interdisciplinario, utilizan el marco de la clasificación internacional del funcionamiento, la discapacidad y la salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>14</sup> Estos criterios, en contraposición al DSM-5, restan importancia a tipos específicos de conductas alimentarias, pero incluyen específicamente las dificultades en la alimentación asociadas con comorbilidades médicas o retraso en el desarrollo.

## EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Ante la inquietud de los padres o cuidadores respecto a la alimentación del niño, resulta relevante realizar una evaluación inicial que incluya: 1) el examen físico, 2) la evaluación antropométrica y 3) la historia alimentaria.<sup>5</sup>

Kerzner y colaboradores proponen un enfoque progresivo para el manejo de los problemas de alimentación en todos los entornos clínicos.<sup>13</sup> Es importante puntualizar que este enfoque comienza con la identificación de señales de alerta que indiquen amenazas graves para el niño (*Figura 1*). Estas señales pueden referirse tanto a riesgos orgánicos como de comportamiento.<sup>13</sup>

La primera evaluación debe completar todas estas aristas:

1. **Desarrollo y habilidades motoras y psicosociales:** se refiere a alguna alteración de la deglución o presencia de conductas restrictivas a la hora de comer.

**TABLA 1. Clasificaciones basadas en criterios diagnósticos para niños con dificultades alimentarias (DA)**

**Manual diagnóstico y estadístico de enfermedades mentales (DSM-5)**

**Criterios diagnósticos DSM-5.**

**Trastorno evitativo/restrictivo de la ingesta de alimentos (TERIA) (ARFID por sus siglas en inglés):**

- A. Trastorno de la alimentación (por ejemplo, falta de interés aparente por comer o alimentarse, evitación a causa de las características organolépticas de los alimentos, preocupación acerca de las consecuencias repulsivas de la acción de comer) que se pone de manifiesto por el fracaso persistente para cumplir las adecuadas necesidades nutritivas y/o energéticas, asociado a uno (o más) de los hechos siguientes:
  - 1. Pérdida de peso significativa (o fracaso para alcanzar el aumento de peso esperado o crecimiento escaso en niños).
  - 2. Deficiencia nutricional significativa.
  - 3. Dependencia de la alimentación enteral o de suplementos nutritivos por vía oral.
  - 4. Interferencia importante en el funcionamiento psicosocial.
- B. El trastorno no se explica mejor por la falta de alimentos disponibles o por una práctica asociada culturalmente aceptada.
- C. El trastorno alimentario no se produce exclusivamente en el curso de la anorexia nerviosa o la bulimia nerviosa, y no hay pruebas de un trastorno en la forma en que uno mismo experimenta el propio peso o la constitución.
- D. El trastorno alimentario no se puede atribuir a una afección médica concurrente o no se explica mejor por otro trastorno mental. Cuando el trastorno de la conducta alimentaria se produce en el contexto de otra afección o trastorno, la gravedad del trastorno alimentario excede la que suele asociarse a la afección o trastorno y justifica la atención clínica adicional.

Especificar si está en remisión: después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para los trastornos de la conducta alimentaria y de la ingesta de alimentos, los criterios no se han cumplido durante un periodo continuado.

**Kerzner, Milano y Chatoor**

Clasificación basada en las preocupaciones expresadas por los padres sobre la alimentación/conducta alimentaria de sus hijos. Se divide en tres categorías principales:

- 1. **Apetito limitado:** aquellos que no comen lo suficiente.
- 2. **Ingesta selectiva:** aquellos que comen una variedad inadecuada de alimentos.
- 3. **Miedo a alimentarse:** aquellos que tienen miedo de comer.

Cada categoría tiene a su vez subcategorías que reconocen que tales preocupaciones pueden ser:

- a. Una percepción errónea por parte de los padres.
- b. De origen orgánico.
- c. De origen conductual.

Tanto b) como c) con un rango que puede ir de leve a grave.

**Godoy PS, Huh SY, Silverman A, et al.**

Propuesta de criterios diagnósticos para el trastorno alimentario pediátrico

- A. Alteración de la ingesta oral de alimentos, inapropiado para la edad, que dura al menos 2 semanas y que esté asociado a uno o más de los siguientes factores:

- 1) Condición médica caracterizada por cualquiera de las siguientes:
  - a- Compromiso cardiorrespiratorio durante la alimentación oral.
  - b- Neumopatías por aspiración o aspiración recurrente.
- 2) Compromiso nutricional evidenciado por cualquiera de las siguientes:
  - a- Malnutrición
  - b- Déficit de nutrientes específico o una restricción significativa de la ingesta de uno o más nutrientes que da como resultado una disminución en la diversidad dietaria.
  - c- Dependencia de alimentos enterales o suplementos para mantener la nutrición y/o hidratación.
- 3) Disfunción en las habilidades de la alimentación evidenciado por alguna de las siguientes:
  - a- Necesidad de modificar la textura/consistencia en líquidos y/o alimentos.
  - b- Uso de equipamiento o posición de alimentación modificada.
  - c- Uso de estrategias modificadas de alimentación.
- 4) Disfunción psicosocial evidenciada por cualquiera de los siguientes:
  - a- Comportamiento de evasión activa o pasiva del niño al momento de alimentarse o ser alimentado.
  - b- Manejo inapropiado de la alimentación o de las necesidades nutricionales del niño por parte de sus cuidadores.
  - c- Alteración de la función social en referencia a la alimentación.
  - d- Alteración de la relación entre el cuidador y el niño en referencia a la alimentación.

- B. Ausencia de procesos cognitivos relacionados a trastornos alimentarios y patrones de alimentación oral que no es causado por falta de alimentos ni acorde a normas culturales.

FIGURA 1. Algoritmo de evaluación y abordaje de las dificultades alimentarias

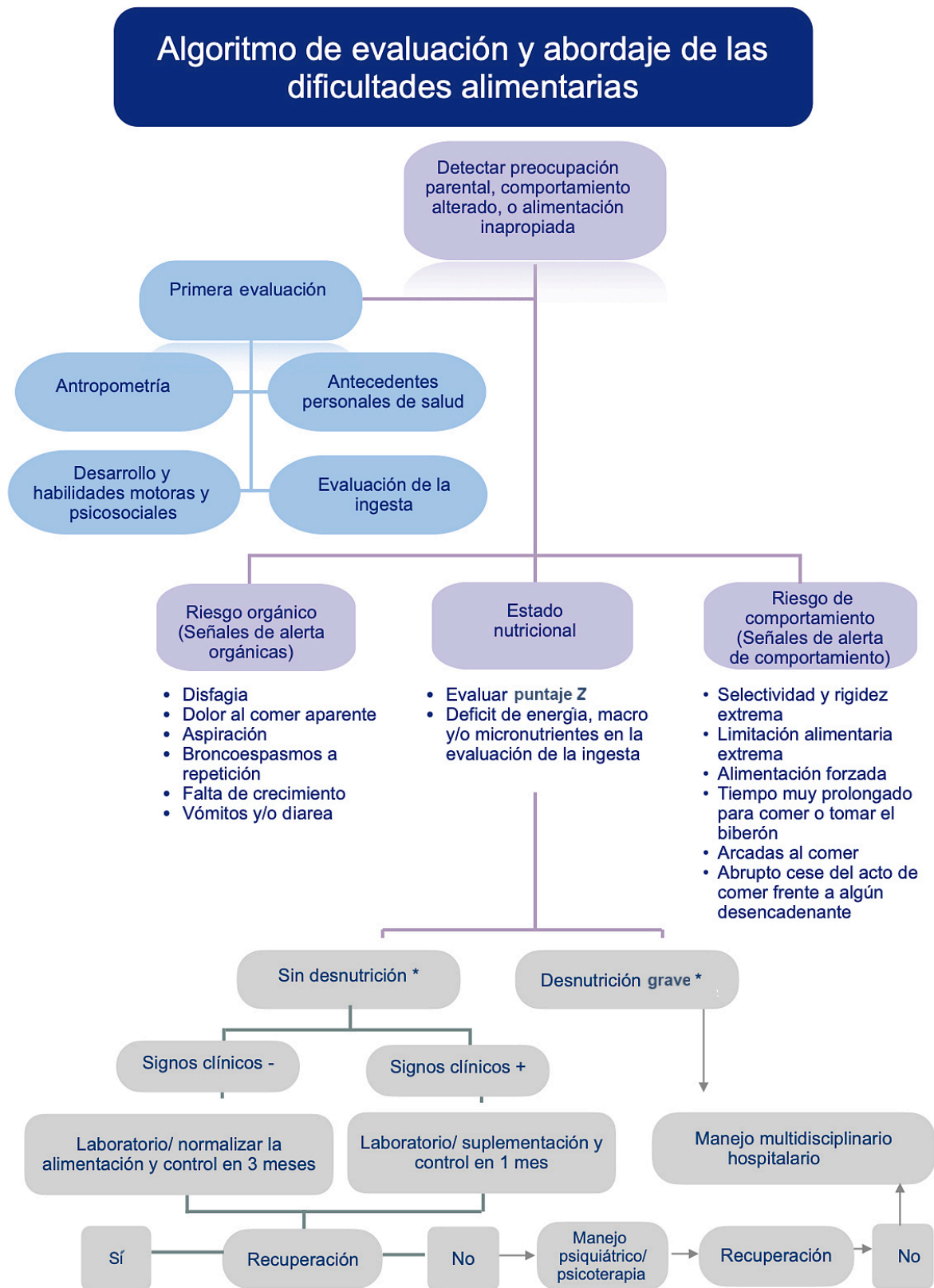


Figura adaptada de Kerzner 2015 (5) y Fellet 2019 (35)

\* La malnutrición se define usando las directrices de OMS (33,34)

- 2. Antecedentes personales de salud:** historia perinatal, crecimiento, antecedentes familiares, hábitos y preferencias alimentarias, vínculos psicosociales. Antecedentes médicos (por ejemplo: reflujo gastroesofágico, salud respiratoria, antecedentes de falla en la ganancia de peso o alergias alimentarias). La historia alimentaria debe incluir la lactancia materna, la introducción de alimentos sólidos y las etapas posteriores, dependiendo de la edad del niño.<sup>16</sup>
- 3. Evaluación de ingesta:** se refiere a conocer cuál es el consumo de los diferentes grupos de alimentos y su frecuencia para poder cuantificar los nutrientes ingeridos. La cantidad y calidad de la ingesta se pueden averiguar mediante un recordatorio alimentario de 24 horas o un registro de frecuencia de consumo.<sup>17</sup> Asimismo, la anamnesis alimentaria tiene como objetivo determinar el consumo regular de energía y nutrientes críticos, como proteínas, calcio, hierro, ácidos grasos esenciales, vitamina B12, zinc y selenio.<sup>18</sup>
- 4. Antropometría:** registro de peso, talla y velocidad de crecimiento, índice de masa corporal y relación peso/talla. La curva de crecimiento proporciona información sobre la trayectoria del peso, la talla y la circunferencia craneana, lo que puede alertar sobre la relación entre el comienzo de la enfermedad conductual u orgánica y los cambios en los percentiles o puntajes Z de peso y/o talla, e impacto de la conducta alimentaria sobre el crecimiento y el estado nutricional.<sup>19-21</sup> El retraso grave del crecimiento o las deficiencias claras de nutrientes requieren atención especializada inmediata.<sup>14,22</sup>

- 5. Observación clínica del acto alimentario:** permite discriminar conductas y comportamientos, como así también las manifestaciones secundarias a trastornos orgánicos. Es relevante también conocer la respuesta del niño ante la comida, si experimenta arcadas o vómitos anticipatorios.<sup>23</sup> La presencia de alteraciones sensoriales relacionadas con el sabor, la textura o el olor de los alimentos puede indicar la presencia de un cuadro más grave asociado a problemas de procesamiento sensorial.<sup>24,25</sup> Específicamente, cuando estas alteraciones se asocian con respuestas a estímulos como sonidos, luz y tacto, es necesario considerar la posibilidad de trastornos del neurodesarrollo, como el trastorno del espectro autista (TEA) u otros trastornos que afectan el procesamiento sensorial.<sup>26</sup> Además, se deben considerar otros datos, como el entorno en el que se alimenta al niño, el tiempo que tarda en comer, la persona a cargo de la alimentación, el uso o no de distractores (por ejemplo, pantallas), quién toma las decisiones respecto al alimento y la existencia de rutinas preestablecidas.<sup>16</sup>
- 6. Exámenes de laboratorio:** completan la información para la detección de posibles causas orgánicas y deficiencias nutricionales.<sup>27,28</sup> La *Tabla 2* incluye el examen de laboratorio para la evaluación nutricional general. Las deficiencias de micronutrientes deben surgir de la anamnesis de ingesta y del examen clínico.<sup>29</sup>  
La desnutrición afecta al 25-50 % de los niños con DA<sup>30,31</sup> y se incrementa significativamente cuando hay comorbilidades asociadas.<sup>4</sup>

**TABLA 2. Datos bioquímicos para evaluación del estado nutricional**

<b>Hemograma</b>	Hemoglobina (g/dl) Hematocrito (%) Volumen corpuscular medio (fL) Cuento de glóbulos blancos (x10 <sup>3</sup> /μL) Cuento de plaquetas (/μL)
<b>Otros valores de química sanguínea</b>	Albúmina (g/L) Creatinina (mg/dl) Urea nitrogenada (mg/dl) Glucosa (mg/dl)
<b>Perfil de lípidos</b>	Colesterol total (mg/dl) HDL, LDL, triglicéridos (mg/dl)

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Adaptado de JA Chávez y colaboradores. Capítulo Valoración nutricional. Manual de Nutrición Pediátrica (LASPGHAN).



Asimismo, es más prevalente entre los que padecen enfermedades crónicas o trastornos del neurodesarrollo.<sup>32</sup> Se propone un algoritmo de abordaje de intervención en niños con comportamientos restrictivos/selectivos de la alimentación basado en el estado nutricional (*Figura 1*).<sup>5,33-35</sup>

## INTERVENCIONES ESPECÍFICAS

La intervención para los trastornos alimentarios debe ser integral, abordando tanto la afección médica subyacente como los patrones de alimentación inadecuados. En la mayoría de los casos, la terapia médica, oromotora y conductual puede resolver o mejorar significativamente los problemas de alimentación.<sup>36</sup> Se sugiere:

### 1. Jerarquizar los problemas

La mayoría de los problemas de alimentación descriptos (SA, I, FA) a menudo coexisten y es necesario evaluar cuidadosamente la contribución de cada uno a la disfunción alimentaria y al riesgo clínico para planificar una intervención individualizada.<sup>15</sup> Es prioritario fijar objetivos a corto, mediano y largo plazo del problema identificado, teniendo en cuenta el tiempo de evolución (< o > a 3 meses).<sup>36</sup>

### 2. Tomar conducta nutricional

Las intervenciones nutricionales adecuadas resultan relevantes, lo que implica brindar recomendaciones precisas en términos de calorías y suplementación de nutrientes, cuando sea necesario.<sup>37</sup> La *Figura 1* ofrece un algoritmo general de intervención en función de la presencia o ausencia de desnutrición basada en la clasificación de la OMS. En niños selectivos, aunque puedan tener un crecimiento normal, es esencial asegurar un adecuado soporte nutricional y suplementación de aquellos nutrientes que puedan presentar carencias (suplementación preventiva).<sup>37</sup> A menudo son necesarios suplementos orales líquidos para apoyar nutricionalmente al niño a medida que se avanza gradualmente en las texturas.<sup>5</sup>

Lo ideal es conseguir los objetivos nutricionales por vía oral, minimizando la necesidad de alimentación por sonda nasogástrica (SNG), con el fin de evitar posibles complicaciones que puedan conducir a una intervención iatrogénica.<sup>38,39</sup> Aun así, en ocasiones es necesario considerar la colocación de SNG para proporcionar apoyo nutricional.

Las indicaciones de SNG se resumen a continuación:<sup>40</sup>

#### a. Agudas:

- Cuando la alimentación oral cubre menos del 60 % al 80 % de las necesidades nutricionales durante más de 10 días.
- Cuando el tiempo total dedicado a la alimentación insume más de 4 a 6 horas al día.
- Cuando la ingesta es menor al 70 % del requerimiento calórico total durante más de 5 días.

#### b. Crónicas:

- Estados de emaciación y retraso en el crecimiento.
- Crecimiento inadecuado durante más de 1 mes y pérdida de peso constante en menores de 2 años.
- Pérdida de peso durante más de 3 meses o ningún aumento de peso en menores de 2 años.
- Dos cambios de percentil de peso en las tablas de crecimiento.
- Pliegues cutáneos del tríceps por debajo del percentil 5 para la edad.
- Disminución de la velocidad de crecimiento en más de 0,3 desviaciones estándar por año.
- Disminución de la velocidad de estatura en más de 2 cm por año durante la pubertad.

La suplementación de vitaminas y micronutrientes requiere una evaluación completa de la condición clínica y la anamnesis alimentaria.

### 3. Realizar intervenciones de conducta alimentaria

Como regla general, se sugiere implementar pautas de alimentación que desalientan prácticas de alimentación aversivas<sup>5</sup> y promuevan una transición gradual de alimentos más aceptados a aquellos menos preferidos a través de asemejar características de color, volumen o textura.<sup>18,41,42</sup> Cuando la selectividad alimentaria es grave, la terapia conductual y la desensibilización sensorial pueden ser herramientas clave en la alimentación y el bienestar general del niño.<sup>41,43,44</sup> Las estrategias conductuales de alimentación pueden resultar efectivas incluso en los trastornos alimentarios con base orgánica.<sup>38,45</sup> Reducir la ansiedad relacionada con la alimentación, en algunos casos, considerando la inclusión de farmacoterapia, pueden ser parte de las estrategias para implementar.<sup>46</sup>

Algunos ejemplos de intervenciones:

- Comidas familiares en un ambiente agradable.

- Involucrar al niño en la preparación de la comida.
- Adaptar las propiedades sensoriales de los alimentos para lograr aceptación.
- Adecuar las responsabilidades (los cuidadores dicen qué, dónde y cuándo comer, y el niño determina cantidades).
- Introducir comidas nuevas en forma sistemática, ofreciéndolas en forma repetida (8 a 15 veces).

En relación con las prácticas parentales, se sugiere fortalecer conductas positivas tales como las siguientes:

- Seleccionar comidas adecuadas a la edad del niño.
- Favorecer la alimentación autónoma.
- Tolerar conductas propias de la edad (por ejemplo, que se ensucie).
- Evitar distracciones (por ejemplo, pantallas) durante las comidas.
- Mantener una actitud tranquila y neutra durante toda la comida.
- Armar rutinas de alimentación (por ejemplo, lugar y horarios pautados).
- Limitar el tiempo de cada comida a no más de 20-30 minutos.

## CONCLUSIÓN

Las DA en los niños son un problema común que puede afectar su crecimiento y desarrollo. La identificación de señales de alerta que indiquen amenazas graves para la salud del niño, la consideración de la conducta alimentaria y recomendaciones nutricionales precisas son medidas necesarias para un correcto abordaje.

El enfoque integral y multidisciplinario es fundamental. ■

## REFERENCIAS

1. Fisberg M, Noriega de Almeida C, Armas D, Pietrafesa D, et al. Dificultades de alimentación en la infancia. En Ladino Mendez L, Suárez Cortina L, Vazquez Frias R (eds). Manual de Nutrición Pediátrica. Madrid: Ergon; 2022:339-46.
2. Carruth BR, Ziegler PJ, Gordon A, Barr SI. Prevalence of picky eaters among infants and toddlers and their caregivers' decisions about offering a new food. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(1 Suppl 1):s57-64.
3. Jacobi C, Schmitz G, Agras WS. Is picky eating an eating disorder? *Int J Eat Disord*. 2008;41(7):626-34.
4. Kovacic K, Rein LE, Szabo A, Kommareddy S, et al. Pediatric Feeding Disorder: A Nationwide Prevalence Study. *J Pediatr*. 2021;228:126-31.e3.
5. Kerzner B, Milano K, MacLean WC Jr, Berall G, et al. A practical approach to classifying and managing feeding difficulties. *Pediatrics*. 2015;135(2):344-53.
6. Ramsay M, Gisel EG, McCusker J, Bellavance F, Platt R. Infant sucking ability, non-organic failure to thrive, maternal characteristics, and feeding practices: a prospective cohort

- study. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(6):405-14.
7. Okuizumi AM, Marimoto JM, Nogueira LR, Maximino P, Fisberg M. Fatores associados aos tipos de dificuldades alimentares em crianças entre 0 e 10 anos de idade: um estudo retrospectivo em um centro de referência brasileiro. *Sci Med (Porto Alegre, Online)*. 2020;30(1):e35530.
8. Almeida CANde, Melo EDde, Maranhão HdeS, Vieira MC, et al. Dificuldades alimentares na infância: revisão da literatura com foco nas repercussões à saúde. *Pediatr Mod*. 2012;48(9):340-8.
9. Almeida CANde, Mello EDde, Ribas Filho D, Maximino P, Fisberg M. Consenso da Associação Brasileira de Nutrologia sobre o uso de suplementos alimentares para crianças com dificuldades alimentares. *Int J Nutrol*. 2018;11(Suppl 1):S4-15.
10. Lafraire J, Rioux C, Giboreau A, Picard D. Food rejections in children: Cognitive and social/environmental factors involved in food neophobia and picky/fussy eating behavior. *Appetite*. 2016;96:347-57.
11. Lobos P, Januszewicz A. Food neophobia in children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2019;25(3):150-4.
12. Brown CL, Vander Schaaf EB, Cohen GM, Irby MB, Skelton JA. Association of Picky Eating and Food Neophobia with Weight: A Systematic Review. *Child Obes*. 2016;12(4):247-62.
13. Milano K, Chatoor I, Kerzner B. A Functional Approach to Feeding Difficulties in Children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(10):51.
14. Goday PS, Huh SY, Silverman A, Lukens CT, et al. Pediatric Feeding Disorder: Consensus Definition and Conceptual Framework. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(1):124-9.
15. American Psychiatric Association. Feeding and eating disorders. In Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013:334-8.
16. Haines J, Haycraft E, Lytle L, Nicklaus S, et al. Nurturing Children's Healthy Eating: Position statement. *Appetite*. 2019;137:124-33.
17. Center for Food Safety and Applied Nutrition. Guidance for Industry: Estimating Dietary Intake of Substances in Food. August 2006. [Consulta: 12 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-estimating-dietary-intake-substances-food>
18. Finnane JM, Jansen E, Mallan KM, Daniels LA. Mealtime Structure and Responsive Feeding Practices Are Associated With Less Food Fussiness and More Food Enjoyment in Children. *J Nutr Educ Behav*. 2017;49(1):11-8.e1.
19. Hojsak I, Bronsky J, Campoy C, Domellof M, et al. Young Child Formula: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(1):177-85.
20. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(4):460-81.
21. Golden MH. Evolution of nutritional management of acute malnutrition. *Indian Pediatr*. 2010;47(8):667-78.
22. Kleinert JO. Pediatric Feeding Disorders and Severe Developmental Disabilities. *Semin Speech Lang*. 2017;38(2):116-25.
23. Palia R. Dificultades alimentarias en niños pequeños: Aspectos vinculares y emocionales. En Seton D, Fernández A (coord). Nutrición en Pediatría: Bases para la Práctica Clínica en Niños Sanos y Enfermos. 2ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2021:345-51.
24. Nederkoorn C, Jansen A, Havermans RC. Feel your food. The influence of tactile sensitivity on picky eating in children.

- Appetite*. 2015;84:7-10.
25. Dovey TM, Staples PA, Gibson EL, Halford JC. Food neophobia and 'picky/fussy' eating in children: a review. *Appetite*. 2008;50(2-3):181-93.
  26. Mari-Bauset S, Zazpe I, Mari-Sanchis A, Llopis-Gonzalez A, Morales-Suarez-Varela M. Food selectivity in autism spectrum disorders: a systematic review. *J Child Neurol*. 2014;29(11):1554-61.
  27. Tharner A, Jansen PW, Kiefte-de Jong JC, Moll HA, et al. Toward an operative diagnosis of fussy/picky eating: a latent profile approach in a population-based cohort. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2014;11:14.
  28. Volger S, Sheng X, Tong LM, Zhao D, et al. Nutrient intake and dietary patterns in children 2.5-5 years of age with picky eating behaviours and low weight-for-height. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26(1):104-9.
  29. Chavez Saenz JA, Rodríguez Anguiano AK, Chávez Palencia C. Valoración Nutricional. En Ladino Mendez L, Suárez Cortina L, Vazquez Frias R (eds). Manual de Nutrición Pediátrica. Madrid: Ergon; 2022:3-14.
  30. Ammaniti M, Lucarelli L, Cimino S, D'Olimpio F, Chatoor I. Feeding disorders of infancy: a longitudinal study to middle childhood. *Int J Eat Disord*. 2012;45(2):272-80.
  31. Rommel N, De Meyer AM, Feenstra L, Veereman-Wauters G. The complexity of feeding problems in 700 infants and young children presenting to a tertiary care institution. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(1):75-84.
  32. Becker P, Carney LN, Corkins MR, Monczka J, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). *Nutr Clin Pract*. 2015;30(1):147-61.
  33. Ashworth A, Khanum S, Jackson A, Schofield C. Directrices para el tratamiento hospitalario de los niños con malnutrición grave. Geneva: Organización Mundial de la Salud; 2004. [Consulta: 21 de noviembre de 2023]. Disponible en: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43061/9243546090\\_spa.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43061/9243546090_spa.pdf?sequence=1)
  34. World Health Organization. Child growth standards. Geneva: WHO; 2006. [Consulta: 21 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards>.
  35. Feillet F, Bocquet A, Briend A, Chouraqui JP, et al. Nutritional risks of ARFID (avoidant restrictive food intake disorders) and related behavior. *Arch Pediatr*. 2019;26(7):437-41.
  36. Silverman AH. Interdisciplinary care for feeding problems in children. *Nutr Clin Pract*. 2010;25(2):160-5.
  37. Sharp WG, Postorino V, McCracken CE, Berry RC, et al. Dietary Intake, Nutrient Status, and Growth Parameters in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Food Selectivity: An Electronic Medical Record Review. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(10):1943-50.
  38. Killian HJ, Bakula DM, Wallisch A, Swinburn Romine R, et al. Pediatric Tube Weaning: A Meta-Analysis of Factors Contributing to Success. *J Clin Psychol Med Settings*. 2023;30(4):753-69.
  39. Waddle C, Gillespie SE. Examination of pediatric tube feeding schedules and oral intake: A retrospective cross-sectional study. *Nutr Clin Pract*. 2023;38(2):458-64.
  40. Yi DY. Enteral Nutrition in Pediatric Patients. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018;21(1):12-9.
  41. Marshall J, Hill RJ, Ware RS, Ziviani J, Dodrill P. Multidisciplinary intervention for childhood feeding difficulties. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(5):680-7.
  42. Fishbein M, Cox S, Swenny C, Mogren C, et al. Food chaining: a systematic approach for the treatment of children with feeding aversion. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(2):182-4.
  43. Silverman AH. Behavioral Management of Feeding Disorders of Childhood. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl 5):33-42.
  44. Vincent LB, Stone-Heaberlin M, Kandarpa K, McIntire H, et al. Clinical Outcomes from an Interdisciplinary Outpatient Feeding Treatment Pilot Program. *J Clin Psychol Med Settings*. 2023. Online ahead of print May 13:1-16.
  45. Gosa MM, Dodrill P, Lefton-Greif MA, Silverman A. A Multidisciplinary Approach to Pediatric Feeding Disorders: Roles of the Speech-Language Pathologist and Behavioral Psychologist. *Am J Speech Lang Pathol*. 2020;29(2S):956-66.
  46. Sant'Anna AM, Hammes PS, Porporino M, Martel C, et al. Use of cyproheptadine in young children with feeding difficulties and poor growth in a pediatric feeding program. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(5):674-8.

# Feeding difficulties in childhood: A narrative review

Carola Saure<sup>a</sup> , Luciana N. Zonis<sup>b</sup> , Ximena González Sanguinetti<sup>b</sup> , Irina Kovalskys<sup>c</sup> 

## ABSTRACT

It has been estimated that between 25% and 40% of healthy children show symptoms of feeding difficulties (FDs) during their growth and development; many times, these are not adequately diagnosed. The objective of this study was to conduct a narrative review that collected the available information on feeding difficulties. Assessment and management algorithms were developed based on the bibliographic evidence.

Most feeding problems in young children (feeding selectivity, loss of appetite, fear of feeding) are often concurrent, and a clinical risk assessment is necessary to plan an individualized intervention.

Having standardized definitions and common terms to address these difficulties in an appropriate and multidisciplinary manner is one of the ways to optimize their treatment. The involvement of different health care providers and parents is critical to address feeding difficulties.

**Keywords:** *picky eating; loss of appetite; child.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10200.eng>

**To cite:** Saure C, Zonis LN, González Sanguinetti X, Kovalskys I. Feeding difficulties in childhood: A narrative review. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310200.

<sup>a</sup> Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina; <sup>b</sup> Institute for Scientific Cooperation in Health and Environment (Instituto para la Cooperación Científica en Ambiente y Salud, ICCAS), Buenos Aires, Argentina; <sup>c</sup> Degree of Nutrition, School of Medical Sciences, Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina.

**Correspondence to** Luciana N. Zonis: [lucianazonis@gmail.com](mailto:lucianazonis@gmail.com)

**Funding:** This study was funded by Nutricia Bago S.A. The financier was not involved in the manuscript writing and did not have any impact on the study planning or the decision to publish it.

**Conflict of interest:** The authors state that they received professional fees from Nutricia Bago S.A. for the manuscript development. In addition, IK received professional fees for her dissertations and her scientific advisor role from Novo Nordisk.

**Received:** 8-24-2023

**Accepted:** 12-11-2023



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

## INTRODUCTION

Establishing the prevalence of feeding difficulties (FDs) is complex, as there is no single definition in the bibliography. It is defined as “a broad term that encompasses any problem related to feeding behaviors, ranging from parental misperceptions to actual eating disorders.”<sup>1</sup> It has been estimated that between 25% and 40% of healthy children show symptoms of FDs during their growth and development.<sup>2,3</sup> However, in order to establish an epidemiological estimation of FDs, first of all, it is necessary to agree on which condition we are referring to. Kovacic et al., considering the broad definition of FD, reported an estimated annual prevalence in 2014 of 1 in 23/24 children seen in the public sector and of 1 in 37 children seen in the private sector in the under-5-year-old group.<sup>4</sup> Prevalence values depend on the classification employed: 1) picky eating (PE), 2) poor appetite or loss of appetite (LA), and 3) fear of feeding (FF); PE is the most frequent condition and accounts for approximately two thirds of the total number of children in whom FDs are identified.<sup>5</sup>

It is worth noting that, of the total number of patients with symptoms compatible with FDs, 20% are not adequately diagnosed. The risk factors associated with an increased prevalence of FDs include prematurity, autism spectrum disorders, and developmental delay, as 80% of these children are reported to experience some type of feeding problem. However, of the total number of children who experience some form of FD during their growth, only in 10% of cases their severity warrants an intensive intervention.<sup>6</sup>

Unfortunately, data on the prevalence of FDs in the Latin American population are very scarce. A study by Fisberg et al. carried out in São Paulo, which included 166 patients with FDs, described the following distribution: picky eating (37.8%), loss of appetite (17.6%), misperception by parents and caregivers (17.6%), organic causes (10.1%), fear of feeding (6.7%), other causes (6.7%), and restlessness (3.4%). In Brazil, the average age at the onset of FDs is 52 months, unlike fear of feeding or loss of appetite, which usually present between 31 and 34 months.<sup>7,8</sup>

There may be clinical involvement without an underlying organic cause and the FD may act as a triggering factor, or FD itself may result in different degrees of malnutrition. Decreased appetite is frequent in any clinical condition and is usually a symptom that may persist, even after resolution.<sup>9</sup>

Given the importance of agreeing on criteria

and definitions relating to FDs and for the purpose of addressing behavioral, functional, and nutritional aspects, our primary objective was to carry out an update on FDs; our secondary objectives were:

- To describe the definitions used to refer to FDs.
- To describe the diagnostic classifications and sub-classifications reported in the bibliography.
- To develop a model assessment of and a clinical and functional approach to FDs based on available scientific evidence.
- To propose an intervention algorithm.

## METHODS

This is a narrative review that includes the evidence on FDs in the pediatric age group available in the bibliography. Based on such evidence, the authors proposed an intervention algorithm agreed upon by consensus among the authors.

The search included articles published in the past 10 years (2013–2023) and in the following electronic databases: the United States National Library of Medicine (NIH-Pubmed), SciELO, Lylacs, and the Virtual Health Library (BVS Brazil). The following terms were used in the bibliographic search: prevalence of picky eaters, feeding disorders, food neophobia, limited appetite children, feeding difficulties in children, food selectivity, eating difficulties. Some reference reviews predate the search period. Articles in English, Portuguese, and Spanish were included.

## NOMENCLATURE AND DEFINITIONS

The bibliography includes a variety of terms that refer to FDs. It should be noted that none of these terms refers to classical eating disorders. Sometimes, a single term has different meanings. In order to facilitate understanding, terms were grouped together if they are synonymous and/or describe the same clinical or behavioral condition.

**Neophobia:** it is defined as “the rejection of novel or unfamiliar foods by the child” that resolves with repeated exposure.<sup>5</sup> It usually occurs between 2 and 6 years of age.<sup>10</sup> It is considered part of avoidant/restrictive food intake disorders (ARFIDs).<sup>11</sup> The prevalence of neophobia ranges from 40% to 60% among FDs.<sup>12</sup>

**Picky eaters, fussy eating, picky/fussy about food, limited appetite, food selectivity:** it is defined as a mild form of sensory disturbance, generally a transient problem.<sup>5</sup> Children with this

condition tend to reject foods not only when they try them for the first time, but also when these foods have already been tried and accepted. The variety and quantity of foods consumed is limited. This typically occurs between 2 and 3 years of age.<sup>11</sup>

**Children with fear of feeding or food phobia:** these children refuse to eat because of discomfort, not loss of appetite. This condition usually follows a traumatic experience, such as choking, vomiting, nausea, gagging, or stomach aches. Food refusal is accompanied by screaming and fits of rage. Prolonged chewing, hiding food in the cheeks, or discarding food is common.<sup>13</sup> Fear of feeding corresponds to 1% of FD cases.<sup>5</sup>

**Loss of appetite:** this is characterized by a lack of desire to eat, early satiety, inadequate food intake to maintain a normal growth, and constant conflicts at mealtime. Decreased appetite results in a child who is often lethargic, inactive, and unmotivated, which may be due to medical conditions that adversely affect appetite. Unlike the previous conditions, loss of appetite may be associated with food deprivation, especially in certain populations or geographic regions. It accounts for approximately 25% of FDs.<sup>13</sup>

## DIAGNOSTIC CLASSIFICATIONS

Feeding has multiple underlying mechanisms that impact it; therefore, diagnostic criteria are essential.

A common, standardized terminology helps to better characterize the heterogeneous needs of this patient population and facilitates clinical practice and the inclusion of the various disciplines necessary for their treatment.<sup>14</sup> *Table 1* describes the 3 diagnostic classifications of children with FDs:

- The *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5, 2013) proposes diagnostic criteria for eating disorders in young children and also minimizes the role played by medical or psychological comorbidities in feeding problems.<sup>15</sup>
- Kerzner et al. classify children base on the concerns described by their parents regarding the children's *feeding behavior*.<sup>5</sup> Each category includes subcategories to recognize that such concerns may correspond to a misperception on their part, whether behavioral or organic. The authors consider that feeding results from the interaction between the children's behavior and the parent's feeding technique and describe red flags that alert about biological conditions that could lead to FDs.

- Goday et al., in an interdisciplinary consensus, use the framework proposed by the World Health Organization (WHO) in its International Classification of Functioning, Disability and Health.<sup>14</sup> Contrary to the DSM-5, these criteria downplay specific types of feeding behaviors, but specifically include FDs associated with medical comorbidities or developmental delay.

## DIAGNOSTIC ASSESSMENT

When parents or caregivers are concerned about their child's feeding, it is important to conduct an initial assessment that includes: 1) a physical examination, 2) an anthropometric assessment, and 3) a dietary history.<sup>5</sup>

Kerzner et al. propose a progressive approach to the management of feeding problems in all clinical settings.<sup>13</sup> It is worth noting that this approach begins with the identification of warning signs that would indicate serious threats to children (*Figure 1*). These signs may relate to both organic and behavioral risks.<sup>13</sup>

The first assessment should address all of these issues:

- 1. Development and motor and psychosocial skills:** this refers to any swallowing disorder or presence of restrictive eating behaviors.
- 2. Personal medical history:** perinatal history, growth, family history, eating habits and preferences, psychosocial bonds. Medical history (e.g., gastroesophageal reflux, respiratory health, history of failure to gain weight or food allergies). The dietary history should include breastfeeding, introduction of solid foods and later stages, depending on the child's age.<sup>16</sup>
- 3. Intake assessment:** this refers to having information about the consumption of the different food groups and their frequency in order to quantify consumed nutrients. Intake quantity and quality may be established by means of a 24-hour food recall or an intake frequency registry.<sup>17</sup> In addition, the dietary history-taking is intended to determine the regular intake of energy and critical nutrients, such as protein, calcium, iron, essential fatty acids, vitamin B12, zinc, and selenium.<sup>18</sup>
- 4. Anthropometry:** registry of weight, height, and growth velocity, body mass index, and weight/height ratio. The growth curve provides information on the course of weight, height, and head circumference, which may alert on the relationship between the onset of behavioral or organic conditions and changes

**TABLE 1. Classifications based on diagnostic criteria for children with feeding difficulties (FDs)****Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> edition (DSM-5)****DSM-5 diagnostic criteria.****Avoidant/restrictive food intake disorder (ARFID):**

- A. An eating or feeding disturbance (e.g., apparent lack of interest in eating or food; avoidance based on the sensory characteristics of food; concern about aversive consequences of eating) as manifested by persistent failure to meet appropriate nutritional and/or energy needs associated with one (or more) of the following:
    1. Significant weight loss (or failure to achieve expected weight gain or faltering growth in children).
    2. Significant nutritional deficiency.
    3. Dependence on enteral feeding or oral nutritional supplements.
    4. Marked interference with psychosocial functioning.
  - B. The disturbance is not better explained by lack of available food or by an associated culturally sanctioned practice.
  - C. The eating disturbance does not occur exclusively during the course of anorexia nervosa or bulimia nervosa, and there is no evidence of a disturbance in the way in which one's body weight or shape is experienced.
  - D. The eating disturbance is not attributable to a concurrent medical condition or not better explained by another mental disorder. When the eating disturbance occurs in the context of another mental disorder, the severity of the eating disturbance exceeds that routinely associated with the condition or disorder and warrants additional clinical care.
- Specify if in remission: after full criteria for eating disorder and food intake disorder were previously met, the criteria have not been met for a sustained period of time.

**Kerzner, Milano, and Chatoor**

Their classification is based on the parents' expressed concerns about their child's feeding/eating behavior. Three principal categories are described:

1. Limited appetite: those not eating enough.
2. Selective intake: those eating an inadequate variety of foods.
3. Fear of feeding: those afraid to eat.

Each category has subcategories to acknowledge that such concerns may be:

- a. A misperception on the part of the parents.
- b. Organic.
- c. Behavioral.

Both b) and c) with a spectrum ranging from mild to severe.

**Goday PS, Huh SY, Silverman A, et al.**

Proposed diagnostic criteria for pediatric feeding disorder

- A. A disturbance in oral intake of nutrients, inappropriate for age, lasting at least 2 weeks and associated with 1 or more of the following:
  - 1) Medical condition, as evidenced by any of the following:
    - a. Cardiorespiratory compromise during oral feeding.
    - b. Aspiration or recurrent aspiration pneumonitis.
  - 2) Nutritional compromise, as evidenced by any of the following:
    - a. Malnutrition.
    - b. Specific nutrient deficiency or significantly restricted intake of 1 or more nutrients resulting from decreased dietary diversity.
    - c. Reliance on enteral feeds or oral supplements to sustain nutrition and/or hydration.
  - 3) Feeding skill dysfunction, as evidenced by any of the following:
    - a. Need for texture/consistency modification of liquid and/or food.
    - b. Use of modified feeding position or equipment.
    - c. Use of modified feeding strategies.
  - 4) Psychosocial dysfunction, as evidenced by any of the following:
    - a. Active or passive avoidance behaviors by child when feeding or being fed.
    - b. Inappropriate caregiver management of child's feeding or nutrition needs.
    - c. Disruption of social functioning within a feeding context.
    - d. Disruption of caregiver-child relationship associated with feeding.
- B. Absence of the cognitive processes consistent with eating disorders and pattern of oral intake is not due to a lack of food or congruent with cultural norms.

FIGURE 1. Assessment algorithm and approach to feeding difficulties

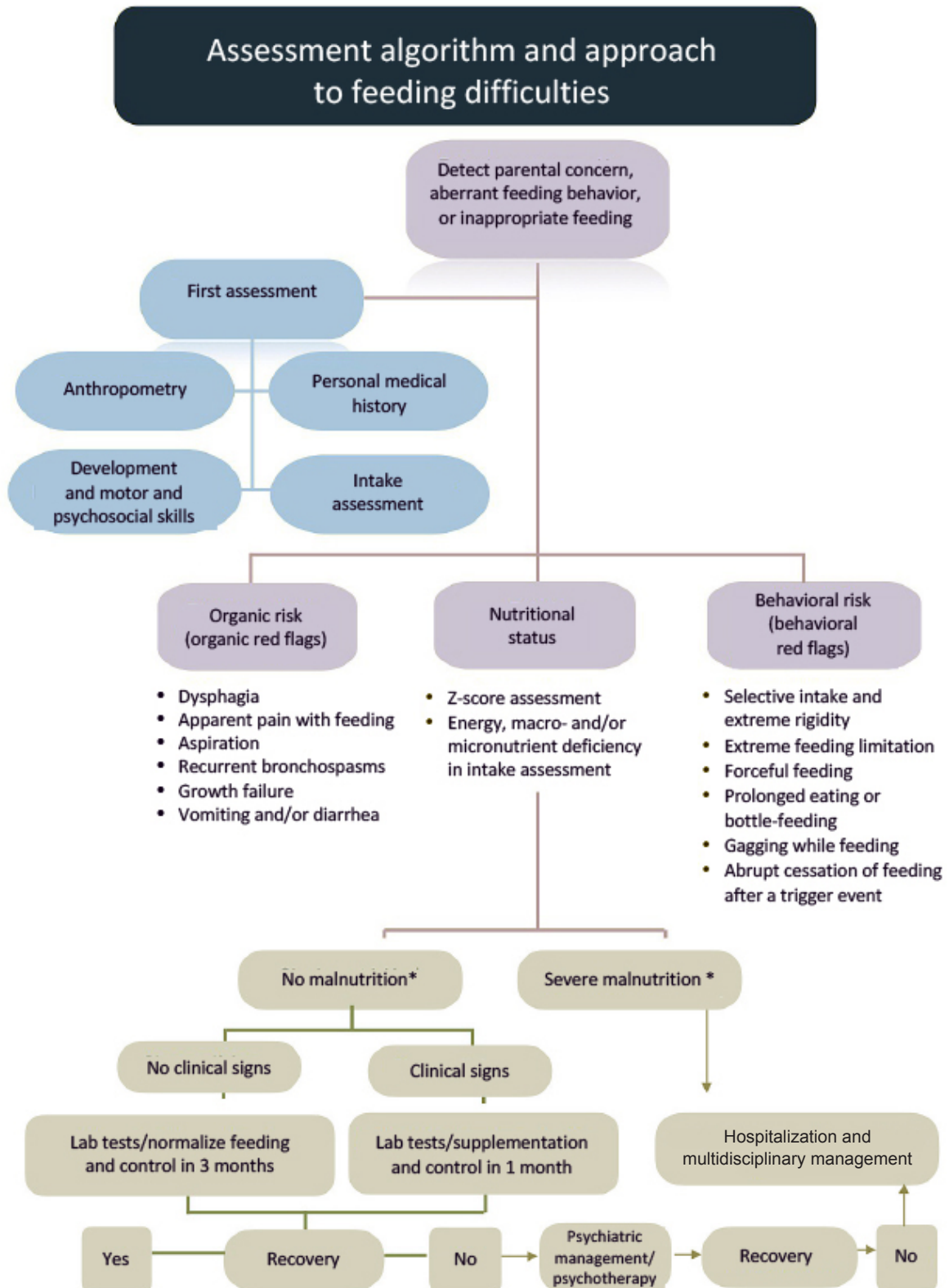


Figure adapted from Kerzner 2015 (5) and Feillet 2019 (35).

\* Malnutrition is defined based on the WHO guidelines (33, 34).



in weight and/or height percentiles or Z-scores and on the impact of eating behaviors on growth and nutritional status.<sup>19–21</sup> Severe growth retardation or clear nutrient deficiencies require immediate specialized care.<sup>14,22</sup>

- 5. Clinical observation of feeding:** this allows to discriminate behaviors and manifestations secondary to organic disorders. It is also relevant to know the child's response to food or whether they experience anticipatory gagging or vomiting.<sup>23</sup> The presence of sensory disturbances related to food taste, texture, or smell may indicate the presence of a more serious condition associated with sensory processing problems.<sup>24,25</sup> Specifically, when these alterations are associated with responses to stimuli, such as sound, light, and touch, it is necessary to consider the possibility of neurodevelopmental disorders, e.g., autism spectrum disorder (ASD) or other disorders affecting sensory processing.<sup>26</sup> Other factors should also be considered, such as the environment where the child is fed, the time they take to eat, the person in charge of feeding, the use or not of distracting factors (e.g., screens), who makes decisions regarding food, and the existence of pre-established routines.<sup>16</sup>
- 6. Lab tests:** these provide complementary information for the detection of possible organic causes and nutritional deficiencies.<sup>27,28</sup> *Table 2* indicates the lab tests necessary for a general nutritional assessment. Micronutrient deficiencies should be found based on history-taking and clinical examination.<sup>29</sup>

Malnutrition affects 25% to 50% of children with FDs<sup>30,31</sup> and is significantly increased in children with associated comorbidities.<sup>4</sup> Malnutrition is also more prevalent among children with chronic diseases or neurodevelopmental disorders.<sup>32</sup> Here we propose an approach using an intervention algorithm for children with restrictive/selective feeding behaviors based on their nutritional status (*Figure 1*).<sup>5,33–35</sup>

## SPECIFIC INTERVENTIONS

An intervention aimed at eating disorders should be comprehensive and address both the underlying medical condition and inappropriate feeding patterns. In most cases, medical, oral, motor, and behavioral therapy may resolve or significantly improve feeding problems.<sup>36</sup> The following is suggested:

### 1. To establish the hierarchy of problems

Most of the feeding problems described here (picky eating, loss of appetite, fear of feeding) often coexist and it is necessary to carefully assess the contribution of each condition to feeding dysfunction and to the clinical risk so as to plan an individualized intervention.<sup>15</sup> Setting short-, medium-, and long-term goals for the problem identified is a priority, taking into account the course (< or > 3 months).<sup>36</sup>

### 2. To establish a nutritional management intervention

Appropriate nutritional interventions are relevant. This implies providing precise recommendations in terms of calories and nutrient supplementation, when necessary.<sup>37</sup>

**TABLE 2. Biochemical information for the assessment of nutritional status**

<b>Blood count</b>	Hemoglobin (g/dL) Hematocrit (%) Mean corpuscular volume (fL) White blood cell count (x10 <sup>3</sup> /μL) Platelet count (/μL)
<b>Other blood chemistry values</b>	Albumin (g/L) Creatinine (mg/dL) Urea nitrogen (mg/dL) Glucose (mg/dL)
<b>Lipid profile</b>	Total cholesterol (mg/dL) HDL, LDL, triglycerides (mg/dL)

HDL: high-density lipoproteins; LDL: low-density lipoproteins.

Adapted from JA Chávez et al. Nutritional assessment chapter. *Pediatric Nutrition Manual (LASPGHAN)*.

Figure 1 provides a general intervention algorithm based on the presence or absence of malnutrition according to the WHO classification. In the case of picky eaters, although they may have a normal growth, it is critical to ensure adequate nutritional support and supplementation for any nutrient that may be deficient (preventive supplementation).<sup>37</sup> Liquid oral supplements are often necessary to provide nutritional support while the child gradually tries new textures.<sup>5</sup>

Ideally, nutritional goals should be achieved orally, minimizing the need for nasogastric tube (NGT) feeding, in order to prevent potential complications that may lead to iatrogenic interventions.<sup>38,39</sup> Even so, it is sometimes necessary to consider the insertion of a NGT to provide nutritional support.

NGT indications are summarized below:<sup>40</sup>

**a. Acute:**

- When oral feeding covers less than 60% to 80% of the nutritional requirement for more than 10 days.
- When the total time dedicated to feeding takes more than 4 to 6 hours a day.
- When the intake is less than 70% of the total calorie requirement for more than 5 days.

**b. Chronic:**

- Wasting and stunting status.
- Inadequate growth for more than 1 month and constant weight loss in children younger than 2 years.
- Weight loss for more than 3 months or no weight gain in children younger than 2 years.
- Two changes in weight percentiles in the growth charts.
- Triceps skinfolds below the 5<sup>th</sup> percentile for age.
- Decreased growth velocity by more than 0.3 standard deviations per year.
- Decreased height velocity by more than 2 cm per year during puberty.

Vitamin and micronutrient supplementation requires a thorough assessment of the clinical condition and dietary history-taking.

### 3. To conduct eating behavior interventions

As a general rule, it is suggested to implement feeding patterns that discourage aversive feeding practices<sup>5</sup> and promote a gradual transition from more accepted foods to those less preferred by resembling their color, volume, or texture.<sup>18,41,42</sup> When food selectivity is severe, behavioral

therapy and sensory desensitization may be key tools in feeding and the overall well-being of children.<sup>41,43,44</sup> Behavioral feeding strategies may be effective even in eating disorders of organic origin.<sup>38,45</sup> Reducing food-related anxiety, in some cases considering the use of drug therapy, may be some of the strategies that can be implemented.<sup>46</sup>

#### Examples of interventions:

- Having family meals in a nice environment.
- Involving children in meal preparation.
- Adapting food sensory properties to achieve acceptance.
- Adapting responsibilities (caregivers say what, where, and when to eat, and children determine the quantity).
- Introducing new foods systematically, offering them repeatedly (8 to 15 times).

In relation to parenting practices, it is suggested to strengthen positive behaviors, such as:

- Selecting meals appropriate to the child's age.
- Encouraging autonomous feeding.
- Tolerating age-appropriate behaviors (e.g., getting dirty).
- Avoiding distractions (e.g., screens) during mealtime.
- Maintaining a calm and neutral attitude during mealtime.
- Establishing feeding routines (e.g., set times and places).
- Limiting the time of each meal to a maximum of 20–30 minutes.

#### CONCLUSION

FDs in children are a common problem that may affect their growth and development. The identification of warning signs that indicate serious threats to a child's health, the consideration of feeding behaviors, and accurate nutritional recommendations are necessary measures for an adequate strategy.

A comprehensive and multidisciplinary approach is critical. ■

#### REFERENCES

1. Fisberg M, Noriega de Almeida C, Armas D, Pietrafesa D, et al. Dificultades de alimentación en la infancia. In Ladino Mendez L, Suárez Cortina L, Vazquez Frias R (eds). Manual de Nutrición Pediátrica. Madrid: Ergon; 2022:339-46.
2. Carruth BR, Ziegler PJ, Gordon A, Barr SI. Prevalence of picky eaters among infants and toddlers and their caregivers' decisions about offering a new food. *J Am Diet Assoc.* 2004;104(1 Suppl 1):s57-64.

3. Jacobi C, Schmitz G, Agras WS. Is picky eating an eating disorder? *Int J Eat Disord*. 2008;41(7):626-34.
4. Kovacic K, Rein LE, Szabo A, Kommareddy S, et al. Pediatric Feeding Disorder: A Nationwide Prevalence Study. *J Pediatr*. 2021;228:126-31.e3.
5. Kerzner B, Milano K, MacLean WC Jr, Berall G, et al. A practical approach to classifying and managing feeding difficulties. *Pediatrics*. 2015;135(2):344-53.
6. Ramsay M, Gisel EG, McCusker J, Bellavance F, Platt R. Infant sucking ability, non-organic failure to thrive, maternal characteristics, and feeding practices: a prospective cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(6):405-14.
7. Okuizumi AM, Marimoto JM, Nogueira LR, Maximino P, Fisberg M. Fatores associados aos tipos de dificuldades alimentares em crianças entre 0 e 10 anos de idade: um estudo retrospectivo em um centro de referência brasileiro. *Sci Med (Porto Alegre, Online)*. 2020;30(1):e35530.
8. Almeida CANde, Melo EDde, Maranhão HdeS, Vieira MC, et al. Dificuldades alimentares na infância: revisão da literatura com foco nas repercussões à saúde. *Pediatr Mod*. 2012;48(9):340-8.
9. Almeida CANde, Mello EDde, Ribas Filho D, Maximino P, Fisberg M. Consenso da Associação Brasileira de Nutrologia sobre o uso de suplementos alimentares para crianças com dificuldades alimentares. *Int J Nutrol*. 2018;11(Suppl 1):S4-15.
10. Lafraire J, Rioux C, Giboreau A, Picard D. Food rejections in children: Cognitive and social/environmental factors involved in food neophobia and picky/fussy eating behavior. *Appetite*. 2016;96:347-57.
11. Lobos P, Januszewicz A. Food neophobia in children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2019;25(3):150-4.
12. Brown CL, Vander Schaaf EB, Cohen GM, Irby MB, Skelton JA. Association of Picky Eating and Food Neophobia with Weight: A Systematic Review. *Child Obes*. 2016;12(4):247-62.
13. Milano K, Chatoor I, Kerzner B. A Functional Approach to Feeding Difficulties in Children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(10):51.
14. Goday PS, Huh SY, Silverman A, Lukens CT, et al. Pediatric Feeding Disorder: Consensus Definition and Conceptual Framework. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(1):124-9.
15. American Psychiatric Association. Feeding and eating disorders. In *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5<sup>th</sup> ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013:334-8.
16. Haines J, Haycraft E, Lytle L, Nicklaus S, et al. Nurturing Children's Healthy Eating: Position statement. *Appetite*. 2019;137:124-33.
17. Center for Food Safety and Applied Nutrition. Guidance for Industry: Estimating Dietary Intake of Substances in Food. August 2006. [Accessed on: December 12<sup>th</sup>, 2023]. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-estimating-dietary-intake-substances-food>
18. Finnane JM, Jansen E, Mallan KM, Daniels LA. Mealtime Structure and Responsive Feeding Practices Are Associated With Less Food Fussiness and More Food Enjoyment in Children. *J Nutr Educ Behav*. 2017;49(1):11-8.e1.
19. Hojsak I, Bronsky J, Campoy C, Domellof M, et al. Young Child Formula: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(1):177-85.
20. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(4):460-81.
21. Golden MH. Evolution of nutritional management of acute malnutrition. *Indian Pediatr*. 2010;47(8):667-78.
22. Kleinert JO. Pediatric Feeding Disorders and Severe Developmental Disabilities. *Semin Speech Lang*. 2017;38(2):116-25.
23. Palia R. Dificuldades alimentares em niños pequeños: Aspectos vinculares y emocionales. In Seton D, Fernández A (coord). *Nutrición en Pediatría: Bases para la Práctica Clínica en Niños Sanos y Enfermos*. 2<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Panamericana; 2021:345-51.
24. Nederkoorn C, Jansen A, Havermans RC. Feel your food. The influence of tactile sensitivity on picky eating in children. *Appetite*. 2015;84:7-10.
25. Dovey TM, Staples PA, Gibson EL, Halford JC. Food neophobia and 'picky/fussy' eating in children: a review. *Appetite*. 2008;50(2-3):181-93.
26. Mari-Bauset S, Zazpe I, Mari-Sanchis A, Llopis-Gonzalez A, Morales-Suarez-Varela M. Food selectivity in autism spectrum disorders: a systematic review. *J Child Neurol*. 2014;29(11):1554-61.
27. Tharner A, Jansen PW, Kiefte-de Jong JC, Moll HA, et al. Toward an operative diagnosis of fussy/picky eating: a latent profile approach in a population-based cohort. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2014;11:14.
28. Volger S, Sheng X, Tong LM, Zhao D, et al. Nutrient intake and dietary patterns in children 2.5-5 years of age with picky eating behaviours and low weight-for-height. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26(1):104-9.
29. Chavez Saenz JA, Rodríguez Anguiano AK, Chávez Palencia C. Valoración Nutricional. In Ladino Mendez L, Suárez Cortina L, Vazquez Frias R (eds). *Manual de Nutrición Pediátrica*. Madrid: Ergon; 2022:3-14.
30. Ammaniti M, Lucarelli L, Cimino S, D'Olimpio F, Chatoor I. Feeding disorders of infancy: a longitudinal study to middle childhood. *Int J Eat Disord*. 2012;45(2):272-80.
31. Rommel N, De Meyer AM, Feenstra L, Veereman-Wauters G. The complexity of feeding problems in 700 infants and young children presenting to a tertiary care institution. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(1):75-84.
32. Becker P, Carney LN, Corkins MR, Monczka J, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). *Nutr Clin Pract*. 2015;30(1):147-61.
33. Ashworth A, Khanum S, Jackson A, Schofield C. Directrices para el tratamiento hospitalario de los niños con malnutrición grave. Geneva: Organización Mundial de la Salud; 2004. [Accessed on: November 21<sup>st</sup>, 2023]. Available at: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43061/9243546090\\_spa.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43061/9243546090_spa.pdf?sequence=1)
34. World Health Organization. Child growth standards. Geneva: WHO; 2006. [Accessed on: November 21<sup>st</sup>, 2023]. Available at: <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards>.
35. Feillet F, Bocquet A, Briand A, Chouraqui JP, et al. Nutritional risks of ARFID (avoidant restrictive food intake disorders) and related behavior. *Arch Pediatr*. 2019;26(7):437-41.
36. Silverman AH. Interdisciplinary care for feeding problems in children. *Nutr Clin Pract*. 2010;25(2):160-5.
37. Sharp WG, Postorino V, McCracken CE, Berry RC, et al. Dietary Intake, Nutrient Status, and Growth Parameters in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Food Selectivity: An Electronic Medical Record Review. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(10):1943-50.
38. Killian HJ, Bakula DM, Wallisch A, Swinburn Romine R, et al. Pediatric Tube Weaning: A Meta-Analysis of Factors

- 
- Contributing to Success. *J Clin Psychol Med Settings*. 2023;30(4):753-69.
39. Waddle C, Gillespie SE. Examination of pediatric tube feeding schedules and oral intake: A retrospective cross-sectional study. *Nutr Clin Pract*. 2023;38(2):458-64.
40. Yi DY. Enteral Nutrition in Pediatric Patients. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018;21(1):12-9.
41. Marshall J, Hill RJ, Ware RS, Ziviani J, Dodrill P. Multidisciplinary intervention for childhood feeding difficulties. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(5):680-7.
42. Fishbein M, Cox S, Swenny C, Mogren C, et al. Food chaining: a systematic approach for the treatment of children with feeding aversion. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(2):182-4.
43. Silverman AH. Behavioral Management of Feeding Disorders of Childhood. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl 5):33-42.
44. Vincent LB, Stone-Heaberlin M, Kandarpa K, McIntire H, et al. Clinical Outcomes from an Interdisciplinary Outpatient Feeding Treatment Pilot Program. *J Clin Psychol Med Settings*. 2023. Online ahead of print May 13:1-16.
45. Gosa MM, Dodrill P, Lefton-Greif MA, Silverman A. A Multidisciplinary Approach to Pediatric Feeding Disorders: Roles of the Speech-Language Pathologist and Behavioral Psychologist. *Am J Speech Lang Pathol*. 2020;29(2S):956-66.
46. Sant'Anna AM, Hammes PS, Porporino M, Martel C, et al. Use of cyproheptadine in young children with feeding difficulties and poor growth in a pediatric feeding program. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(5):674-8.



## Aumento de la frecuencia de escorbuto en niños con selectividad alimentaria: serie de casos

Juan Aguirre<sup>a</sup>, Mariela Buscio<sup>a</sup>, Analía Solari<sup>a</sup>, Antonella Bozzani<sup>a</sup>, Sofía Piantanida<sup>a</sup>, Marisa Armeno<sup>a</sup>, Lucrecia Arpí<sup>a</sup>

### RESUMEN

El escorbuto es una enfermedad producida por déficit de vitamina C. Aunque es poco frecuente, en los últimos años observamos un incremento de casos en niños con trastornos de la conducta alimentaria. Sus manifestaciones son variadas, ya que esta vitamina actúa como cofactor en numerosos procesos, como la síntesis de colágeno. Las manifestaciones cutáneas características son las petequias, equimosis e hiperqueratosis. El compromiso mucoso se manifiesta como gingivitis con hipertrofia, hemorragias y pérdida de piezas dentarias. El diagnóstico es clínico y puede confirmarse mediante la determinación de la vitamina C plasmática.

El objetivo de este trabajo es describir una cohorte de pacientes diagnosticados en los últimos años, manifestaciones clínicas y hallazgos en relación con su conducta alimentaria y trastornos del neurodesarrollo.

**Palabras clave:** vitamina C; escorbuto; pediatría; dietas restrictivas.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10224>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10224.eng>

**Cómo citar:** Aguirre J, Buscio M, Solari A, Bozzani A, et al. Aumento de la frecuencia de escorbuto en niños con selectividad alimentaria: serie de casos. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310224.

<sup>a</sup> Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Juan Aguirre:** [jaguirrefm@hotmail.com](mailto:jaguirrefm@hotmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 15-9-2023

**Aceptado:** 4-1-2024



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

## INTRODUCCIÓN

El escorbuto es una de las enfermedades más antiguas.<sup>1,2</sup> En 1753, el médico inglés sir James Lind logró asociar el escorbuto con el déficit de vitamina C.<sup>3,4</sup>

El ácido ascórbico cumple un rol esencial en la hidroxilación del colágeno en la piel, mucosas, anexos, vasos sanguíneos, huesos y dientes. Interviene también en otros procesos biológicos, como la síntesis de corticoides, aldosterona y carnitina, la absorción del hierro, la unión de las queratinas del pelo y la regulación del metabolismo de la tirosina. Funciona como antioxidante disminuyendo la concentración de radicales libres y el daño que provocan en lípidos, proteínas, ADN y paredes de vasos sanguíneos. Participa en la hidroxilación de dopamina a noradrenalina.<sup>5</sup> Dentro del sistema inmune, las funciones más destacadas son la estimulación de los leucocitos (funcionalidad de neutrófilos y movimiento de monocitos) y mejorar la actividad de los macrófagos, neutrófilos y NK.<sup>5</sup>

Al no ser sintetizada por el humano, depende exclusivamente de la ingesta. Las frutas y vegetales frescos y crudos son la mayor fuente de vitamina C. Entre las frutas que contienen mayor cantidad, están los cítricos, el kiwi, el mango, el ananá, la frutilla, la sandía y el melón. Los vegetales con mayor concentración son el brócoli, la coliflor, la acelga, la espinaca, la papa, el pimiento rojo y el tomate.<sup>6,7</sup>

El déficit de vitamina C produce defectos en la formación del colágeno y alteraciones en la producción de sulfato de condroitina, y ocasiona la aparición de síntomas dermatológicos y hemorragias subperiósticas. Dentro de las manifestaciones clínicas, se encuentran astenia, artralgias, mialgias, dolor óseo, impotencia funcional y lesiones hemorrágicas como equimosis, petequias e hipertrofia gingival, sangrado y necrosis de encías.<sup>4,8</sup>

Durante la lactancia, ingestas entre 7 mg/día y 10 mg/día de vitamina C previenen el déficit. Se recomiendan 30 mg/día durante los primeros 6 meses para proveer una cantidad que favorezca la absorción del hierro y el funcionamiento del sistema inmune. Las madres bien nutridas, no fumadoras, que consumen frutas y verduras frescas tienen concentraciones adecuadas de vitamina C en su leche.<sup>9</sup>

Si bien en la actualidad el escorbuto es una entidad poco frecuente, en los últimos años observamos un incremento de casos en nuestro hospital.

De 2009 a 2017 se diagnosticaron 38 casos, es decir 3,8 casos/año. Desde 2018 hasta julio de 2023 llevamos 54 casos que equivalen a 10,8 casos/año; se triplicaron los casos en nuestra institución.

El objetivo es presentar una serie de casos de pacientes diagnosticados desde 2018 hasta la actualidad en un hospital pediátrico de alta complejidad, la importancia de una correcta anamnesis sobre hábitos alimentarios – especialmente en aquellos con alteraciones del neurodesarrollo– y de suplementar a pacientes con dietas restringidas.

## CASOS CLÍNICOS

Durante los últimos 4 años, en nuestra institución, se realizó diagnóstico de escorbuto en 54 pacientes.

Del total de pacientes diagnosticados entre 2018 y 2023, el 81,48 % son varones. El motivo de consulta dependió de la etapa de la enfermedad al momento del diagnóstico. El síntoma predominante fue el dolor de miembros inferiores, seguido de astenia, adinamia y fatiga. También fueron frecuentes las petequias y equimosis, la gingivitis y el sangrado gingival (*Figura 1*). Se constató anemia en la mayoría de los pacientes, con una media de 9,1 g/dl en varones y 8,5 g/dl en mujeres (*Tabla 1*).

Dentro de los estudios complementarios, 25 pacientes (46,29 %) presentaron alteraciones radiográficas (*Tabla 1*); se observó engrosamiento en metafisis (línea blanca de Frankel), hemorragias subperiósticas y bandas transversales radiolúcidas (línea de Trummerfeld) (*Figura 2*).

En 45 pacientes (83,33 %), se observó algún trastorno del neurodesarrollo; el trastorno del espectro autista (TEA) fue el más frecuente. Otros 4 niños presentaban una selectividad extrema; un lactante recibía leche de vaca hervida y otro, una bebida vegetal.

Del total de los pacientes analizados, 49 eran eutróficos (90,74 %).

El valor medio de la determinación de vitamina C en los pacientes donde se pudo realizar medición plasmática fue 0,16 mg/dl (*Tabla 1*). Los valores de referencia utilizados por el laboratorio consideraban niveles normales entre 0,6 mg/dl y 2 mg/dl.

Una vez instaurado el tratamiento, 48 pacientes (88,88 %) presentaron una mejoría significativa de los síntomas en las primeras 24 horas.

**FIGURA 1. Antes y después del tratamiento. Se observan petequias, hemorragias y gingivitis**



**TABLA 1. Cuadro comparativo de clínica y estudios complementarios (N = 54 casos)**

Variable	N	%
Edad en años (media)	10,68	
Sexo	44 varones	81,48
Dolor en miembros inferiores	43	79,62
Astenia, adinamia y fatiga	38	73,37
Petequias y equimosis	33	61,11
Gingivitis y sangrado gingival	24	44,44
Anemia	46	85,18
Radiografía patológica	25	46,29
Determinación de vitamina C*	41	75,92
Nivel plasmático de vitamina C (media y rango)	0,16 mg/dl	0,08-0,59 mg/dl

N: número.

\* Debido a que en nuestra institución no se realiza determinación de vitamina C plasmática, en algunos casos se demoró el envío de las muestras y los pacientes recibieron vitamina C.

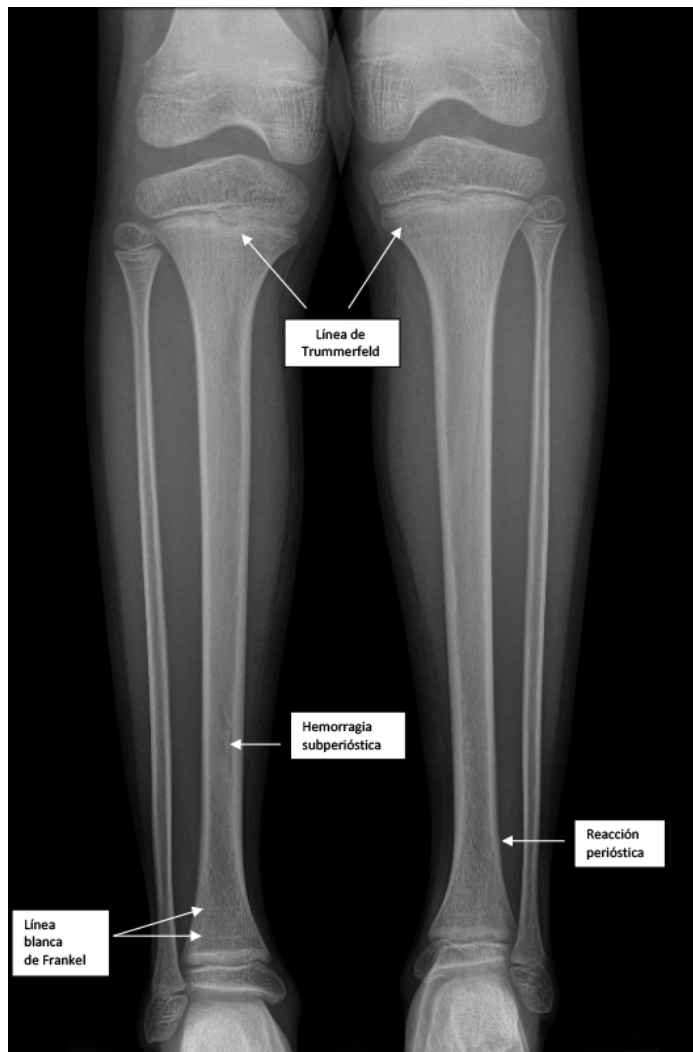
## DISCUSIÓN

El escorbuto se caracteriza por la afectación de diversos órganos y sistemas. Inicialmente, la clínica es inespecífica, comienza con astenia, adinamia y fatiga. Luego, se presentan los síntomas mucocutáneos que son variados, no patognomónicos, pero sí característicos. En la piel, se observa hiperqueratosis folicular, petequias, hematomas, púrpura perifolicular y xerosis. También está descrito retardo en la

cicatrización de heridas. El compromiso mucoso está dado por hipertrofia y hemorragia gingival y gingivitis. Si los síntomas progresan, comienza la pérdida de piezas dentales debido a la resorción ósea.<sup>7,10</sup>

Más avanzada la enfermedad, puede desarrollarse irritabilidad, depresión, artralgias, mialgias y hemartrosis. Es característico el dolor de miembros inferiores por hemorragias subperiósticas y sangrado intramuscular, que

FIGURA 2. Radiografía de ambos miembros inferiores



provoca impotencia funcional e incluso fracturas patológicas.

Las manifestaciones clínicas se desarrollan después de 1 a 3 meses de ingesta inadecuada de vitamina C. Es muy frecuente la anemia de etiología multifactorial, por hemorragias, déficit de hierro por alteración en la absorción y déficit de ácido fólico. También se puede encontrar elevación de la eritrosedimentación y de la proteína C reactiva como consecuencia del proceso inflamatorio óseo y gingival.<sup>3,7,11</sup>

Si la enfermedad progresa, sobreviene la inestabilidad vasomotora e incluso la muerte por hemorragia cerebral.

El diagnóstico es clínico; sin embargo, estudios complementarios ayudan a confirmarlo. En las radiografías, pueden observarse apariencia

de vidrio esmerilado en las diáfisis debido a la atrofia trabecular, despegamientos periósticos y signos de hemorragia, ensanchamiento de la zona de calcificación provisional, una línea blanca engrosada en la metáfisis denominada línea de Frankel y una banda transversal radiolúcida, línea de escorbuto o zona de Trummerfeld. En la resonancia magnética, se pueden evidenciar hematomas subperiósticos agudos y en fase de curación, periostitis, cambios metafisarios y una intensidad heterogénea de la médula ósea. El laboratorio suele mostrar anemia y reactantes de fase aguda aumentados. La determinación plasmática de la vitamina C es confirmatoria, aunque presenta dificultades, debido a que se realiza en pocos lugares, se debe mantener refrigerada y procesarse rápidamente. En



ocasiones, los valores no reflejan la gravedad de la enfermedad, ya que una mínima ingesta de vitamina C (por ejemplo, una naranja) altera la determinación. Niveles < 0,6 mg/dL (< 34 μmol/L) son considerados límite; niveles < 0,2 mg/dL (< 11 μmol/L) indican deficiencia de vitamina C.<sup>4,11,12</sup>

La mejor evidencia de que se trata de escorbuto, más allá de los estudios complementarios y la clínica, es la desaparición de las manifestaciones después de instaurado el tratamiento. En los niños, la dosis terapéutica de vitamina C es de 100 mg/día a 300 mg/día durante 1 mes o hasta que haya recuperación total. Posteriormente, se debe indicar suplementación hasta alcanzar valores plasmáticos normales. Generalmente, los signos y síntomas ocurren cuando los niveles de ácido ascórbico se encuentran por debajo de 0,2 mg/dl. El estado general, la fatiga, el letargo y la irritabilidad se alivian dentro de las 24 horas de la suplementación. El dolor muscular mejora en 2 o 3 días, mientras que los hematomas, hemorragias, sangrado gingival y la debilidad suelen hacerlo al cabo de 1 a 2 semanas.<sup>4,13</sup>

Como diagnóstico diferencial, debemos considerar el raquitismo. En este, se observan valores bajos de calcio y elevados de fosfatasa alcalina, que son normales en el escorbuto. También debemos considerar enfermedades hematooncológicas como la leucemia, la púrpura trombocitopénica, patologías reumatológicas como dermatomiositis, síndrome de Guillain-Barré y algunas vasculitis. En lactantes y niños pequeños, hay que descartar sífilis congénita.

La evaluación de las características de la alimentación, hábitos alimentarios y variedad de la dieta debe formar parte del control de salud pediátrico en todos los pacientes, especialmente en la población con trastornos del neurodesarrollo.

Es importante conocer esta entidad y reconocer sus manifestaciones clínicas, ya que parece haber un resurgimiento asociado a trastornos alimentarios de etiología diversa (TEA, anorexia nerviosa, dietas extremas, selectividad, reemplazo de la lactancia por alimentos inadecuados).<sup>14,15</sup>

Los pediatras debemos considerar el diagnóstico de escorbuto cuando los pacientes presentan mialgias, dificultad en la marcha, petequias, equimosis o hipertrofia gingival.

Sospecharlo y diagnosticarlo oportunamente permite iniciar rápidamente el tratamiento y así evitar sus expresiones más graves.

## CONCLUSIÓN

En los últimos años, hemos observado un aumento de casos de escorbuto en nuestro hospital como consecuencia de la selectividad alimentaria extrema, especialmente en pacientes con trastornos del neurodesarrollo. Es fundamental abordar su nutrición y suplementar a aquellos que presenten dieta restrictiva grave. ■

## REFERENCIAS

- Rizzi M. Historia del escorbuto. Especial referencia a las epidemias acaecidas en los sitios de Montevideo. *Revista FASO*. 2010;17(2):52-8.
- Garrido V, Hernandez J, Roche M, Malvaso R, et al. Escorbuto: una enfermedad del pasado en nuestros tiempos. A propósito de un caso. *Ludovica Pediátrica*. 2021;24(1):48-53.
- Hodges RE, Hood J, Canham JE, Sauberlich HE, Baker EM. Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. *Am J Clin Nutr*. 1971;24(4):432-43.
- 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.
- San Mauro-Martín I, Garicano-Vilar E. Papel de la vitamina C y los β-glucanos sobre el sistema inmunitario: revisión. *Rev Esp Nutr Hum Diet*. 2015;19(4):238-45.
- Levine M. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *N Engl J Med*. 1986;314(14):842-902.
- Oxilia A, Alonso M, Martínez del Sel J, Chinchilla D, Allevato, MA. Escorbuto en el siglo XXI. *Dermatol Argent*. 2020;26(1):38-41.
- Niwa T, Aida N, Tanaka Y, Tanaka M, et al. Scurvy in a child with autism: Magnetic Resonance Imaging and pathological findings. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(6):484-7.
- National Institute of Health. Health Information; Dietary Supplement Fact Sheets; Vitamin C. [Consulta: 29 de diciembre de 2023]. Disponible en: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/>
- Larralde M, Santos Muñoz A, Boggio P, Di Gruccio V, et al. Scurvy in a 10-month-old boy. *Int J Dermatol*. 2007;46(2):194-8.
- Rittatore MS, El Kik S, Ferrari MF, Krochik G, et al. Escorbuto en la adolescencia: reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(3):e137-41.
- Bastías MJM, Cepero BY. La vitamina C como un eficaz micronutriente en la fortificación de alimentos. *Rev Chil Nutr*. 2016;43(1):81-6.
- Hernández DL, Flores Nava G, Solares Pineda M, Lavalle Villalobos A. Escorbuto en la infancia. Presentación de un caso. *Rev Mex Pediatr*. 2002;69(6):239-42.
- Bandini LG, Curtin C, Phillips S, Anderson SE, et al. Changes in Food Selectivity in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(2):439-46.
- Weinstein M, Babyn P, Zlotkin S. An orange a day keeps the doctor away: scurvy in the year 2000. *Pediatrics*. 2001;108(3):e55.



## Increase in the frequency of scurvy in children with food selectivity: A case series

Juan Aguirre<sup>a</sup> , Mariela Buscio<sup>a</sup>, Analía Solari<sup>a</sup>, Antonella Bozzani<sup>a</sup>, Sofía Piantanida<sup>a</sup>, Marisa Armeno<sup>a</sup> , Lucrecia Arpi<sup>a</sup>

### ABSTRACT

Scurvy is a disease caused by vitamin C deficiency. Although rare, in recent years, the number of scurvy cases in children with eating disorders has increased.

Its manifestations are varied because vitamin C is a cofactor in numerous processes, such as collagen synthesis. The typical skin manifestations include petechiae, bruising, and hyperkeratosis. Mucosal involvement manifests as gingivitis with hypertrophy, bleeding, and loss of teeth. The diagnosis is based on clinical findings and may be confirmed by measuring plasma vitamin C levels.

The objective of this study was to describe a cohort of patients diagnosed with scurvy in recent years, its clinical manifestations, and findings in relation to their eating behavior and neurodevelopmental disorders.

**Keywords:** vitamin C; scurvy; pediatrics; restrictive diets.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10224>.eng

**To cite:** Aguirre J, Buscio M, Solari A, Bozzani A, et al. Increase in the frequency of scurvy in children with food selectivity: A case series. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310224.

<sup>a</sup> Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

**Correspondence to** Juan Aguirre: [jaguirrefm@hotmail.com](mailto:jaguirrefm@hotmail.com)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 9-15-2023

**Accepted:** 1-4-2024



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

## INTRODUCTION

Scurvy is one of the oldest diseases.<sup>1,2</sup> In 1753, English physician Sir James Lind associated scurvy with vitamin C deficiency.<sup>3,4</sup>

Ascorbic acid plays a key role in the hydroxylation of collagen in the skin, mucous membranes, adnexa, blood vessels, bones, and teeth. Ascorbic acid is also involved in other biological processes, such as the synthesis of corticosteroids, aldosterone, and carnitine, iron absorption, hair keratin binding, and the regulation of tyrosine metabolism. It functions as an antioxidant by reducing free radicals and the damage they cause to lipids, proteins, DNA, and blood vessel walls. It is also involved in the hydroxylation of dopamine to noradrenaline.<sup>5</sup> Within the immune system, the most prominent functions of ascorbic acid include the stimulation of leukocytes (neutrophil functionality and monocyte movement) and the improvement of macrophage, neutrophil, and NK cell activity.<sup>5</sup>

Since it is not synthesized by humans, it depends exclusively on intake. Fresh and raw fruits and vegetables are the greatest source of vitamin C. The fruits containing the highest amount of vitamin C are citrus fruits, kiwi, mango, pineapple, strawberry, watermelon, and melon. The vegetables with the highest concentration are broccoli, cauliflower, chard, spinach, potato, red pepper, and tomato.<sup>6,7</sup>

Vitamin C deficiency causes defects in collagen formation and alterations in the production of chondroitin sulfate and the development of skin symptoms and subperiosteal bleeding. The clinical manifestations of vitamin C deficiency include asthenia, arthralgia, myalgia, bone pain, functional impotence, and hemorrhagic lesions, such as bruising, petechiae, gingival enlargement, and gum bleeding and necrosis.<sup>4,8</sup>

During breastfeeding, a vitamin C intake between 7 and 10 mg/day help to prevent deficiency. An intake of 30 mg/day is recommended during the first 6 months to provide an amount that promotes iron absorption and immune system functioning. Well-nourished, non-smoking pregnant women who eat fresh fruits and vegetables have adequate vitamin C levels in their breast milk.<sup>9</sup>

Although scurvy is currently a rare entity, we have observed an increase in the number of cases in our hospital in recent years.

A total of 38 cases were diagnosed between 2009 and 2017 (3.8 cases/year). Between 2018 and July 2023, 54 cases were reported

(10.8 cases/year); this means that, in our hospital, cases trebled.

The objective of this study was to describe a case series of patients diagnosed from 2018 to date in a tertiary care children's hospital and the importance of an adequate history-taking on eating habits —especially in those patients with neurodevelopmental disorders— and of supplementing patients with restrictive diets.

## CASE REPORTS

In the past 4 years, 54 patients were diagnosed with scurvy in our hospital.

Among all patients diagnosed between 2018 and 2023, 81.48% were male. The reason for consultation varied depending on the disease stage at the time of diagnosis. The prevailing symptom was pain in the lower limbs, followed by asthenia, adynamia, and fatigue. Petechiae and bruising, gingivitis, and bleeding were also common (*Figure 1*). Anemia was confirmed in most patients, with a mean of 9.1 g/dL in boys and 8.5 g/dL in girls (*Table 1*).

Supplementary tests showed that 25 patients (46.29%) had X-ray alterations (*Table 1*), including metaphysis thickening (white line of Frankel), subperiosteal bleeding, and radiolucent y transverse bands (Trummerfeld zone) (*Figure 2*).

Neurodevelopmental disorders were noted in 45 patients (83.33%), with autism spectrum disorder (ASD) as the most common one. Four children had extreme food selectivity; an infant consumed boiled cow's milk and another received a plant-based beverage.

Among all analyzed patients, 49 had a normal weight (90.74%).

The mean plasma vitamin C levels in patients in whom it was measured was 0.16 mg/dL (*Table 1*). The reference values used by the laboratory established that a level between 0.6 and 2 mg/dL was normal.

Once treatment was started, 48 patients (88.88%) showed a significant improvement in symptoms in the first 24 hours.

## DISCUSSION

Scurvy is characterized by the involvement of various body organs and systems. Initially, the symptoms are nonspecific, beginning with asthenia, adynamia, and fatigue. Subsequently, mucocutaneous symptoms appear, which are varied, not pathognomonic, but characteristic of scurvy. Follicular hyperkeratosis, petechiae, bruising, perifollicular purpura, and dryness are

**FIGURE 1. Before and after treatment. Petechiae, bleeding, and gingivitis are observed****TABLE 1. Comparison of clinical findings and supplementary tests (N = 54 cases)**

Variable	N	%
Age in years (mean)	10.68	
Sex	44 boys	81.48
Pain in lower limbs	43	79.62
Asthenia, adynamia, and fatigue	38	73.37
Petechiae and bruising	33	61.11
Gingivitis and gingival bleeding	24	44.44
Anemia	46	85.18
Pathological X-ray	25	46.29
Vitamin C measurement*	41	75.92
Plasma vitamin C level (mean and range)	0.16 mg/dL	0.08–0.59 mg/dL

N: number.

\* Due to the fact that our hospital does not measure plasma vitamin C levels, in some cases, sample shipment was delayed and patients were given vitamin C.

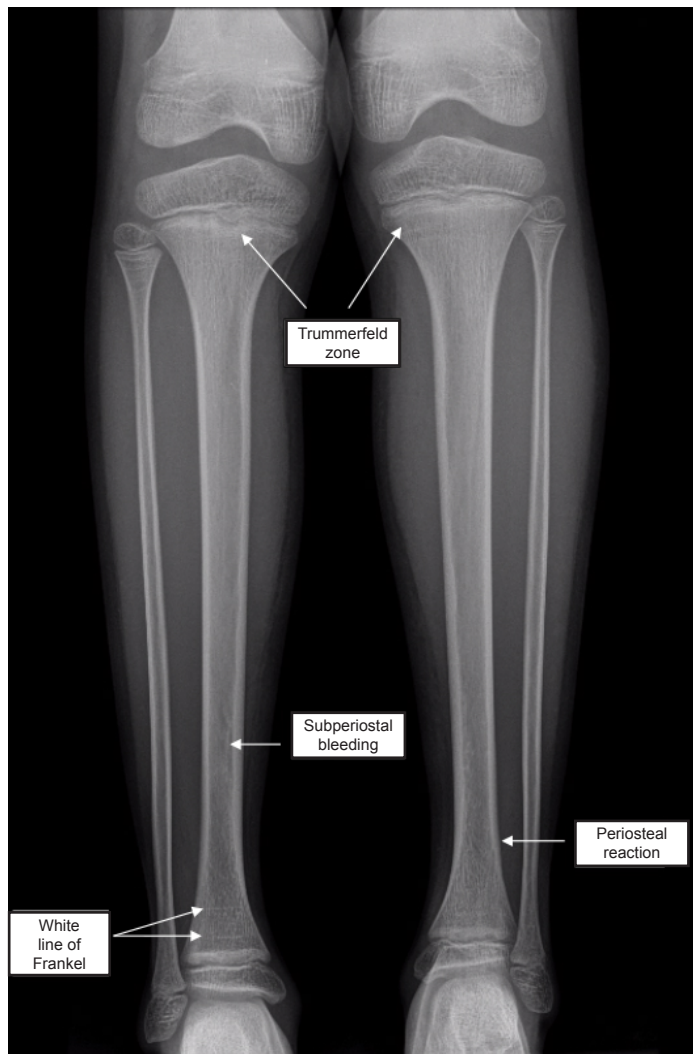
observed. Delayed wound healing has also been described. Mucosal involvement is the result of gingival enlargement, gingival bleeding, and gingivitis. If symptoms progress, bone resorption results in teeth loss.<sup>7,10</sup>

Once scurvy progresses even more, irritability, depression, arthralgia, myalgia, and hemarthrosis may develop. Pain in the lower limbs due to subperiosteal and intramuscular bleeding is typical, causing functional impotence and even

pathological fractures.

Clinical manifestations develop after 1 to 3 months of inadequate vitamin C intake. Multifactorial anemia is very common due to bleeding, iron deficiency caused by impaired absorption, and folic acid deficiency. A high erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level may also be observed as a consequence of the bone and gingival inflammatory process.<sup>3,7,11</sup>

FIGURE 2. X-ray of both lower limbs



If scurvy progresses, vasomotor instability and even death caused by brain hemorrhage may occur.

The diagnosis is made based on clinical findings; however, supplementary tests will help to confirm it. An X-ray may show a ground-glass pattern in the diaphyses of bones due to trabecular atrophy, periosteal detachments, signs of bleeding, widening of the zone of provisional calcification, thickening of the metaphyseal band—called white line of Frankel—, and a transverse radiolucent band, scurvy line, or Trummerfeld zone. A magnetic resonance imaging may show acute and healing subperiosteal hematomas, periostitis, metaphyseal changes, and heterogeneous bone marrow signal intensity. The lab tests usually describe anemia and increased acute phase reactants. The determination of plasma vitamin C

levels is confirmatory, although it may be difficult because it is done in few centers, requires refrigeration, and a fast processing. Sometimes, vitamin C levels do not reflect the severity of the disease, since a minimal intake of vitamin C (for example, an orange) alters the determination. Levels < 0.6 mg/dL (< 34 μmol/L) are considered borderline; levels < 0.2 mg/dL (< 11 μmol/L) suggest vitamin C deficiency.<sup>4,11,12</sup>

The best evidence that it is scurvy, beyond supplementary tests and clinical symptoms, is the resolution of manifestations once treatment is started. In children, the therapeutic dose of vitamin C is 100 to 300 mg/day for 1 month or until complete recovery. Subsequently, supplementation should be indicated until normal plasma levels are reached. In general, signs and

symptoms develop when ascorbic acid levels are below 0.2 mg/dL. The patient's general condition, fatigue, lethargy, and irritability subside within 24 hours of supplementation. Muscle pain improves in 2 to 3 days, while bruising, bleeding, gingival bleeding, and weakness usually improve within 1 to 2 weeks.<sup>4,13</sup>

As part of the differential diagnosis, rickets must be considered. Rickets shows low calcium and high alkaline phosphatase levels, which are normal in scurvy. Hematooncological diseases should also be taken into account, such as leukemia, thrombocytopenic purpura, rheumatic diseases, like dermatomyositis, Guillain-Barré syndrome, and some types of vasculitis. In infants and toddlers, congenital syphilis should be ruled out.

An assessment of dietary characteristics, habits, and variety should be part of pediatric health checkup in all patients, especially in the population with neurodevelopmental disorders.

It is important to be aware of scurvy and recognize its clinical manifestations, since it seems to have reemerged in association with eating disorders of diverse etiology (ASD, anorexia nervosa, extreme diets, food selectivity, replacement of breastfeeding with inappropriate foods).<sup>14,15</sup>

Pediatricians should consider the diagnosis of scurvy when patients present with myalgia, difficulty walking, petechiae, bruising, or gingival enlargement.

Suspecting and diagnosing scurvy in a timely manner makes it possible to start treatment immediately and thus prevent its most serious manifestations.

## CONCLUSION

In recent years, we have observed an increase in the number of scurvy cases in our hospital as a consequence of extreme food selectivity, especially in patients with neurodevelopmental disorders. It is critical to address their nutrition and supplement those with a severely restrictive diet. ■

## REFERENCES

1. Rizzi M. Historia del escorbuto. Especial referencia a las epidemias acaecidas en los sitios de Montevideo. *Revista FASO*. 2010;17(2):52-8.
2. Garrido V, Hernandez J, Roche M, Malvaso R, et al. Escorbuto: una enfermedad del pasado en nuestros tiempos. A propósito de un caso. *Ludovica Pediátrica*. 2021;24(1):48-53.
3. Hodges RE, Hood J, Canham JE, Sauberlich HE, Baker EM. Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. *Am J Clin Nutr*. 1971;24(4):432-43.
4. 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.
5. San Mauro-Martín I, Garicano-Vilar E. Papel de la vitamina C y los  $\beta$ -glucanos sobre el sistema inmunitario: revisión. *Rev Esp Nutr Hum Diet*. 2015;19(4):238-45.
6. Levine M. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *N Engl J Med*. 1986;314(14):842-902.
7. Oxilia A, Alonso M, Martínez del Sel J, Chinchilla D, Allevato, MA. Escorbuto en el siglo XXI. *Dermatol Argent*. 2020;26(1):38-41.
8. Niwa T, Aida N, Tanaka Y, Tanaka M, et al. Scurvy in a child with autism: Magnetic Resonance Imaging and pathological findings. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(6):484-7.
9. National Institute of Health. Health Information; Dietary Supplement Fact Sheets; Vitamin C. [Accessed on: December 29<sup>th</sup>, 2023]. Available at: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/>
10. Larralde M, Santos Muñoz A, Boggio P, Di Gruccio V, et al. Scurvy in a 10-month-old boy. *Int J Dermatol*. 2007;46(2):194-8.
11. Rittatore MS, El Kik S, Ferrari MF, Krochik G, et al. Escorbuto en la adolescencia: reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(3):e137-41.
12. Bastías MJM, Cepero BY. La vitamina C como un eficaz micronutriente en la fortificación de alimentos. *Rev Chil Nutr*. 2016;43(1):81-6.
13. Hernández DL, Flores Nava G, Solares Pineda M, Lavalle Villalobos A. Escorbuto en la infancia. Presentación de un caso. *Rev Mex Pediatr*. 2002;69(6):239-42.
14. Bandini LG, Curtin C, Phillips S, Anderson SE, et al. Changes in Food Selectivity in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(2):439-46.
15. Weinstein M, Babyn P, Zlotkin S. An orange a day keeps the doctor away: scurvy in the year 2000. *Pediatrics*. 2001;108(3):e55.



# Linfocitosis hemofagocítica en niño con virus de inmunodeficiencia humana en contexto de coinfecciones virales oportunistas

Romina Potanski<sup>a</sup> , Lucía Barsante<sup>a</sup> , María C. Garreta<sup>a</sup> , Camila Lisanti<sup>a</sup> , Sonia Rojas<sup>a</sup> , Arturo de Mena<sup>a</sup>

## RESUMEN

La linfocitosis hemofagocítica (LHH) es una entidad rara que se caracteriza por un estado hiperinflamatorio secundario a la activación desregulada del sistema inmune con compromiso multisistémico. Puede ser primaria o hereditaria, o estar desencadenada por diversas enfermedades. La mortalidad sin tratamiento oportuno es del 50 % de los casos.

Se presenta el caso de una paciente de 1 año y 8 meses con diagnóstico reciente de infección por virus de inmunodeficiencia humana en estadio sida. Cursó internación para estudio e inicio de tratamiento antirretroviral durante la cual presentó múltiples interurrencias infectológicas e inmunológicas. Se destacan dos episodios de linfocitosis hemofagocítica en contexto de inmunodeficiencia adquirida no controlada y coinfecciones oportunistas.

El objetivo de este reporte es destacar la importancia de la sospecha de LHH para un diagnóstico y tratamiento pertinente.

**Palabras clave:** linfocitosis hemofagocítica; VIH; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10293>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10293.eng>

**Cómo citar:** Potanski R, Barsante L, Garreta MC, Lisanti C, et al. Linfocitosis hemofagocítica en niño con virus de inmunodeficiencia humana en contexto de coinfecciones virales oportunistas. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310293.

<sup>a</sup> Clínica Pediátrica, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Romina Potanski:** [romipotanski@gmail.com](mailto:romipotanski@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 29-11-2023

**Aceptado:** 16-1-2024



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

## INTRODUCCIÓN

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es un síndrome de desregulación inmunitaria, agresivo y potencialmente mortal que fue descrito por primera vez en 1939.<sup>1</sup> Desde entonces, el conocimiento sobre esta entidad aumentó considerablemente. Existen dos subtipos: el primario, relacionado a mutaciones genéticas del sistema inmune, y el secundario, asociado a distintos factores desencadenantes (infecciones, tumores, enfermedades autoinmunes, etc.).<sup>2</sup> En la mayoría de los casos, el cuadro está gatillado por un agente infeccioso; es más frecuente la asociación con infecciones virales (virus de Epstein Barr [VEB], citomegalovirus [CMV], virus herpes simple [HSV], virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), bacterias (micobacterias), hongos (*Candida*) y parásitos (*Leishmania*).

El diagnóstico de LHH es problemático por su presentación variable y las características clínicas inespecíficas que comparte con otros procesos patológicos.<sup>2</sup> La presentación clínica clásica consiste en síndrome febril, hepatoesplenomegalia que asocia alteraciones analíticas como pancitopenia, transaminasas elevadas, hiperbilirrubinemia, hipofibrinogenemia, coagulopatía, hipoalbuminemia, hiponatremia, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia.<sup>2</sup> Para facilitar su reconocimiento, la Sociedad Internacional de Histiocitosis estableció criterios diagnósticos basados en características clínicas y hallazgos de laboratorio (*Tabla 1*).<sup>2,3</sup>

Se estima que la mortalidad por LHH secundaria no tratada es del 50 %, pero en pacientes con enfermedades de base como

inmunodeficiencias, infección por VIH no controlada o cáncer puede ser superior aun con tratamiento.<sup>4</sup> Sin embargo, con las terapias actuales se reportan tasas de supervivencia que oscilan entre el 50 % y el 70 %.<sup>2</sup>

El objetivo de este trabajo es alertar sobre esta entidad de baja frecuencia, pero potencialmente mortal, que puede confundirse con otras entidades, como sepsis o infecciones graves, por falta de sospecha clínica o desconocimiento de la enfermedad.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 1 año y 8 meses, previamente sana, que consultó en un hospital pediátrico de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires por síndrome febril prolongado y *muguet* extenso. Al examen físico, se encontraba en regular estado general, clínica y hemodinámicamente compensada, eutrófica, con palidez cutáneo-mucosa. Presentaba otitis media aguda bilateral; no presentaba adenopatías, visceromegalias u otro dato positivo. En este contexto, se realizó laboratorio, que evidenció aumento de transaminasas (aspartato-aminotransferasa [GOT] 2737, alanina-aminotransferasa [GPT] 752) con hemograma, función renal y coagulograma dentro de límites normales. Por sospecha de hepatitis de etiología desconocida, se internó para estudio.

Se realizó diagnóstico de infección por VIH de transmisión perinatal, con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva, carga viral mayor a 1 000 000 de copias/ml y recuento total de linfocitos T CD4+ 456/mm<sup>3</sup> (14 %). Se solicitaron múltiples estudios complementarios

**TABLA 1. Criterios diagnósticos para linfohistiocitosis hemofagocítica<sup>2,3</sup>**

Deben cumplirse al menos 5 de los 8 criterios	
1.	Fiebre >38 °C
2.	Esplenomegalia
3.	Citopenias (que afecten al menos 2 linajes en sangre periférica):
a.	Hemoglobina < 9 mg/dl
b.	Plaquetas < 100 000/mm <sup>3</sup>
c.	Neutrófilos < 1000/mm <sup>3</sup>
4.	Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
a.	Triglicéridos ≥ 265 mg/dl
b.	Fibrinogeno ≤ 1,5 g/l
5.	Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios o líquido cefalorraquídeo (LCR)
6.	Actividad de las células <i>natural killer</i> baja o ausente
7.	Ferritina > 500 µg/l
8.	CD25 soluble (receptor de interleucina-2 soluble) por encima de los límites normales para la edad



para descartar las principales infecciones oportunistas (tuberculosis, *Pneumocystis jiroveci*, toxoplasmosis, criptococosis, encefalitis, CMV, VEB), así como otras infecciones de transmisión sexual (hepatitis B, sífilis), y se inició la terapia antirretroviral (TARV) con raltegravir, lamivudina y zidovudina.

Luego de 10 días de internación, y tras 24 horas del inicio de la TARV, presentó empeoramiento del estado general, taquicardia y taquipnea, sin evidencia de visceromegalias, asociado a reaparición de síndrome febril y alteraciones analíticas (tricitopenias, persistencia de aumento de transaminasas, hipertrigliceridemia y aumento de ferritina y dímero D con proteína C reactiva normal) (Tabla 2). Se solicitaron cultivos microbiológicos (dos hemocultivos y urocultivo), que resultaron negativos, e inició antibioterapia empírica con cefotaxima y amikacina sin respuesta. Frente a este escenario, se consideró probable cuadro

de LHH secundario a infección no controlada por VIH. Se realizó búsqueda de infecciones virales concomitantes, resultando PCR VEB positivo con 2454 copias (presentaba previa PCR negativa) y PCR CMV negativa. Por cumplir con 4 criterios diagnósticos, no pudiéndose realizar determinación de CD25 soluble ni actividad de células NK por falta de disponibilidad de dichos estudios, y debido al pronóstico ominoso de esta entidad, se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona 30 mg/kg/dosis 3 días consecutivos y gammaglobulina humana hiperinmune 1 g/kg/dosis. Posteriormente, se evidenció resolución del síndrome febril, mejoría del estado general y de parámetros de laboratorio (descenso de transaminasas, ferritina y triglicéridos), lo que se interpretó como con buena respuesta a la terapéutica. Permaneció con corticoterapia de mantenimiento (dexametasona 10 mg/m<sup>2</sup>/día).

Luego de 22 días de instaurado el tratamiento

TABLA 2. Evolución de la paciente

Parámetros	Al ingreso	Ante primer LHH, día 12	Ante segundo LHH, día 40
1. Fiebre >38 °C	Síndrome febril prolongado	Reinicia síndrome febril	Reinicia síndrome febril
2. Esplenomegalia	No presentó	No presentó	No presentó
3. Citopenias			
Hemoglobina	9,9	9,2	9,6
VN: 10,5-12 g/dl			
Neutrófilos < 1000/mm <sup>3</sup>	5110	2410	190
Plaquetas < 100 000/mm <sup>3</sup>	182 000	151 000	51 000
4. Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia			
Triglicéridos	217	377	177
VN <75 mg/dl			
Fibrinógeno	359	199	222
VN: 150-450 mg/dl			
5. Hemofagocitosis en MO, bazo, ganglios o LCR	No se realizó	No se realizó	PAMO con hemofagocitos
6. Actividad de células NK baja o ausente	No se realizó	No se realizó	No se realizó
7. Ferritina			
VN: 4,6-204 ng/dl	3706	9423	23 045
8. CD25 soluble (receptor de IL 2 soluble) aumentado	No se realizó	No se realizó	No se realizó
Otros			
Alanina-aminotransferasa	961	1512	2700
VN < 33 UI/l			
Aspartato-aminotransferasa	3309	8104	1879
VN < 32 UI/l			
VEB	No detectable	2454 copias	No detectable
CMV	No detectable	No detectable	6 645 000 copias
HIV	1 000 000 copias/ml (>7 log)	No se repitió	338 copias/ml (2,53 log)
Linfocitos CD4+	456/mm <sup>3</sup> (14 %)	No se repitió	506/mm <sup>3</sup> (13 %)

LHH: linfohistiocitosis hemofagocítica, VN: valor normal, MO: médula ósea, LCR: líquido cefalorraquídeo, PAMO: punción aspiración de médula ósea, VEB: virus de Epstein-Barr, CMV: citomegalovirus, HIV: virus de la inmunodeficiencia humana.

con dexametasona, en contexto de descenso progresivo de esta, presentó desmejoría clínica junto con reaparición del síndrome inflamatorio (Tabla 2). Se repitieron estudios y se constató la persistencia de linfopenia CD4+ 506/mm<sup>3</sup> (13 %) y PCR CMV 6 645 000 copias; se sospechó nuevamente LHH. Se realizó punción aspiración de médula ósea (PAMO) en la que se observó hiperplasia megacariocítica y hemofagocitosis (Figura 1), lo que confirmó la presunción diagnóstica. Recibió el mismo tratamiento antedicho asociado, además, a terapia antiviral con ganciclovir intravenoso durante 33 días hasta negativización de carga viral y habiendo descartado compromiso de órgano blanco.

Tras 94 días de internación, con el tratamiento adecuado de infección oportunista, VIH y LHH, la paciente alcanzó estabilidad clínica e inmunológica, y pudo continuar seguimiento ambulatorio.

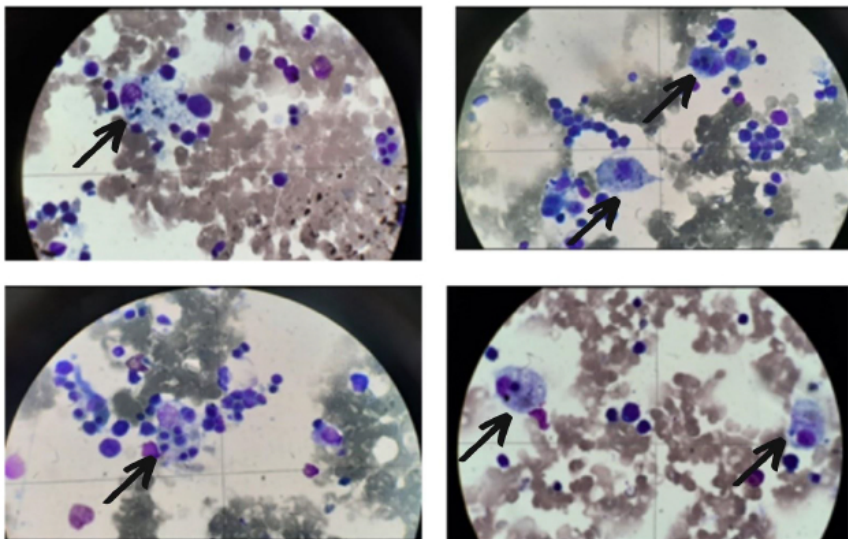
## DISCUSIÓN

La LHH es un síndrome clinicopatológico de evolución potencialmente fatal caracterizado por una respuesta inmune no controlada e ineficaz que conduce a un estado de inflamación prolongada e intensa con compromiso multisistémico.<sup>5</sup> Se clasifica en primaria y secundaria, y dentro de esta última se encuentra el síndrome de activación macrófaga.<sup>2</sup>

La primaria se produce por alteración de la función de linfocitos T y células *natural killer* por mutaciones en diversos genes, o asociadas a inmunodeficiencias primarias.<sup>2,5</sup> En nuestra paciente, la LHH primaria fue desestimada por no contar con antecedentes familiares ni personales, y por encontrarse cursando infección aguda concomitante fue asumida como secundaria.

En cambio, la secundaria se asocia a distintos interruptores de la homeostasis inmunitaria en ausencia de mutaciones genéticas y antecedentes familiares. La forma más frecuente es la asociada a infecciones virales (VEB, CMV, virus herpes simple, VIH), bacterias (micobacterias), hongos (*Candida*) y parásitos (*Leishmania*).<sup>2</sup> Dentro de estos, el VEB está descrito como el principal agente infeccioso capaz de desarrollar LHH secundaria,<sup>2</sup> ya que tiene tropismo por las células B, genera la proliferación de células T citotóxicas y la activación de macrófagos.<sup>2</sup> Por lo tanto, ante la sospecha de LHH secundaria, es imprescindible realizar la búsqueda por medio de PCR de este virus.<sup>6</sup> En nuestro caso, el VEB fue negativo al ingreso, luego presentó una carga viral demasiado baja como para asumirlo como responsable, y el chequeo posterior fue negativo. Por este motivo, el primer episodio fue asumido secundario a la infección no controlada por VIH, situación ya descrita previamente en la bibliografía.<sup>4,7</sup>

FIGURA 1. Hemofagocitosis en médula ósea



Se observan macrófagos en fagocitosis activa, morfológica y fenotípicamente normales.

En los pacientes con infección por VIH, el curso de la enfermedad es más fulminante; esto podría deberse a la disregulación inmune y a la inmunodeficiencia de base que presentan, lo que los hace más vulnerables a infecciones oportunistas. A su vez, han sido descritos cuadros de LHH recidivante, como ocurrió con esta paciente.<sup>8</sup>

Por otra parte, la LHH puede aparecer en contexto de neoplasias malignas (leucemias o linfomas), trastornos metabólicos o tratamientos prolongados con fármacos inmunosupresores.<sup>2,9</sup> Una variante de las formas secundarias la constituye el síndrome de activación macrofágica, que ocurre como complicación de algunas enfermedades autoinmunes, como la artritis idiopática juvenil, el lupus eritematoso sistémico o el síndrome de Kawasaki, patologías descartadas o no presentadas en este caso.<sup>10,11</sup>

El segundo episodio presentado por esta paciente claramente parece relacionarse a la infección por citomegalovirus, al presentar carga viral alta. Como diagnóstico diferencial en una paciente con infección VIH no controlada con muy alta carga viral y bajo recuento de CD4, luego de iniciado el TARV, se debe considerar el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).<sup>12</sup> Esta entidad fue descartada dada la persistencia de linfopenia CD4+, y por presentar PAMO compatible con LHH.

Debido a la naturaleza de este síndrome y a la existencia de terapias que modifican el curso de la enfermedad, es crucial el diagnóstico temprano.<sup>13</sup> El tratamiento de la LHH comprende la eliminación de los factores desencadenantes y el sostén clínico, así como también la terapia antiinflamatoria e inmunosupresora. Estos tratamientos tienen como objetivo suprimir el estado hiperinflamatorio y la disregulación inmune que conlleva un daño de órgano y un aumento de la susceptibilidad a las infecciones.<sup>11</sup> Para esto suele emplearse corticoterapia (dexametasona 10 mg/m<sup>2</sup> según protocolos HLH-94, HLH-2004, en formas primarias, metilprednisolona en secundarias), inmunosupresores, citostáticos, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales y agentes anticitocinas tales como inmunoglobulinas, ciclosporina A, etopósido, anakinra, timoglobulina, alemtuzumab, rituximab.<sup>3</sup> En el caso presentado, no se requirió utilizar estas últimas dado que se logró controlar el estado hiperinflamatorio con corticoterapia y el tratamiento etiológico con antivirales.

Debido a la evolución dinámica, al riesgo de

recaída y los efectos adversos de los fármacos utilizados, resulta complejo establecer un protocolo estricto de tratamiento que se basa en la experiencia de cada centro.<sup>9,14</sup>

Como conclusión, la LHH secundaria es un síndrome poco frecuente pero grave, que debe tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial ante un estado de hiperinflamación. Debido a la alta mortalidad de este síndrome, destacamos la importancia de su conocimiento, ya que la identificación temprana y el tratamiento oportuno modifican el pronóstico y la mortalidad de los pacientes. ■

### Agradecimientos

A la Dra. Aurelia Fallo, infectóloga pediatra. Al Dr. Federico Novas, hematólogo pediatra.

### REFERENCIAS






1. Scott RB, Robb-Smith AHT. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet*. 1939;234:194-8.
2. Standage SW, Filipovich AH. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Syndromes. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014;385-93.
3. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-31.
4. Tabaja H, Kanj A, El Zein S, Comba IY, et al. A Review of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Patients with HIV. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(4):ofac071.
5. Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:177-82.
6. Chellapandian D, Das R, Zelle K, Wiener SJ, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemotherapeutic regimens. *Br J Haematol*. 2013;162(3):376-82.
7. Fane MEL, Sellam I, Lakhali, Lemkhanet Z. Hemophagocytic Syndrome in Patients Living with HIV. *J HIV AIDS Infect Dis*. 2019;5:1-5.
8. Ramon I, Libert M, Guillaume MP, Corazza F, Karmali R. Recurrent haemophagocytic syndrome in an HIV-infected patient. *Acta Clin Belg*. 2010;65(4):276-8.
9. Kaçar AG, Celkan TT. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Balkan Med J*. 2022;39(5):309-17.
10. Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Paediatr Drugs*. 2020;22(1):29-44.
11. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014;5:69-86.
12. Walker NF, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl)*. 2015;7:49-64.
13. Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, Beutel K, et al. Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults.

*Crit Care Med.* 2022;50(5):860-72.

14. Yanagaisawa R, Matsuda K, Ohga S, Kanegane H, et al. Factors predicting the recurrence of Epstein-Barr virus-

associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children after treatment using the HLH-2004 protocol. *Int J Hematol.* 2019;109(5):612-7.

# Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a child with human immunodeficiency virus in the setting of opportunistic viral co-infections

Romina Potanski<sup>a</sup> , Lucia Barsante<sup>a</sup> , María C. Garreta<sup>a</sup> , Camila Lisanti<sup>a</sup> , Sonia Rojas<sup>a</sup> , Arturo de Mena<sup>a</sup>

## ABSTRACT

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare condition characterized by a hyperinflammatory state secondary to dysregulated immune activity with multisystem involvement. HLH may be primary or hereditary, or triggered by various diseases. Mortality without a timely treatment reaches 50% of the cases. Here we describe the case of a 1-year and 8-month-old female patient with a recent diagnosis of human immunodeficiency virus infection in the AIDS stage. She was hospitalized for assessment and initiation of antiretroviral therapy during which she developed multiple intercurrent infectious and immune conditions. Two episodes of hemophagocytic lymphohistiocytosis in the setting of uncontrolled acquired immunodeficiency and opportunistic co-infections stand out.

The objective of this case report is to highlight the importance of suspecting HLH for a relevant diagnosis and treatment.

**Keywords:** *hemophagocytic lymphohistiocytosis; HIV; pediatrics.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10293>.eng

**To cite:** Potanski R, Barsante L, Garreta MC, Lisanti C, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a child with human immunodeficiency virus in the setting of opportunistic viral co-infections. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310293.

<sup>a</sup> *Clinical Pediatrics, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina.*

**Correspondence to Romina Potanski:** [romipotanski@gmail.com](mailto:romipotanski@gmail.com)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 11-29-2023

**Accepted:** 1-16-2024



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

## INTRODUCTION

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is an aggressive, life-threatening immune dysregulation syndrome that was first described in 1939.<sup>1</sup> Since then, knowledge about this disease has increased considerably. There are 2 subtypes of HLH: primary, related to genetic mutations of the immune system, and secondary, associated with various triggering factors (infections, tumors, autoimmune disorders, etc.).<sup>2</sup> In most cases, HLH is triggered by an infectious agent; the association with viral (Epstein Barr virus [EBV], cytomegalovirus [CMV], herpes simplex virus [HSV], human immunodeficiency virus [HIV]), bacterial (mycobacteria), fungal (*Candida*), and parasitic infections (*Leishmania*) is more common.

The diagnosis of HLH is problematic because of its variable presentation and the non-specific clinical features it shares with other pathological processes.<sup>2</sup> The typical clinical presentation consists of febrile syndrome, hepatosplenomegaly associated with laboratory alterations such as pancytopenia, elevated transaminases, hyperbilirubinemia, hypofibrinogenemia, coagulopathy, hypoalbuminemia, hyponatremia, hypertriglyceridemia, and hyperferritinemia.<sup>2</sup> To facilitate its recognition, the International Histiocyte Society established diagnostic criteria based on clinical features and laboratory findings (*Table 1*).<sup>2,3</sup>

Mortality from untreated secondary HLH is estimated to be 50%; however, in patients with underlying diseases, such as immunodeficiency, uncontrolled HIV infection, or cancer, it may be higher, even with treatment.<sup>4</sup> Notwithstanding this, with current therapies, survival rates have been reported to range from 50% to 70%.<sup>2</sup>

The objective of this study is to alert about this low-frequency, but potentially fatal, condition, which may be confused with other diseases, such as sepsis or severe infections, due to a lack of clinical suspicion or ignorance of HLH.

## CASE REPORT

This was an otherwise healthy 1-year and 8-month-old female patient who attended a children's hospital located in the City of Buenos Aires due to prolonged febrile syndrome and extensive oral candidiasis. On physical examination, she was in regular general condition, clinically and hemodynamically compensated, with normal body weight and skin and mucosal pallor. She had acute bilateral otitis media, but no lymphadenopathy, visceromegaly, or other positive findings. In this context, laboratory tests showed increased transaminase level (aspartate aminotransferase [AST] 2737 IU/L, alanine aminotransferase [ALT] 752 IU/L) with normal blood count, kidney function tests, and coagulation profile. Due to suspected hepatitis of unknown etiology, she was hospitalized for assessment.

She was diagnosed with vertically-transmitted HIV infection, with positive polymerase chain reaction (PCR), viral load greater than 1 000 000 copies/mL, and a total CD4+ T cell count of 456/mm<sup>3</sup> (14%). Multiple supplementary tests were ordered to rule out the main opportunistic infections (tuberculosis, *Pneumocystis jiroveci*, toxoplasmosis, cryptococcosis, encephalitis, CMV, EBV) and other sexually transmitted infections (hepatitis B, syphilis) and antiretroviral therapy (ART) was initiated with raltegravir,

**TABLE 1. Diagnostic criteria for hemophagocytic lymphohistiocytosis<sup>2,3</sup>**

At least 5 of 8 criteria should be fulfilled	
1.	Fever > 38 °C
2.	Splenomegaly
3.	Cytopenias (affecting at least 2 lineages in the peripheral blood):
a.	Hemoglobin < 9 mg/dL
b.	Platelets < 100 000/mm <sup>3</sup>
c.	Neutrophils < 1000/mm <sup>3</sup>
4.	Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia
a.	Triglycerides ≥ 265 mg/dL
b.	Fibrinogen ≤ 1.5 g/L
5.	Hemophagocytosis in bone marrow, spleen, lymph nodes, or cerebrospinal fluid (CSF)
6.	Low or absent natural killer-cell activity
7.	Ferritin > 500 µg/L
8.	Soluble CD25 (soluble IL-2 receptor) above normal limits for age

lamivudine, and zidovudine.

After 10 days in the hospital, and 24 hours after starting ART, she presented with worsening of her general condition, tachycardia, and tachypnea, without evidence of visceromegaly, associated with recurrence of febrile syndrome and laboratory alterations (tricytopenia, persistent increase in transaminase levels, hypertriglyceridemia, and increased ferritin and D-dimer levels with normal C-reactive protein) (Table 2). The microbiological cultures (2 blood cultures and a urine culture) were negative, and empirical antibiotic therapy with cefotaxime and amikacin was started, without response. In this setting, the probability of a case of HLH secondary to uncontrolled HIV infection was considered. Tests for concomitant viral infections were performed, which showed a positive PCR for EBV (2454 copies, previous PCR had been negative) and a negative PCR for CMV. Given that the patient met 4 diagnostic criteria, that

soluble CD25 and NK-cell activity could not be determined due to the unavailability of these tests, and that this disease had an ominous prognosis, treatment was initiated with methylprednisolone pulses at 30 mg/kg/dose for 3 consecutive days and human hyperimmune gamma globulin at 1 g/kg/dose. Subsequently, her febrile syndrome resolved, her general condition and laboratory parameters improved (decreased transaminase, ferritin, and triglyceride levels), and this was interpreted as a good response to therapy. She remained on maintenance corticosteroid therapy (dexamethasone 10 mg/m<sup>2</sup>/day).

After 22 days of treatment with dexamethasone, in the setting of dose down-titration, the patient showed clinical deterioration together with recurrence of the inflammatory syndrome (Table 2). Tests were repeated, which showed persistent CD4+ lymphopenia 506/mm<sup>3</sup> (13%) and PCR for CMV 6 645 000 copies; HLH was again suspected. A bone marrow

TABLE 2. Patient course

Parameters	Upon admission	First HLH event, day 12	Second HLH event, day 40
1. Fever > 38 °C	Prolonged febrile syndrome	Recurrence of febrile syndrome	Recurrence of febrile syndrome
2. Splenomegaly	Not present	Not present	Not present
3. Cytopenias	Hemoglobin NV: 10.5–12 g/dL Neutrophils < 1000/mm <sup>3</sup> Platelets < 100 000/mm <sup>3</sup>	9.9 5110 182 000	9.2 2410 151 000
4. Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia	Triglycerides NV < 75 mg/dL Fibrinogen NV: 150–450 mg/dL	217 359	377 199
5. Hemophagocytosis in BM, spleen, lymph nodes, or CSF	Not performed	Not performed	BMAP with hemophages
6. Low or absent NK-cell activity	Not performed	Not performed	Not performed
7. Ferritin	NV: 4.6–204 ng/dL	3706	9423
8. Increased soluble CD25 (soluble IL-2 receptor)	Not performed	Not performed	Not performed
Other	Alanine-aminotransferase NV: < 33 IU/L Aspartate-aminotransferase NV: < 32 IU/L EBV CMV HIV CD4+ cells	961 3309 Undetectable Undetectable 1 000 000 copies/mL (> 7 log) 456/mm <sup>3</sup> (14%)	1512 8104 2454 copies Undetectable Not repeated Not repeated
			2700 1879 Undetectable 6 645 00 copies 338 copies/mL (2.53 log) 506/mm <sup>3</sup> (13%)

HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis, NV: normal value, BM: bone marrow, CSF: cerebrospinal fluid, BMAP: bone marrow aspiration puncture, EBV: Epstein-Barr virus, CMV: cytomegalovirus, HIV: human immunodeficiency virus.

aspiration puncture (BMAP) found megakaryocytic hyperplasia and hemophagocytosis (*Figure 1*), confirming the diagnostic presumption. The patient received the same treatment associated with antiviral therapy with intravenous ganciclovir for 33 days until her viral load was negative and target organ involvement was ruled out.

After 94 days of hospitalization, with appropriate treatment of the opportunistic infection, HIV, and HLH, the patient reached a stable clinical and immune status and was able to continue with her outpatient follow-up.

## DISCUSSION

HLH is a potentially fatal clinicopathological syndrome characterized by an uncontrolled and ineffective immune response leading to a state of prolonged and intense inflammation with multisystem involvement.<sup>5</sup> It is classified into primary and secondary HLH; the latter includes macrophage activation syndrome.<sup>2</sup>

Primary HLH is caused by alterations in the function of T cells and natural killer cells due to mutations in various genes or in association with primary immunodeficiency.<sup>2,5</sup> In our patient, primary HLH was ruled out because there was no family or personal history and, since she had a concomitant acute infection, it was assumed to be secondary HLH.

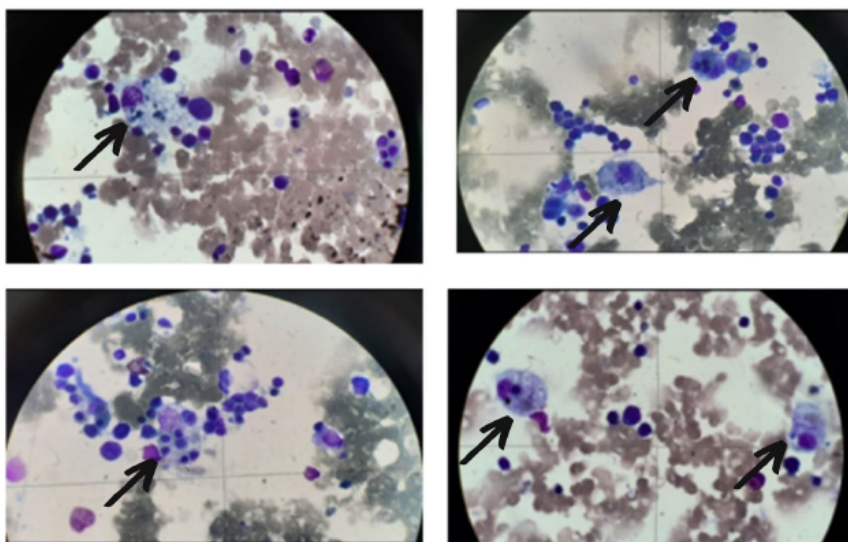
In contrast, secondary HLH is associated with

various immune homeostasis interruptions in the absence of genetic mutations and family history. The most frequent form of secondary HLH is associated with viral infections (EBV, CMV, HSV, HIV), bacteria (mycobacteria), fungi (*Candida*), and parasites (*Leishmania*).<sup>2</sup> Among these, EBV has been described as the main infectious agent capable of developing secondary HLH,<sup>2</sup> as it has tropism for B cells, helps with the proliferation of cytotoxic T cells and macrophage activation.<sup>2</sup> Therefore, when secondary HLH is suspected, it is critical to do a PCR for EBV.<sup>6</sup> In our case, EBV was negative upon admission of the patient; then, her viral load was too low to assume an association; and the subsequent screening was negative. For this reason, the first HLH event was assumed to be secondary to uncontrolled HIV infection, a situation previously described in the bibliography.<sup>4,7</sup>

In patients with HIV infection, the course of the disease is more fulminant; this could be due to their immune dysregulation and underlying immunodeficiency, which makes them more vulnerable to opportunistic infections. In turn, recurrent HLH has been described, as observed in our patient.<sup>8</sup>

In addition, HLH may develop in the setting of malignant neoplasms (leukemias or lymphomas), metabolic disorders, or prolonged treatment with immunosuppressants.<sup>2,9</sup> A variant of

FIGURE 1. Hemophagocytosis in the bone marrow



Morphologically and phenotypically normal macrophages in active phagocytosis.



secondary HLH is the macrophage activation syndrome, which occurs as a complication of some autoimmune diseases, such as juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus or Kawasaki syndrome, all of these were ruled out or not observed in our case.<sup>10,11</sup>

The second event in our patient clearly seemed related to CMV infection, with a high viral load. As a differential diagnosis in a patient with uncontrolled HIV infection with a very high viral load and a low CD4 count after ART initiation, immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) should be considered.<sup>12</sup> IRIS was ruled out in our patient given the persistence of CD4+ lymphopenia and the fact that the BMAP was compatible with HLH.

Due to the nature of this syndrome and the existence of disease modifying therapies, an early diagnosis is crucial.<sup>13</sup> The treatment of HLH includes eliminating triggering factors and clinical support, as well as anti-inflammatory drugs and immunosuppressants. These treatments aim to suppress the hyperinflammatory state and immune dysregulation that leads to organ damage and increased susceptibility to infections.<sup>11</sup> Corticosteroid therapy (dexamethasone 10 mg/m<sup>2</sup> according to the HLH-94 and HLH-2004 protocols, in primary forms, methylprednisolone in secondary forms), immunosuppressants, cytostatics, immunomodulators, monoclonal antibodies, and anticytokine agents, such as immunoglobulins, cyclosporin A, etoposide, anakinra, thymoglobulin, alemtuzumab, rituximab are usually used.<sup>3</sup> In the case described here, it was not necessary to use the latter drugs because her hyperinflammatory state was controlled with corticosteroids and her etiological treatment included antivirals.

Due to a dynamic course, a risk for relapse, and the adverse effects of the drugs used, it is difficult to establish a strict treatment protocol based on the experience of each facility.<sup>9,14</sup>

To conclude, secondary HLH is a rare, but serious, syndrome that should be taken into account as a differential diagnosis in the presence of hyperinflammatory state. Due to the high mortality of this syndrome, it is worth emphasizing the importance of raising awareness about it,

since an early identification and a timely treatment help to modify the prognosis and mortality of patients. ■

### Acknowledgments

We would like to thank Aurelia Fallo, M.D. and Specialist in Infectious Diseases, and Federico Novas, M.D. and Pediatric Hematologist.

### REFERENCES

1. Scott RB, Robb-Smith AHT. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet*. 1939;234:194-8.
2. Standage SW, Filipovich AH. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Syndromes. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014;385-93.
3. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-31.
4. Tabaja H, Kanj A, El Zein S, Comba IY, et al. A Review of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Patients with HIV. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(4):ofac071.
5. Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:177-82.
6. Chellapandian D, Das R, Zellek K, Wiener SJ, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol*. 2013;162(3):376-82.
7. Fane MEL, Sellam I, Lakhali, Lemkhanet Z. Hemophagocytic Syndrome in Patients Living with HIV. *J HIV AIDS Infect Dis*. 2019;5:1-5.
8. Ramon I, Libert M, Guillaume MP, Corazza F, Karmali R. Recurrent haemophagocytic syndrome in an HIV-infected patient. *Acta Clin Belg*. 2010;65(4):276-8.
9. Kaçar AG, Celkan TT. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Balkan Med J*. 2022;39(5):309-17.
10. Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Paediatr Drugs*. 2020;22(1):29-44.
11. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014;5:69-86.
12. Walker NF, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl)*. 2015;7:49-64.
13. Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, Beutel K, et al. Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults. *Crit Care Med*. 2022;50(5):860-72.
14. Yanagaisawa R, Matsuda K, Ohga S, Kanegane H, et al. Factors predicting the recurrence of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children after treatment using the HLH-2004 protocol. *Int J Hematol*. 2019;109(5):612-7.

# Glioma tectal pediátrico con hidrocefalia y ventriculomegalia. Dos casos clínicos

Yasin Göktürk<sup>a</sup> , Şule Göktürk<sup>a</sup> , Kağan Kamaşak<sup>a</sup> 

## RESUMEN

Los gliomas tectales representan un subtipo de tumores de bajo grado que se desarrollan en la región tectal, en la parte superior del tronco encefálico. Los síntomas incluyen los causados por el aumento de la presión intracraneal por hidrocefalia obstructiva. Son comunes la cefalea, la visión borrosa o doble, las náuseas y los vómitos. El tratamiento de la hidrocefalia es la ventriculostomía endoscópica del tercer ventrículo o la derivación ventrículo-peritoneal. Los gliomas tectales se diagnostican habitualmente en la infancia, pero son frecuentes también en adultos. En general son benignos y de progresión lenta; es suficiente el seguimiento ambulatorio clínico y radiológico.

Se presentan dos pacientes pediátricos con tumores de la placa tectal mesencefálica. Un niño de 11 años y una niña de 15 años concurren al Departamento de Emergencias con diferentes síntomas. El niño fue tratado con derivación ventrículo-peritoneal por hidrocefalia aguda.

**Palabras clave:** *techo del mesencéfalo; glioma; convulsiones; hidrocefalia.*

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10244>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10244.eng>

**Cómo citar:** Göktürk Y, Göktürk Ş, Kamaşak K. Glioma tectal pediátrico con hidrocefalia y ventriculomegalia. Dos casos clínicos. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310244.

<sup>a</sup> *Departamento de Neurocirugía, Universidad de Ciencias de la Salud, Kayseri Şehir Hastanesi, Kayseri, Turquía.*

**Correspondencia para** Yasin Göktürk: [dryasingokturk@gmail.com](mailto:dryasingokturk@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 14-10-2023

**Aceptado:** 16-1-2024



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

## INTRODUCCIÓN

Los gliomas tectales se presentan en la región tectal, en la parte superior del tronco encefálico. La localización de un tumor en la placa tectal es infrecuente. Constituyen un subtipo especial de tumores de bajo grado. En la infancia, los gliomas del tronco encefálico representan el 20 % o más de los tumores primarios del cerebro.<sup>1</sup> Según su localización se agrupan en gliomas intrínsecos de la protuberancia, gliomas de la placa tectal, tumores focales del tronco encefálico, tumores dorsales exofíticos y tumores cervicomedulares.

Estos tumores tienden a desarrollarse en forma espontánea, sin una causa identificable ni alteración genética. Se asumen en general como tumores de curso benigno.<sup>2</sup> Los síntomas del glioma tectal incluyen en forma característica los causados por el aumento de la presión endocraneana por hidrocefalia obstructiva. Pueden también incluir movimientos anormales de los ojos y/o el fenómeno de Parinaud.<sup>3</sup> Este fenómeno está descripto como una triada clásica de parálisis de la mirada vertical hacia arriba, nistagmo de convergencia-retracción e hiporreflexia pupilar.

El glioma tectal puede detectarse en forma incidental cuando se realizan estudios de imágenes por otras indicaciones. Tiende a progresar con lentitud y tiene pocas manifestaciones neurológicas a menos que se produzca una hidrocefalia obstructiva con hipertensión endocraneana.<sup>4</sup>

La hidrocefalia obstructiva se puede tratar mediante la derivación ventrículo-peritoneal; el enfoque de esperar y observar, con seguimiento por imágenes, suele ser el tratamiento de elección en los gliomas tectales silentes.

## Localización anatómica de los tumores tectales

El mesencéfalo es la parte superior del tronco encefálico. Las tres partes que lo componen son el *tectum*, el *tegmentum* y los pedúnculos cerebrales. El *tectum* es la parte posterior al acueducto de Silvio. Contiene los núcleos coliculares superior e inferior. Estos núcleos participan en el proceso preliminar de la visión (colículo superior) y de la audición.<sup>5</sup>

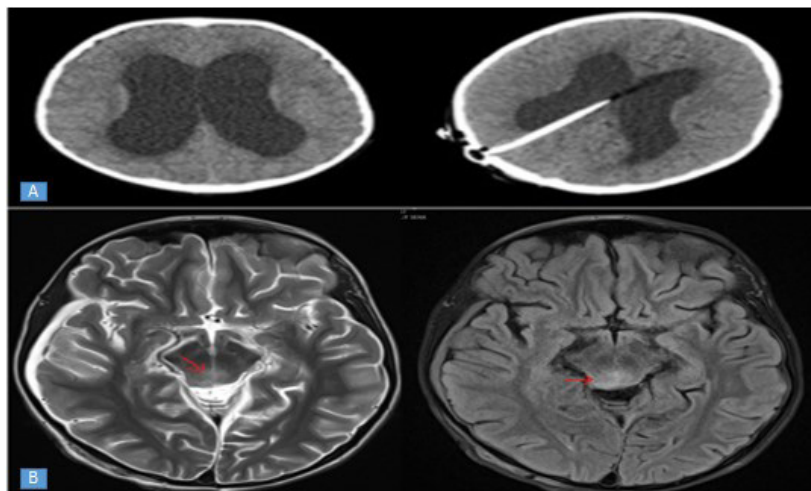
Entre el acueducto y la *pars compacta* de la sustancia negra, se encuentra la porción más grande del mesencéfalo denominada *tegmentum*. Se extiende a través de todo el tronco encefálico; la parte superior forma parte del mesencéfalo.<sup>5</sup>

Se presentan dos casos de pacientes pediátricos con tumores mesencefálicos de la placa tectal, tratados en nuestra institución durante 2023. El primero fue un niño de 11 años y el segundo caso fue una niña de 15 años.

## CASO CLÍNICO 1

Un niño de 11 años de edad se presentó en el Departamento de Emergencias del hospital, con cefalea, náuseas, y visión doble y borrosa. El primer diagnóstico presuntivo fue

FIGURA 1. Caso 1



A: Tomografía computada, corte axial. Hidrocefalia triventricular moderada a grave. Izquierda: imagen preoperatoria. Derecha: imagen luego de la derivación ventriculoperitoneal.

B: Resonancia magnética nuclear. Imágenes en T1 y T2. Lesión de 17 x 13 mm en el mesencéfalo, localizada en el tectum (con compromiso principal en el colículo superior derecho), que se extiende parcialmente en forma exofítica hacia la cisterna ambiens (flechas rojas) con obstrucción a nivel del acueducto.

de un pseudotumor cerebral. La tomografía computada (TC) mostró hidrocefalia triventricular no comunicante y una lesión hipodensa en la región tectal (*Figura 1*). La resonancia magnética nuclear (RMN) reveló una lesión hipointensa en la placa tectal en las imágenes T1 ponderada, e hiperintensas en T2 ponderada con falta de realce (*Figura 1*). Se trataba de un tumor de 17 x 13 mm localizado en el *tectum* con ligera extensión hacia la cisterna *ambiens*.

En la institución no se encuentra disponible un endoscopio por lo cual, la primera opción para estos pacientes es la derivación ventrículo-peritoneal. Se efectuó el procedimiento en este niño y se logró el control y mejoría en los síntomas. Egresó de la institución una semana después. Los controles ambulatorios incluyeron el monitoreo con estudios de imágenes, además de recibir radioterapia. La derivación ventrículo-peritoneal funciona en forma adecuada.

## CASO CLÍNICO 2

Una niña de 15 años ingresó por cefalea. La paciente tenía el antecedente de un traumatismo por caída, 6 meses antes. La TC y la RMN mostraron una ventriculomegalia moderada; en la secuencia T2-FLAIR se observó una lesión hiperintensa de 18 x 28 x 24 mm que engrosaba el *tectum*, se extendía hacia ambos tálamos, rodeaba el 3.<sup>er</sup> ventrículo, con estrechez

significativa del acueducto de Silvio, y se extendía hacia el pedúnculo cerebelar inferior izquierdo. En la espectroscopía por RMN con *voxel* único realizada sobre la lesión hiperintensa de T2-FLAIR se vio un aumento del pico de colina por lo que se consideró como diagnóstico principal un glioma de la línea media (*Figura 2*).

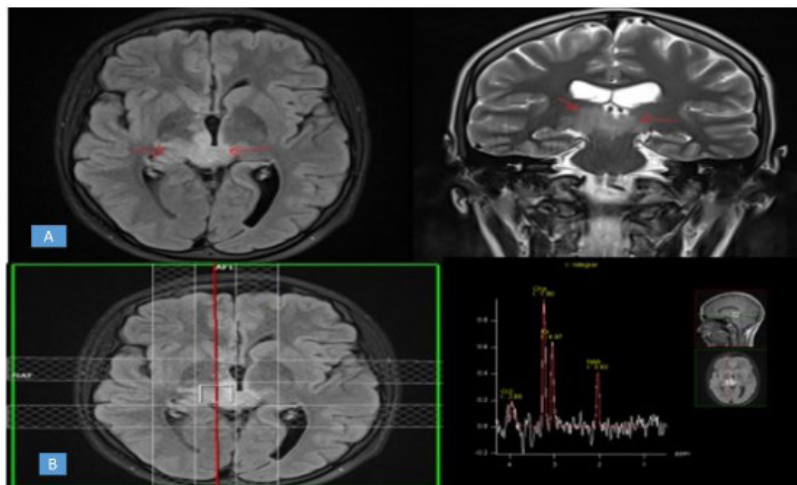
Considerando la ausencia de deterioro o progresión de los síntomas, no se realizaron estudios adicionales para evaluar la hipertensión endocraneana. Se decidió que la paciente no tenía indicación de tratamiento quirúrgico y podía continuar el seguimiento clínico y radiológico en forma ambulatoria. La paciente concurre a la sección de radioterapia oncológica para recibir tratamiento.

## DISCUSIÓN

Los gliomas del tronco encefálico, sin compromiso de la protuberancia, en general son tumores de bajo grado.<sup>6-8</sup> Su ritmo de progresión varía según la histología del tumor, su localización dentro del tronco encefálico, los síntomas clínicos y la respuesta al tratamiento.

Los gliomas de la placa tectal son un subgrupo diferente dentro de los gliomas de tronco encefálico con progresión clínica lenta. En general se diagnostican en la infancia y también son frecuentes en adultos. La edad promedio en el momento del diagnóstico es de 7-10 años.<sup>1</sup>

FIGURA 2. Caso 2



A: Resonancia magnética nuclear. Imágenes en T1 axial y T2 coronal. Lesión que engrosa en forma significativa el *tectum*, se extiende hacia ambos tálamos, rodea el tercer ventrículo, estrecha el acueducto de Silvio y se extiende hacia el pedúnculo cerebelar inferior izquierdo (flecha roja). Ventriculomegalia.

B: Espectroscopía por resonancia magnética con *voxel* único. Examen de la lesión hiperintensa en T2-FLAIR. Aumento del pico de colina que sugiere como principal diagnóstico un glioma de línea media.

Dabscheck et al., evaluaron las historias clínicas en su institución, de pacientes menores de 21 años de edad en el momento del diagnóstico de un glioma tectal. Compararon las características demográficas de 66 pacientes; en 56 casos se realizó la colocación de una derivación ventrículo-peritoneal.<sup>3</sup> Nuestros pacientes fueron diagnosticados a los 11 y 15 años. Dado que las lesiones de la placa tectal se localizan cerca del acueducto de Silvio, producen en forma lenta una obstrucción que causa hidrocefalia. Esto se observó en los dos casos clínicos presentados; el niño de 11 años requirió una derivación ventrículo-peritoneal.

En la mayoría de los pacientes, los síntomas se relacionan con la hidrocefalia. Bauman et al., publicaron una revisión sistemática sobre gliomas tectales. Incluyeron 14 estudios con 355 casos. Encontraron que los movimientos oculares anormales (parálisis de la mirada, edema papilar, diplopía y cambios en los campos visuales) eran los más comunes como forma de presentación, en coincidencia con nuestro primer caso. La derivación del líquido cefalorraquídeo fue el procedimiento realizado con más frecuencia (en el 89,3 % de los pacientes).<sup>9</sup>

Cuando se diagnostica hidrocefalia, los pacientes reciben un tratamiento quirúrgico como la tercer ventriculostomía endoscópica o la derivación ventrículo-peritoneal. La derivación aurículo-ventricular también es una opción válida en casos específicos. La tercer ventriculostomía endoscópica de la primera opción cuando está indicada.

El seguimiento anual radiológico puede ser suficiente para el monitoreo de los pacientes con gliomas de la placa tectal. Si el glioma es pequeño, el reforzamiento con medio de contraste puede no ser evidente.<sup>10</sup> El aumento en el tamaño del tumor y en la captación del contraste deben considerarse como signos de progresión del tumor.

Lázar et al., presentaron en su estudio 7 pacientes con tumores mesencefálicos de la placa tectal tratados en su institución en el periodo 1994-2005. Las edades oscilaron entre los 17 y los 70 años.<sup>11</sup>

Si el tumor tiene más de 2 cm de diámetro, aumenta de tamaño y se expande hacia las estructuras adyacentes con inclusión de la protuberancia, esto puede indicar que se trata de un tumor maligno. El 91 % de los tumores

de la protuberancia y solo el 2 % de los que se encuentran en otra localización, se comportan como malignos.

En los dos pacientes que presentamos se observó un pico de colina en la espectroscopía por RMN. Si el tumor progresa, puede ser necesaria la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia. La progresión radiológica del tumor ocurre en el 15-25 % de los casos.<sup>12</sup>

Como conclusión, los gliomas tectales son, en general, lesiones benignas de progresión lenta. El diagnóstico suele ser incidental; en presencia de hidrocefalia pueden causar síntomas por elevación de la presión endocraneana. Si luego de la derivación ventrículo-peritoneal el paciente no tiene síntomas neurológicos ni hidrocefalia, el seguimiento anual radiológico es suficiente. ■

## REFERENCIAS

1. Kim JW, Jung JH, Baek HJ, Kim SK, Jung TY. Case Reports of Tectal Plate Gliomas Showing Indolent Course. *Brain Tumor Res Treat.* 2020;8(2):109-12.
2. Poussaint TY, Kowal JR, Barnes PD, Zurakowski D, et al. Tectal tumors of childhood: clinical and imaging follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(5):977-83.
3. Dabscheck G, Prabhu SP, Manley PE, Goumnerova SI, Ullrich NJ. Risk of seizures in children with tectal gliomas. *Epilepsia.* 2015;56(9):e139-42.
4. Dağlıoğlu E, Cataltepe O, Akalan N. Tectal gliomas in children: the implications for natural history and management strategy. *Pediatr Neurosurg.* 2003;38(5):223-31.
5. Grujicic R. Tectum and Tegmentum. August, 2023. [Consulta: 14 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/midbrain-pons-nuclei-tracts>
6. Fried I, Hawkins C, Scheinmann K, Tsangaris E, et al. Favorable outcome with conservative treatment for children with low grade brainstem tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58(4):556-60.
7. Squires LA, Allen JC, Abbott R, Epstein FJ. Focal tectal tumors: management and prognosis. *Neurology.* 1994;44(5):953-6.
8. Pollack IF, Pang D, Albright AL. The long-term outcome in children with late-onset aqueductal stenosis resulting from benign intrinsic tectal tumors. *J Neurosurg.* 1994;80(4):681-8.
9. Bauman MMJ, Bhandarkar AR, Zheng CR, RiviereCazaux C, et al. Management strategies for pediatric patients with tectal gliomas: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2022;45(2):1031-9.
10. Bognar L, Turjman F, Villanyi E, Mottolese C, et al. Tectal plate gliomas. Part II: CT scans and MR imaging of tectal gliomas. *Acta Neurochir (Wien.)* 1994;127(1-2):48-54.
11. Lázar BCR, Landeiro JA. Tectal plate tumors. *Arg Neuropsiquiatr.* 2006;64(2B):432-6.
12. Stark AM, Fritsch MJ, Claviez A, Dörner L, Mehdorn HM. Management of tectal glioma in childhood. *Pediatr Neurol.* 2005;33(1):33-8.

# Pediatric tectal glioma presented with acute hydrocephalus and ventriculomegaly. Two case reports

Yasin Göktürk<sup>a</sup> , Şule Göktürk<sup>a</sup> , Kağan Kamaşak<sup>a</sup> 

## ABSTRACT

Tectal gliomas represent a subset of low-grade tumors that arise in the tectal region at the roof of the brainstem. Symptoms of tectal glioma include those caused by increased intracranial pressure due to obstructive hydrocephalus. Headache, blurred vision, double vision, nausea and vomiting are common symptoms. In the treatment, ETV (endoscopic third ventriculostomy) or VP-shunt (ventriculoperitoneal) can be applied to treat hydrocephalus. Tectal gliomas are usually diagnosed in childhood and often occur in adults. They are often benign, slowly progressing lesions; outpatient clinical and radiological follow-up is sufficient. We present two cases of pediatric patients with mesencephalic tectal plate tumors. An 11-year-old boy and a 15-year-old girl applied to the Emergency Department with different complaints. The 11 year-old-boy was treated with VP-shunt due to acute hydrocephalus.

**Keywords:** *tectum mesencephali; glioma; seizures; hydrocephalus.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10244.eng>

**To cite:** Göktürk Y, Göktürk Ş, Kamaşak K. Pediatric tectal glioma presented with acute hydrocephalus and ventriculomegaly. Two case reports. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310244.

<sup>a</sup> Department of Neurosurgery, University of Health Sciences, Kayseri City Hospital, Kayseri, Turkey.

**Correspondence to** Yasin Göktürk: [dryasingokturk@gmail.com](mailto:dryasingokturk@gmail.com)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 10-14-2023

**Accepted:** 1-16-2024



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

## INTRODUCTION

Tectal gliomas occur in the tectal region at the roof of the brainstem. Occasionally tectal plate is a rare location for a tumor. They typically represent a unique subset of low-grade tumors. Brainstem gliomas in childhood account for 20% or more of primary brain tumors.<sup>1</sup> Brainstem gliomas, depending on their location, are often grouped as intrinsic pontine gliomas, tectal plate gliomas, focal brainstem tumors, dorsal exophytic tumors and cervicomedullary tumors. These tumors tend to develop spontaneously, without an identifiable cause or genetic link, and they are generally assumed to follow a benign course.<sup>2</sup> Symptoms of tectal glioma typically include those caused by increased intracranial pressure due to obstructive hydrocephalus. Symptoms may also include abnormal eye movements and/or Parinaud's phenomenon.<sup>3</sup> Parinaud phenomenon is classically described by the triad of impaired upward gaze, convergence retraction nystagmus, and pupillary hyporeflexia. The tectal glioma can be detected incidentally when imaging is performed for another indication. Tectal plate gliomas tend to progress slowly and they present with few neurological symptoms unless they produce obstructive hydrocephalus with intracranial hypertension.<sup>4</sup> Obstructive hydrocephalus can be treated with ventriculoperitoneal (VP) shunt, and a wait-and-see approach followed by imaging may be the treatment of choice for silent tectal plate gliomas.

## Anatomical localizations of tectal tumors

The midbrain is the most superior portion of the brainstem. There are three parts of the midbrain that include: The *tectum*, the *tegmentum* and the cerebral peduncles. The *tectum* is the region of the midbrain posterior to the cerebral *aqueductus* of Sylvius. It contains the nuclei of the superior and inferior *colliculi*. These *colliculi* are involved in preliminary processing of the vision (superior *colliculi*) or audition.<sup>5</sup>

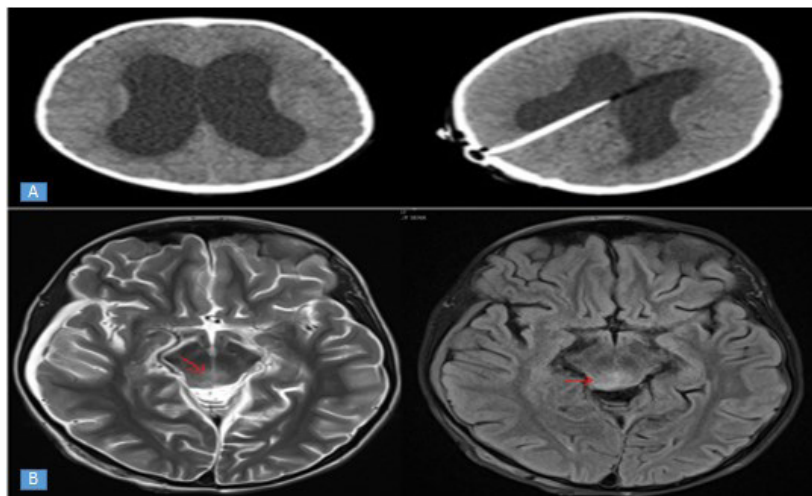
Between the cerebral aqueduct and the pars compacta of the *substantia nigra*, is the larger portion of the midbrain called the *tegmentum*. The *tegmentum* in the broader sense extends through the whole brainstem, but its superior portion forms a part of the midbrain.<sup>5</sup>

We present two cases of pediatric patients with mesencephalic tectal plate tumors treated in our institution in 2023. The first case was an 11-year-old boy and the second case was a 15-year-old girl.

### Case 1

A 11-year-old boy presented to the Emergency Department of our hospital with headache, nausea, double vision and visual blurring. *Pseudotumor cerebri* was the first preliminary diagnosis considered. The computed tomography (CT) scan revealed a noncommunicating triventricular hydrocephalus and a hypodense lesion on the tectal region (*Figure 1*). Magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated a tectal

FIGURE 1. Case 1



**A:** CT axial section. Triventricular moderate to severe hydrocephalus is notable; preoperatively (left) and after VP-shunt surgery (right).  
**B:** MRI T1 and T2 axial imaging. 17 x 13 mm mass lesion was observed in the mesencephalon, located in the tectum (mainly involving the right superior colliculus) and extending slightly exophytically towards the ambient cistern (red arrows). It caused obstruction at the aqueduct level.

plate lesion hypointense on T1-weighted images and hyperintense on T2-weighted images with lack of contrast enhancement (*Figure 1*). It was a 17 x 13 mm tumor located in the *tectum* and slightly extending into the *ambient* cistern.

Since we do not have an endoscope at our institution, the VP-shunt was the first option in our cases. He initially underwent VP shunt placement achieving adequate control and improvement of the symptoms. He was discharged a week later. The patient was monitored with imaging studies on an outpatient basis and received radiotherapy. In the patient's evaluation at 6 months, no neurological or clinical worsening was detected, and no tumor growth was observed radiologically. The VP shunt is functional.

## Case 2

A 15-year-old girl was admitted with headache. The patient had a history of trauma following a fall 6 months ago. CT and MRI showed mild ventriculomegaly, a T2 FLAIR hyperintense 18 x 28 x 24 mm lesion that thickened the tectum, surrounded the edges of the 3rd ventricle, significantly narrowed the superior *aqueductus* of Sylvius and extended towards the lower cerebellar peduncle on the left. In the single voxel MR spectroscopy examination performed for the T2 FLAIR the hyperintense lesion, that significantly thickens the tectum, extends towards

both *thalamus*, surrounds the edges of the 3rd ventricle, narrows the *aqueductus* of Sylvius superiorly, and extends towards the inferior cerebellar peduncle on the left. The cholin peak was increased and the tumor was evaluated primarily in favor of midline glioma (*Figure 2*). Considering the absence of deterioration or progression of symptoms, no additional studies were performed to evaluate intracranial hypertension. It was decided that the patient did not have surgical indication and was followed up clinically and radiologically on an outpatient basis. The patient applied to the radiation oncology clinic and received radiotherapy.

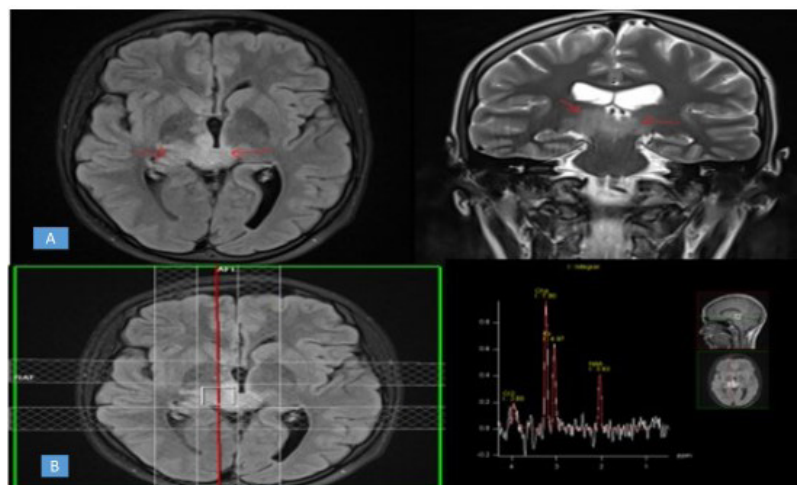
## DISCUSSION

Brainstem gliomas without pontine involvement are almost always low-grade tumors.<sup>6-8</sup> The progression rates of brainstem gliomas vary depending on the histology of the tumor, its location within the brainstem, clinical symptoms, and response to treatment.

Tectal plate gliomas are a distinct subgroup of brainstem gliomas with slow clinical progression. They are usually diagnosed in childhood and often occur in adults. The average age at diagnosis is 7-10 years.<sup>1</sup>

Dabscheck et al. evaluated at their institution, clinical records of subjects under 21 years of age at the time of diagnosis of tectal glioma.

FIGURE 2. Case 2



**A:** MRI T1 axial and T2 coronal images: lesion that significantly thickens the tectum, extends towards both thalamus, surrounds the edges of the 3rd ventricle, narrows the *aqueductus* of Sylvius superiorly, and extends towards the inferior cerebellar peduncle on the left (red arrows). Ventriculomegaly.

**B:** Single voxel MR spectroscopy examination performed for the T2 FLAIR: hyperintense lesion. Cholin peak was increased and the tumor was evaluated primarily in favor of midline glioma.



They compared the demographic characteristics of 66 patients with tectal glioma. 56 patients underwent VP shunt placement.<sup>3</sup> Our cases were diagnosed at the ages of 11 and 15. Since tectal plate lesions are located close to the cerebral aqueduct of Sylvius, they slowly obstruct them causing hydrocephalus. In both of our cases, hydrocephalus was observed and a VP-shunt operation was required in the 11-year-old male patient.

In most patients, symptoms occur due to hydrocephalus. Bauman et al. reported a systematic review for tectal gliomas. Their review included 14 studies with 355 patients. They found that abnormal ocular findings (gaze palsies, papilledema, diplopia, and visual field changes) were most common at presentation as in our first case. Cerebrospinal fluid diversion was the most performed procedure (in the 89.3% of the patients).<sup>9</sup>

When hydrocephalus is diagnosed, patients often undergo surgical intervention such as endoscopic third ventriculostomy (ETV) or VP-shunt operation. It is known that auriculoventricular derivation is also a valid option in specific cases. ETV is the option of choice whenever indicated.

Annual radiological follow-up may be sufficient in monitoring patients with tectal plate gliomas. If the tumor is small the contrast enhancement may not be seen.<sup>10</sup> The increase in tumor size and contrast uptake should be assumed as tumor progression.

Lázar et al. presented in their study, seven patients with mesencephalic tectal plate tumors treated in their institution, between 1994–2005. Their ages were between 17 and 70 years old.<sup>11</sup>

If the tumor is larger than 2 cm in diameter, is an enhancing lesion and has spread to nearby structures including the pons, this may indicate a malignant tumor. Depending on the location, 91% of tumors seen in the pontine and only 2% of those that are not pontine are considered malignant. In both of our cases, cholin peak was observed

in MRI spectroscopy. If the tumor progresses, surgery, radiotherapy or chemotherapy may be necessary. Radiological tumor progression occurs in 15-25% of cases.<sup>12</sup>

In summary tectal gliomas are often benign, slowly progressing lesions. They are mostly diagnosed incidentally; if hydrocephalus develops, they may cause symptoms due to increased intracranial pressure. After the VP-shunt operation if the patient does not have hydrocephalus or neurological symptoms, annual radiological follow-up may be sufficient. ■

## REFERENCES

1. Kim JW, Jung JH, Baek HJ, Kim SK, Jung TY. Case Reports of Tectal Plate Gliomas Showing Indolent Course. *Brain Tumor Res Treat.* 2020;8(2):109-12.
2. Poussaint TY, Kowal JR, Barnes PD, Zurakowski D, et al. Tectal tumors of childhood: clinical and imaging follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(5):977-83.
3. Dabscheck G, Prabhu SP, Manley PE, Goumnerova SI, Ullrich NJ. Risk of seizures in children with tectal gliomas. *Epilepsia.* 2015;56(9):e139-42.
4. Dağlioğlu E, Cataltepe O, Akalan N. Tectal gliomas in children: the implications for natural history and management strategy. *Pediatr Neurosurg.* 2003;38(5):223-31.
5. Grujicic R. Tectum and Tegmentum. August, 2023. [Accessed on: October 14, 2023]. Available at: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/midbrain-pons-nuclei-tracts>
6. Fried I, Hawkins C, Scheinemann K, Tsangaris E, et al. Favorable outcome with conservative treatment for children with low grade brainstem tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58(4):556-60.
7. Squires LA, Allen JC, Abbott R, Epstein FJ. Focal tectal tumors: management and prognosis. *Neurology.* 1994;44(5):953-6.
8. Pollack IF, Pang D, Albright AL. The long-term outcome in children with late-onset aqueductal stenosis resulting from benign intrinsic tectal tumors. *J Neurosurg.* 1994;80(4):681-8.
9. Bauman MMJ, Bhandarkar AR, Zheng CR, Riviere-Cazaux C, et al. Management strategies for pediatric patients with tectal gliomas: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2022;45(2):1031-9.
10. Bognar L, Turjman F, Villanyi E, Mottolese C, et al. Tectal plate gliomas. Part II: CT scans and MR imaging of tectal gliomas. *Acta Neurochir (Wien.)* 1994;127(1-2):48-54.
11. Lázar BCR, Landeiro JA. Tectal plate tumors. *Arg Neuropsiquiatr.* 2006;64(2B):432-6.
12. Stark AM, Fritsch MJ, Claviez A, Dörner L, Mehdorn HM. Management of tectal glioma in childhood. *Pediatr Neurol.* 2005;33(1):33-8.



## Agenesia de la vesícula biliar: una serie de casos multicéntrica y revisión de la literatura

Guillermo Costaguta<sup>a</sup> , Alejandro Costaguta<sup>b</sup>, Fernando Álvarez<sup>a,c</sup>

### RESUMEN

La agenesia de la vesícula biliar es una entidad rara en pediatría con una evolución normalmente silente, y representa un desafío diagnóstico para el médico que enfrenta estos casos por primera vez. Algunos pacientes pueden, sin embargo, presentar síntomas que simulan otras patologías del árbol biliar, y muchos de ellos son operados ante esta sospecha. Sin embargo, el diagnóstico oportuno de esta entidad permite llevar a cabo un tratamiento médico que muchas veces es suficiente para resolver el problema del paciente. Si bien es una condición benigna, los pacientes suelen presentar otras malformaciones asociadas que son más graves en naturaleza y que deben investigarse activamente para poder derivarlos a los especialistas de manera oportuna.

Presentamos nuestra experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, así como una breve revisión de la literatura. Esperamos que sea de utilidad para el médico que encuentre un caso similar.

**Palabras clave:** vesícula biliar; anomalías congénitas; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10246>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10246.eng>

**Cómo citar:** Costaguta G, Costaguta A, Álvarez F. Agenesia de la vesícula biliar: una serie de casos multicéntrica y revisión de la literatura. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310246.

<sup>a</sup> Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, CHU Mère-enfant Sainte-Justine de Montréal, Montreal,

Canadá; <sup>b</sup> Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Sanatorio de Niños de Rosario, Rosario, Argentina;

<sup>c</sup> Departamento de Pediatría de la Universidad de Montreal, Montreal, Canadá.

**Correspondencia para Guillermo Costaguta:** [gcostaguta5@gmail.com](mailto:gcostaguta5@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 21-10-2023

**Aceptado:** 31-1-2024



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

## INTRODUCCIÓN

La agenesia de la vesícula biliar (AV) es una entidad rara con una incidencia reportada de 10-65/100 000,<sup>1,2</sup> pero puede ser mayor dada su naturaleza silente. Sin embargo, puede presentar síntomas como dispepsia, dolor en el hipocondrio derecho, o intolerancia a los alimentos grasos, al igual que otras enfermedades del árbol biliar. Es más frecuente en mujeres (3:1) y se diagnostica durante la tercera década, frecuentemente durante una colecistectomía.<sup>3,4</sup>

El diagnóstico puede realizarse con ecografías, pero los remanentes fibróticos de la vesícula agenésica pueden interpretarse como escleroatofia en pacientes con colecistitis recurrente. En casos inciertos, la resonancia magnética o la ecoendoscopia pueden contribuir en el diagnóstico.<sup>5</sup> Si bien la literatura en pediatría es escasa, parece asociarse con otras malformaciones, aunque existen casos aislados.<sup>6</sup>

El reconocimiento de esta entidad es importante para el pediatra, ya que el diagnóstico oportuno permite evitar exámenes y procedimientos innecesarios que incrementan la morbimortalidad.<sup>7</sup> Con esto en mente, presentamos nuestra experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, junto con una breve revisión de la literatura.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Revisión retrospectiva de las historias clínicas del CHU Sainte-Justine y el Sanatorio de Niños de Rosario entre 2015 y 2023. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de AV, sin importar la metodología diagnóstica. Se anotaron los resultados de estudios complementarios, condiciones asociadas, tratamientos y evolución. Se excluyeron los diagnósticos inciertos y las atresias de vías biliares. Se obtuvo un permiso de los centros participantes para la revisión de las historias clínicas y la publicación de los resultados.

## CASOS CLÍNICOS

Se recuperaron ocho casos de AV, tres masculinos y cinco femeninos. Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1. La edad media fue de 5,7 años ( $\pm 2,1$  años). Cinco pacientes fueron diagnosticados durante una investigación por dolor abdominal; en cuatro se atribuyó a la AV. De ellos, tres mejoraron con cambios de la dieta y uno con ácido ursodesoxicólico (UDCA). Un paciente presentó

aumento de enzimas hepáticas. Dos presentaban ausencia de la vesícula en ecografías prenatales.

Los laboratorios fueron anormales en tres pacientes: la alanino-aminotransferasa (ALT) hasta 3 veces el valor normal y la gama-glutamilttransferasa ( $\gamma$ GT) hasta 6 veces. La bilirrubina fue normal en todos. La ecografía fue diagnóstica en todos los casos y demostró en repetidas ocasiones y por diferentes operadores la ausencia de la vesícula biliar a pesar del ayuno superior a 6 horas.

En cuatro pacientes se realizó una colangiopancreatografía por resonancia magnética que convalidó el diagnóstico. En dos estudios se observó dilatación del colédoco y, en otros dos, lesiones quísticas intrahepáticas no comunicantes con el árbol biliar. Estas no eran compatibles con vesículas hipoplásicas ni ectópicas. Ningún paciente tenía lesiones de las vías biliares intrahepáticas (*Figura 1*).

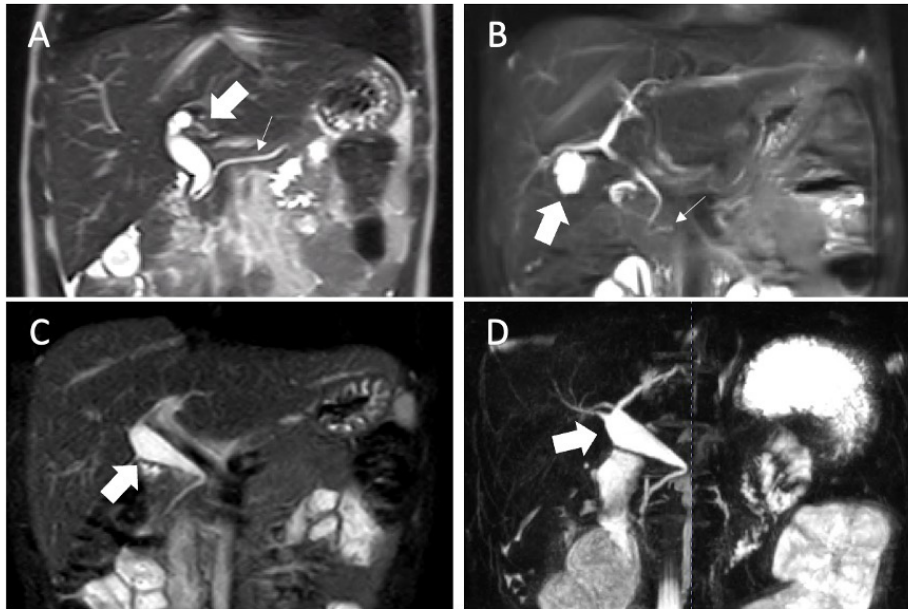
En un paciente se realizó una biopsia hepática por la persistencia de la hipertransaminasemia, se observó fibrosis F1 con inflamación moderada y reacción neoductular. Este paciente normalizó el perfil bioquímico con UDCA. Ningún paciente fue sometido a cirugía.

Siete pacientes presentaban alguna condición asociada. En tres se encontraron mutaciones genéticas: una deleción del cromosoma 12, una deleción del cromosoma 16 y un síndrome de Beckwith-Wiedemann. Un paciente presentaba criptorquidia y atrofia renal; otro, hipospadias. Un paciente tenía un onfalocelo con *situs mesentérico invertido* y un paciente, *pancreas divisum*. Se encontró un caso de persistencia de la vena cava superior izquierda. Un paciente presentaba clinodactilia que requirió corrección quirúrgica. Finalmente, un paciente presentaba hipoplasia de la vena porta derecha, quiste del cordón umbilical y ventriculomegalia.

## DISCUSIÓN

La vesícula biliar se desarrolla durante el cuarto mes de vida intrauterina a partir de una protuberancia del intestino primitivo, que se divide en el hígado y los ductos císticos primordiales. Estos últimos se vacuolizan, para luego migrar a su posición final en la fosa vesicular.<sup>8</sup> Fallas en estos procesos resultan en AV o ectopia.<sup>9</sup>

La AV se caracteriza por la ausencia de la vesícula en presencia de un árbol biliar normalmente desarrollado, contrario a la atresia de vías biliares. La presentación es variada: el 35 % se diagnostica de manera incidental; el 50 %

**FIGURA 1. Colangiopancreatografía por resonancia magnética de diferentes pacientes**

*Agenesia vesicular en cuatro pacientes diferentes, con ausencia completa de la vesícula, así como del canal cístico en todos los casos.*

*A. Dilatación del colédoco y del conducto hepático izquierdo (flecha gruesa) con un Wirsung y una unión biliopancreática normales (flecha delgada).*

*B. Lesión quística intrahepática no comunicante (flecha gruesa), con un colédoco y una unión biliopancreática normales (flecha delgada).*

*C y D. Dilatación del colédoco proximal (flecha gruesa) con un colédoco distal normal.*

desarrolla síntomas que, paradójicamente, imitan aquellos de una colecistitis o coledocolitiasis; y el 15 % son hallazgos *post mortem*.<sup>1</sup> La fisiopatología de los síntomas se desconoce, pero se hipotetiza que se deben a la estasis biliar dentro del canal hepático común, que suele dilatarse al funcionar como reservorio de bilis. En nuestra serie, encontramos dos pacientes con dilatación del colédoco con unión biliopancreática normal. Hasta el 60 % de los pacientes desarrollan litiasis biliares.<sup>9</sup> Otra explicación es la disquinesia biliar, similar a la encontrada en el síndrome poscolecistectomía.<sup>10</sup>

El diagnóstico de AV tiene gran importancia, ya que el tratamiento no es quirúrgico, sino con antiespasmódicos o UDCA.<sup>11</sup> Algunos autores han descrito la utilización de esfinterotomía del esfínter Oddi en casos de falla del tratamiento médico y persistencia de síntomas.<sup>12</sup> Procedimientos mínimamente invasivos pueden ser útiles, ya que muchos pacientes reportan resolución de los síntomas, probablemente debido a la lisis de adherencias y remanentes fibrosos.<sup>9</sup>

La ecografía es útil para la evaluación del hígado y el árbol biliar, pero la sensibilidad descrita es del 61 %. Esto se debe no a la incapacidad de diagnosticar la AV, sino al hallazgo erróneo de una vesícula cuando esta no se encuentra presente. La interposición del duodeno en la fosa vesicular, sumada a la expectativa de encontrar la vesícula biliar en un paciente sin cirugías previas, explica estos casos.<sup>1,5</sup> Lamentablemente, esto causa que los pacientes sintomáticos sean diagnosticados durante un procedimiento quirúrgico innecesario. Otra metodología diagnóstica útil es la resonancia magnética, y algunos autores la recomiendan tras la sospecha intraoperatoria de AV para excluir la presencia de una vesícula ectópica.<sup>4,13</sup> Cabe destacar que, si bien la bibliografía considera la colangiografía (intraoperatoria o por resonancia magnética) como el estándar de oro, en ningún caso los estudios invasivos aportaron información que invalidara los hallazgos ecográficos. La ecoendoscopia permite la evaluación del árbol biliar sin los riesgos de una cirugía, pero es infrecuente su uso como principal método

TABLA 1. Características de los pacientes

Sexo	Edad	Razón de consulta o síntoma	Laboratorios	Imágenes	Biopsia	Condiciones asociadas	Tratamiento	Respuesta
M	4 años	Colestasis Hipertransaminasemia	ALT 2,5 x VN $\gamma$ GT 6 x VN	Ecografía: ausencia de la VB a pesar de ayuno >4 horas. Dilatación del colédoco. CPRM: ausencia de VB. Dilatación fusiforme del colédoco y canales hepáticos derechos e izquierdos. Vía intrahepática normal.	• F1 • Inflamación moderada • Reacción ductular	• Mutación cromosoma 12q15q2131 • Hidronefrosis • Atrofia renal bilateral • Reflujo vesicoureteral • Criptorquidia • Agenesia cuerpo calloso	UDCA	Sí
F	15 días	Ausencia VB en ecografías prenatales	Normales	Ecografía: ausencia de la VB a pesar de ayuno >4 horas. Vías biliares intra- y extrahepáticas normales.	No	• Deleción parcial 16p12.2 • Hemangiomas cutáneos • Persistencia de la VCSI que drena en el seno coronario	No	NA
F	5 años	Dolor abdominal difuso (diagnóstico incidental)	Normales	Ecografía: VB no visualizada a pesar de ayuno >4 horas. Vías biliares intra- y extrahepáticas normales.	No	• Síndrome Beckwith-Wiedemann • Polihidramnios • Onfalocele • <i>Situs</i> mesentérico invertido	Cambios dietarios	Sí
M	7 años	Dolor abdominal difuso (diagnóstico incidental)	Normales	Ecografía: ausencia de VB CPRM: formación quística y poliseptada en la fosa vesicular. Quistes hepáticos simples segmentos V y VIII.	No	• Estenosis hipertrófica del píloro • Hipospadias • Diarrea crónica	Cambios dietarios	Sí
M	7 años	Dolor abdominal difuso (diagnóstico incidental)	ALT N $\gamma$ GT 1,5-2 x-VN	Ecografía: ausencia de VB a pesar de ayuno >4 horas. CPRM: dilatación fusiforme del colédoco (quiste colédoco tipo I).	No	• <i>Pancreas divisum</i>	UDCA	Sí
F	9 años	Dolor abdominal Dispepsia (diagnóstico incidental)	ALT 3 x VN $\gamma$ GT 6 x VN	Ecografía: ausencia de VB a pesar de ayuno >4 horas. Lesión intrahepática quística multiseptada. CPRM: ausencia VB. Lesión quística a nivel del hilio hepático.	No	• Clinodactilia	UDCA	Sí
F	8 años	Dolor abdominal (diagnóstico incidental)	Normales	Ecografía: ausencia de la VB a pesar de ayuno >4 horas. Vías biliares intra- y extrahepáticas normales.	No	No	No	NA
F	Prenatal	Ausencia de VB en ecografías prenatales	Normales	Ecografía: ausencia de VB. Hipoplasia de la vena porta derecha. Vasos umbilicales normales.	No	• Quiste cordón umbilical • Ventriculomegalia	No	No

F: femenino; M: masculino; ALT: alanino-aminotransferasa;  $\gamma$ GT: gama-glutamilttransferasa VN: valor normal; VB: vesícula biliar; UDCA: ácido ursodesoxicólico; VCSI: vena cava superior izquierda; NA: no aplicable; CPRM: colangiopancreatografía por resonancia magnética.

diagnóstico, y tampoco se encuentra libre de complicaciones.<sup>1,7</sup>

Si bien los pacientes suelen ser asintomáticos, pueden hallarse de manera incidental hipertransaminasemia leve o colestasis moderada, como fue el caso en tres de nuestros pacientes. Probablemente, esto se deba a estasis biliar, ya que observamos dilatación del árbol extrahepático en dos pacientes, y la biopsia de un paciente mostró proliferación colangiolar con

cierto grado de inflamación focal.

La AV ha sido descrita como parte de síndromes malformativos como la tetralogía de Fallot, defectos del septo ventricular, atresia duodenal, malrotación intestinal, *pancreas divisum*, agenesia renal, criptorquidia y sindactilia.<sup>14</sup> Ha sido asociada también a síndromes genéticos como la trisomía 18 o el síndrome de Beckwith-Wiedeman.<sup>1</sup> Los hallazgos en nuestra serie de pacientes son compatibles

con lo reportado en la literatura, con solo un paciente con AV como hallazgo aislado, sin otras malformaciones asociadas.

La AV sigue siendo una entidad infrecuente en la población pediátrica y, por tanto, su diagnóstico es un desafío para el pediatra, cirujano o radiólogo a cargo. A pesar de que algunos pacientes permanecen asintomáticos todas sus vidas, la mitad desarrollará síntomas no distintos a los de una patología del árbol biliar. Dadas las particularidades diagnósticas de la AV a través de una ecografía, la mayoría de los pacientes son sometidos a procedimientos invasivos innecesarios durante los cuales se convalida el diagnóstico. Debe recordarse que la ecografía hecha con ayuno suficiente y en manos de un operador hábil parece ser suficiente para diagnosticar la AV. La presencia de asas intestinales interpuestas en la fosa vesicular puede plantear dudas diagnósticas, ya que pueden confundirse con la apariencia de una vesícula biliar distendida. En estos casos, procedimientos más invasivos pueden ser necesarios para validar la sospecha diagnóstica. Si bien la literatura hasta el momento considera que la colangiografía intraoperatoria es el estándar de oro para el diagnóstico de esta entidad, nuestra experiencia demuestra que probablemente no sea así. Ningún autor ha reportado un caso donde la ecografía haya mostrado la ausencia de la vesícula para luego descartar el diagnóstico usando métodos más invasivos. Es decir, todos los casos donde la ecografía mostró la ausencia de la vesícula fueron convalidados (posiblemente de manera innecesaria) mediante otro procedimiento.

Debe tenerse en cuenta que, si bien la AV en sí misma es una condición benigna, la dilatación del colédoco puede volverse sintomática con el tiempo e incluso llevar al desarrollo de litiasis biliares. Algunos pacientes pueden, además, presentar alteraciones de laboratorio que podrían hacer sospechar otras entidades. Por tanto, el

reconocimiento precoz es de vital importancia, ya que el tratamiento quirúrgico no está indicado en la mayoría de los casos. Más importante aún es el hecho de que la mayoría de estos pacientes presentan otras malformaciones asociadas, las cuales suelen ser más graves que la AV y deben ser derivadas a los especialistas indicados. ■

## REFERENCIAS

1. Faure JP, Doucet C, Scepti M, Rigoard P, et al. Abnormalities of the gallbladder, clinical effects. *Surg Radiol Anat.* 2008;30(4):285-90.
2. Mittal A, Singla S, Singal R, Mehta V. Gallbladder agenesis with common bile duct stone: a rare case with a brief review of the literature. *Turk J Gastroenterol.* 2011;22(2):216-8.
3. Stephenson JA, Norwood M, Al-Leswas D, Al-Taani O, et al. Hepatic haemangioma masquerading as the gallbladder in a case of gallbladder agenesis: a case report and literature review. *HPB Surg.* 2010;2010:971609.
4. Joseph JS, Ramesh V, Allaham KK, Ilangovan G, Khan MA. Gallbladder agenesis mimicking chronic cholecystitis in a young woman. *Cureus* 2021;13(9):e18222.
5. Cinalli M, Di Russo S, Panaccio P, Casolino V, et al. A case report on gallbladder agenesis: not a novelty but still a laparoscopic surprise. *Cureus.* 2021;13(12):e20401.
6. Basturk O, Adsay NV. Diseases of the Gallbladder. En Burt A. *MacSween's Pathology of the Liver.* 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2024:644-86.
7. Cabajo Caballero M, Martin del Olmo JC, Blanco Alvarez J, Aienza Sánchez R. Gallbladder and cystic duct absence: an infrequent malformation in laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 1997;11(5):483-4.
8. Ando H. Embryology of the biliary tract. *Dig Surg.* 2010;27(2):87-9.
9. Bani-Hani KE. Agnesis of the gallbladder: difficulties in management. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(5):671-5.
10. Toouli J, Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Arndorfer RC. Sphincter of Oddi motor activity: a comparison between patients with common bile duct stones and controls. *Gastroenterology.* 1982;82(1):111-7.
11. Rajkumar A, Piya A. Gall Bladder Agnesis: A Rare Embryonic Cause of Recurrent Biliary Colic. *Am J Case Rep.* 2017;18:334-8.
12. Kabiri H, Domingo OH, Tzarnas CD. Agnesis of the gallbladder. *Curr Surg.* 2006;63(2):104-6.
13. Malde S. Gallbladder agnesis diagnosed intra-operatively: a case report. *J Med Case Rep.* 2010;4:285.
14. Fiaschetti V, Calabrese G, Viarani S, Bazzocchi G, Simonetti G. Gallbladder agnesis and cystic duct absence in an adult patient diagnosed by magnetic resonance cholangiography: report of a case and review of the literature. *Case Report Med.* 2009;2009:674768.

# Agenesis of the gallbladder: A multicenter case series and review of the bibliography

Guillermo Costaguta<sup>a</sup> , Alejandro Costaguta<sup>b</sup>, Fernando Álvarez<sup>a,c</sup> 

## ABSTRACT

Gallbladder agenesis is a rare condition in pediatrics that is usually asymptomatic and represents a diagnostic challenge for physicians seeing these cases for the first time. Some patients may, however, present with symptoms that mimic other diseases of the bile ducts, and many of them undergo surgery due to such suspicion. Still, a timely diagnosis of gallbladder agenesis allows for medical treatment that is often sufficient to resolve the patient's problem. Although it is a benign condition, patients often present with other associated, more serious malformations and should be actively studied for a timely referral to other specialists.

Here we describe our experience with the diagnosis and treatment of these patients and a brief review of the bibliography. We hope it will be helpful for physicians facing similar cases.

**Keywords:** *gallbladder; congenital anomalies; pediatrics.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10246>.eng

**To cite:** Costaguta G, Costaguta A, Álvarez F. Agenesis of the gallbladder: A multicenter case series and review of the bibliography. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310246.

<sup>a</sup> Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, CHU Mère-enfant Sainte-Justine de Montréal, Montreal, Canada; <sup>b</sup> Department of Hepatology and Liver Transplantation, Sanatorio de Niños de Rosario, Rosario, Argentina; <sup>c</sup> Department of Pediatrics of University of Montreal, Montreal, Canada.

**Correspondence to** Guillermo Costaguta: [gcostaguta5@gmail.com](mailto:gcostaguta5@gmail.com)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 10-21-2023

**Accepted:** 1-31-2024



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

## INTRODUCTION

Gallbladder agenesis (GA) is a rare condition with a reported incidence of 10–65/100 000,<sup>1,2</sup> but it may be higher given its asymptomatic nature. However, patients may present symptoms, such as dyspepsia, pain in the right upper quadrant, or intolerance to fatty foods, as well as other diseases of the bile ducts. It is more frequent in women (3:1) and is usually diagnosed during the third decade of life, frequently during a cholecystectomy.<sup>3,4</sup>

It may be diagnosed with an ultrasound, but fibrous remnants of gallbladder agenesis may be interpreted as scleroatrophy in patients with recurrent cholecystitis. In uncertain cases, an MRI or an endosonography may help with the diagnosis.<sup>5</sup> Although the bibliography about pediatric cases is scarce, GA seems to be associated with other malformations, although there are isolated cases.<sup>6</sup>

It is important for pediatricians to recognize GA because a timely diagnosis allows preventing unnecessary tests and procedures that increase morbidity and mortality.<sup>7</sup> With this in mind, here we describe our experience with the diagnosis and treatment of these patients and a brief review of the bibliography.

## POPULATION AND METHODS

Retrospective review of the medical records of CHU Sainte-Justine and Sanatorio de Niños de Rosario between 2015 and 2023. Patients with a diagnosis of GA were included, regardless of the diagnostic methodology. The results of supplementary tests, associated conditions, treatments, and course were registered. Uncertain diagnoses and bile duct atresia were excluded. Authorization was obtained from the participating sites to review the medical records and publication of results.

## CASE REPORTS

Eight cases of GA were retrieved: 3 boys and 5 girls. The characteristics of patients are shown in *Table 1*. Patients' mean age was 5.7 years ( $\pm$  2.1 years). Five patients were diagnosed during an investigation due to abdominal pain; in 4 of them, it was attributed to GA. Three of these cases improved with dietary changes and 1 with the administration of ursodeoxycholic acid (UDCA). One patient showed increased liver enzymes. Two had GA on the prenatal ultrasound.

Lab tests were abnormal in 3 patients: alanine aminotransferase (ALT) levels were

up to 3 times the normal values and gamma-glutamyltransferase (GGT) levels were up to 6 times the normal values. Bilirubin levels were normal in all patients. The ultrasound was diagnostic in all cases and demonstrated repeatedly and by different operators the absence of the gallbladder despite fasting for more than 6 hours.

A magnetic resonance cholangiopancreatography was done in 4 patients and corroborated the diagnosis. In 2 studies, dilated common bile duct was observed; 2 other studies found intrahepatic cystic lesions not communicating with the bile ducts. These were not compatible with hypoplastic or ectopic gallbladder. None of the patients had intrahepatic bile duct lesions (*Figure 1*).

A liver biopsy was done in 1 patient due to persistent hypertransaminasemia; F1 fibrosis with moderate inflammation and neoductular reaction was observed. This patient received UDCA and their biochemistry panel values returned to normal. No patient underwent surgery.

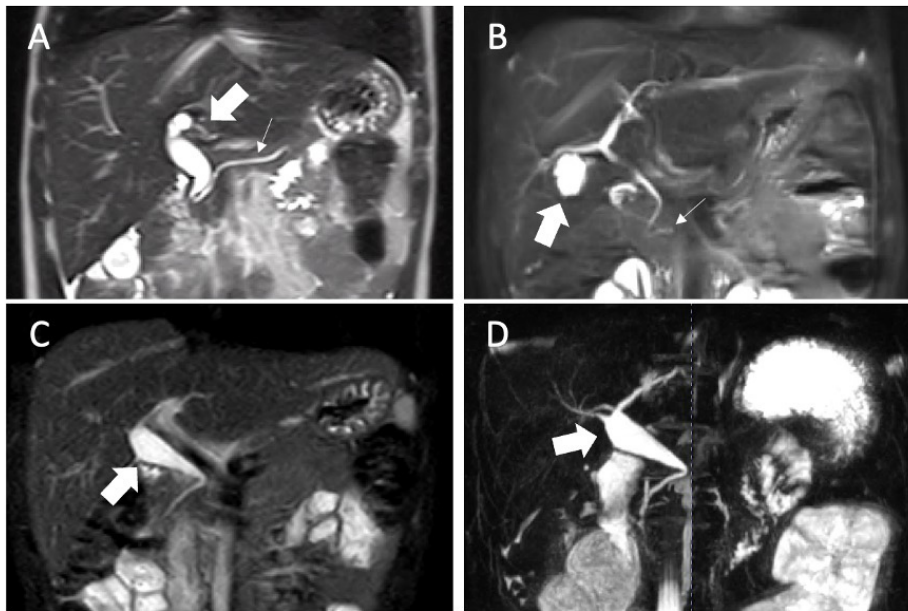
An associated condition was observed in 7 patients. Genetic mutations were found in 3 patients: a chromosome 12 deletion, a chromosome 16 deletion, and Beckwith-Wiedemann syndrome. Cryptorchidism and renal atrophy were observed in 1 patient, and hypospadias in another. Omphalocele with mesenteric *situs inversus* was observed in 1 patient, and *pancreas divisum* in another. A case of persistent left superior vena cava was found. One patient had clinodactyly that required surgical correction. Finally, 1 patient had hypoplasia of the right portal vein, umbilical cord cyst, and ventriculomegaly.

## DISCUSSION

The gallbladder develops during the fourth month of intrauterine life from a protrusion of the primitive gut, which divides into the liver and the primary cystic ducts. The latter are vacuolated and then migrate to their final position in the gallbladder fossa.<sup>8</sup> Failures in these processes result in GA or ectopia.<sup>9</sup>

GA is characterized by the absence of the gallbladder in the presence of normally developed bile ducts, as opposed to bile duct atresia. Its presentation is varied: 35% of patients are diagnosed incidentally; 50% develop symptoms that, paradoxically, mimic those of cholecystitis or choledocholithiasis; and 15% of cases correspond to post mortem findings.<sup>1</sup> The pathophysiology of



**FIGURE 1. Magnetic resonance cholangiopancreatography of several patients**

*Gallbladder agenesis in 4 different patients, with complete absence of the gallbladder and the cystic duct in all cases.*  
 A. Dilated common bile duct and left hepatic duct (thick arrow) with normal Wirsung duct and biliopancreatic duct (thin arrow).  
 B. Non-communicating intrahepatic cystic lesion (thick arrow) with normal common bile duct and biliopancreatic duct (thin arrow).  
 C and D. Dilated proximal common bile duct (thick arrow) with a normal distal common bile duct.

the symptoms is unknown, but it is hypothesized that they are caused by biliary stasis within the common hepatic duct, which is usually dilated as it functions as a bile reservoir. In our series, we found 2 patients with dilated common bile duct and normal biliopancreatic duct. Up to 60% of patients develop cholelithiasis.<sup>9</sup> Another explanation is biliary dyskinesia, similar to that observed in post-cholecystectomy syndrome.<sup>10</sup>

The diagnosis of GA is of great importance because its management is not surgical, but with the administration of antispasmodics or UDCA.<sup>11</sup> Some authors have described the use of a sphincterotomy of Oddi in cases of medical treatment failure and persistent symptoms.<sup>12</sup> Minimally invasive procedures may be helpful, as many patients report resolution of symptoms, probably due to lysis of adhesions and fibrous remnants.<sup>9</sup>

An ultrasound is useful for the assessment of the hepatic and bile ducts, but its sensitivity is 61%. This is not caused by the inability to diagnose GA, but by the erroneous finding of the gallbladder when it is not present. The interposition of the duodenum in the gallbladder fossa, in addition to the expectation of finding the gallbladder in a patient without previous surgeries,

accounts for these cases.<sup>1,5</sup> Unfortunately, this results in symptomatic patients being diagnosed during an unnecessary surgery. Another useful diagnostic methodology is a magnetic resonance, and some authors recommend it after intraoperative suspicion of GA to exclude the presence of an ectopic gallbladder.<sup>4,13</sup> It is worth noting that, although the bibliography considers a cholangiography (intraoperative or by magnetic resonance) as the gold standard procedure, in no case did invasive studies provide information that invalidated ultrasound findings. An endosonography allows the assessment of the bile ducts without the risks of a surgery, but its use as the main diagnostic method is uncommon and it is not free of complications.<sup>1,7</sup>

Although patients are usually asymptomatic, mild hypertransaminasemia or moderate cholestasis may be found incidentally, as was the case in 3 of our patients. This is probably due to biliary stasis, since dilated extrahepatic duct was observed in 2 patients, and the biopsy of 1 patient showed cholangiolar proliferation with some degree of focal inflammation.

GA has been described as part of malformation syndromes, such as tetralogy of Fallot, ventricular septal defects, duodenal atresia, intestinal

TABLE 1. Patients' characteristics

Sex	Age	Reason for consultation or symptom	Lab tests	Imaging tests	Biopsy	Associated conditions	Treatment	Response
M	4 years old	Cholestasis Hypertransaminasemia	ALT 2.5 x NV GGT 6 x NV	Ultrasound: absent GB in spite of fasting > 4 hours. Dilated common bile duct. MRCP: absent GB. Fusiform dilation of the common bile duct and right and left hepatic ducts. Normal intrahepatic bile duct.	• F1 • Moderate inflammation • Ductular reaction	• Chromosome 12q15q2131 mutation • Hydronephrosis • Bilateral renal atrophy • Vesicoureteral reflux • Cryptorchidism • Agenesis of the corpus callosum	UDCA	Yes
F	15 days	Absence of GB in prenatal ultrasounds	Normal	Ultrasound: absent GB in spite of fasting > 4 hours. Normal intra- and extrahepatic bile ducts.	No	• Partial 16p12.2 deletion • Skin hemangiomas • Persistent LSVC draining into the coronary sinus	No	NA
F	5 years old	Diffuse abdominal pain (incidental diagnosis)	Normal	Ultrasound: absent GB in spite of fasting > 4 hours. Normal intra- and extrahepatic bile ducts.	No	• Beckwith-Wiedemann syndrome • Polyhydramnios • Omphalocele • <i>Situs inversus</i>	Dietary changes	Yes
M	7 years old	Diffuse abdominal pain (incidental diagnosis)	Normal	Ultrasound: absent GB. MRCP: polyseptate cyst in gallbladder fossa. Simple liver cysts in segments V and VIII.	No	• Hypertrophic pyloric stenosis • Hypospadias • Chronic diarrhea	Dietary changes	Yes
M	7 years old (incidental diagnosis)	Diffuse abdominal pain	ALT NV GGT 1.5–2 x-NV	Ultrasound: absent GB in spite of fasting > 4 hours. MRCP: fusiform dilation of the common bile duct (common bile duct cyst, type I).	No	• <i>Pancreas divisum</i>	UDCA	Yes
F	9 years old	Abdominal pain Dyspepsia (incidental diagnosis)	ALT 3 x NV GGT 6 x NV	Ultrasound: absent GB in spite of fasting > 4 hours. Multiseptate intrahepatic cystic lesion. MRCP: absent GB. Cystic lesion at the level of the porta hepatis.	No	• Clinodactyly	UDCA	Yes
F	8 years old	Abdominal pain (incidental diagnosis)	Normal	Ultrasound: absent GB in spite of fasting > 4 hours. Normal intra- and extrahepatic bile ducts.	No	No	No	NA
F	Prenatal	Absence of GB in prenatal ultrasounds	Normal	Ultrasound: absent GB. Hypoplasia of the right portal vein. Normal umbilical vessels.	No	• Umbilical cord cyst • Ventriculomegaly	No	No

F: female; M: male; ALT: alanine-aminotransferase; GGT: gamma-glutamyltransferase; NV: normal value; GB: gallbladder; UDCA: ursodeoxycholic acid; LSVC: left superior vena cava; NA: not applicable; MRCP: magnetic resonance cholangiopancreatography.

malrotation, *pancreas divisum*, renal agenesis, cryptorchidism, and syndactyly.<sup>14</sup> It has also been associated with genetic syndromes, such as trisomy 18 or Beckwith-Wiedeman syndrome.<sup>1</sup> The findings from our series of cases are compatible with those reported in the bibliography, with only 1 patient with GA as an isolated finding, with no other associated malformations.

GA remains an uncommon condition in the pediatric population and, therefore, its diagnosis is a challenge for pediatricians, surgeons or radiologists. Although some patients remain

asymptomatic all their lives, half of them will develop symptoms not dissimilar to those of bile duct conditions. Given the diagnostic characteristics of GA via ultrasound, most patients undergo unnecessary invasive procedures during which the diagnosis is corroborated. It is worth recalling that an ultrasound done in adequate fasting conditions and in the hands of a skilled operator seems to be sufficient to diagnose GA. The presence of intestinal loops interposed in the gallbladder fossa may raise diagnostic doubts, as they may be confused with the aspect

of a distended gallbladder. In these cases, more invasive procedures may be necessary to validate the diagnostic suspicion. Although the bibliography so far considers intraoperative cholangiography to be the gold standard for the diagnosis of GA, our experience shows that this is probably not the case. No author has reported a case where ultrasound has shown the absence of the gallbladder and then ruled out the diagnosis using more invasive methods. That is to say, all cases where the ultrasound showed the absence of the gallbladder were validated (possibly unnecessarily) by another procedure.

It should be noted that while GA itself is a benign condition, a dilated common bile duct may become symptomatic over time and even lead to the development of cholelithiasis. Some patients may also present with lab test alterations that may raise suspicion of other conditions. Therefore, an early recognition of GA is of vital importance, since surgical treatment is not indicated in most cases. More importantly, most of these patients have other associated malformations, which are usually more severe than GA and should be referred to the corresponding specialists. ■

## REFERENCES

1. Faure JP, Doucet C, Scepti M, Rigoard P, et al. Abnormalities of the gallbladder, clinical effects. *Surg Radiol Anat.* 2008;30(4):285-90.
2. Mittal A, Singla S, Singal R, Mehta V. Gallbladder agenesis with common bile duct stone: a rare case with a brief review of the literature. *Turk J Gastroenterol.* 2011;22(2):216-8.
3. Stephenson JA, Norwood M, Al-Leswas D, Al-Taan O, et al. Hepatic haemangioma masquerading as the gallbladder in a case of gallbladder agenesis: a case report and literature review. *HPB Surg.* 2010;2010:971609.
4. Joseph JS, Ramesh V, Allaham KK, Ilangovan G, Khan MA. Gallbladder agenesis mimicking chronic cholecystitis in a young woman. *Cureus* 2021;13(9):e18222.
5. Cinalli M, Di Russo S, Panaccio P, Casolino V, et al. A case report on gallbladder agenesis: not a novelty but still a laparoscopic surprise. *Cureus.* 2021;13(12):e20401.
6. Basturk O, Adsay NV. Diseases of the Gallbladder. In Burt A. MacSween's Pathology of the Liver. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2024:644-86.
7. Cabajo Caballero M, Martin del Olmo JC, Blanco Alvarez J, Aienza Sánchez R. Gallbladder and cystic duct absence: an infrequent malformation in laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 1997;11(5):483-4.
8. Ando H. Embryology of the biliary tract. *Dig Surg.* 2010;27(2):87-9.
9. Bani-Hani KE. Agenesis of the gallbladder: difficulties in management. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(5):671-5.
10. Toouli J, Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Arndorfer RC. Sphincter of Oddi motor activity: a comparison between patients with common bile duct stones and controls. *Gastroenterology.* 1982;82(1):111-7.
11. Rajkumar A, Piya A. Gall Bladder Agenesis: A Rare Embryonic Cause of Recurrent Biliary Colic. *Am J Case Rep.* 2017;18:334-8.
12. Kabiri H, Domingo OH, Tzarnas CD. Agenesis of the gallbladder. *Curr Surg.* 2006;63(2):104-6.
13. Malde S. Gallbladder agenesis diagnosed intra-operatively: a case report. *J Med Case Rep.* 2010;4:285.
14. Fiaschetti V, Calabrese G, Viarani S, Bazzocchi G, Simonetti G. Gallbladder agenesis and cystic duct absence in an adult patient diagnosed by magnetic resonance cholangiography: report of a case and review of the literature. *Case Report Med.* 2009;2009:674768.



## Fenómeno de Raynaud en el pezón durante la lactancia: serie de casos

Alfredo Eymann<sup>a</sup>, Julieta Pontoriero Daroni<sup>a</sup>, Mabel Brinci<sup>b</sup>, Soledad Cámara<sup>c</sup>

### RESUMEN

El fenómeno de Raynaud consiste en la contracción excesiva de los vasos sanguíneos en respuesta a diversos estímulos y, si bien suele comprometer las extremidades, existen otras localizaciones menos frecuentemente afectadas. Este trabajo se enfoca en describir las características de una serie de mujeres con fenómeno de Raynaud en el pezón.

Mediante revisión de historias clínicas y comunicación directa con las pacientes, se recopilaron y analizaron los datos de 12 mujeres con Raynaud del pezón entre 2016 y 2023. Se evaluaron variables como edad, síntomas, desencadenantes, tratamientos y duración de los síntomas.

En esta serie de casos, el fenómeno de Raynaud del pezón en mujeres lactantes se manifestó con mayor frecuencia en primigestas alrededor del décimo día posparto; el dolor fue intenso, en la mayoría mejoró con tratamientos locales y/o farmacológicos, y no limitó la duración de la lactancia materna.

**Palabras clave:** enfermedad de Raynaud; vasoconstricción; lactancia; pezones; dolor.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10280>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10280.eng>

**Cómo citar:** Eymann A, Pontoriero Daroni J, Brinci M, Cámara S. Fenómeno de Raynaud en el pezón durante la lactancia: serie de casos. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310280.

<sup>a</sup> Servicio de Clínica Pediátrica; <sup>b</sup> Servicio de Neonatología; <sup>c</sup> Servicio de Clínica Médica Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Alfredo Eymann:** [alfredo.eymann@hospitalitaliano.org.ar](mailto:alfredo.eymann@hospitalitaliano.org.ar)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 14-11-2023

**Aceptado:** 2-2-2024



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

## INTRODUCCIÓN

El fenómeno de Raynaud, descrito por Maurice Raynaud en 1862, consiste en la contracción excesiva de los vasos sanguíneos en respuesta a distintos estímulos.<sup>1</sup> Afecta predominantemente a mujeres y su prevalencia en este sexo en edad fértil alcanza el 20 %.<sup>2-4</sup> El diagnóstico se basa en la historia clínica y el examen físico, y si bien suele presentarse en las extremidades de los miembros, también puede afectar a otras áreas vascularizadas distales como la nariz, pabellones auriculares, pezón, etcétera.<sup>5</sup>

El vasoespasmo del pezón, descrito en la década de 1970 por Gunther, no se vinculó al fenómeno de Raynaud hasta 1992.<sup>6,7</sup> Los síntomas incluyen cambios en el color de los pezones, seguidos de sensación de entumecimiento o dolor, desencadenados por el frío, el estrés emocional o la estimulación local. Además, existe una posible relación con fármacos como el labetalol y con el antecedente de cirugías de mama.<sup>8,9</sup>

En Argentina, la prevalencia de lactancia materna es del 88 % a los 6 meses del nacimiento.<sup>10</sup> El dolor en los pezones es una de las principales causas por las cuales las mujeres discontinúan la lactancia en el primer mes.<sup>11</sup> Si bien se deben descartar problemas con la técnica de amamantamiento, infecciones o lesiones de la piel, también se debe considerar el fenómeno de Raynaud del pezón en estas mujeres.

No hemos encontrado estudios publicados de esta condición en nuestro país, por lo que nos proponemos describir las características clínicas y las estrategias terapéuticas de una serie de pacientes con fenómeno de Raynaud en el pezón.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un diseño de cohorte retrospectiva de casos con fenómeno de Raynaud del pezón atendidos entre 2016 y 2023 en un hospital universitario de la comunidad. Se analizaron las historias clínicas electrónicas y se completó la información a través de la comunicación directa con las pacientes.

Se definió como fenómeno de Raynaud del pezón la aparición de dolor intenso y cambio de coloración blanquecino transitorio del pezón en mujeres durante el período de lactancia.

Se analizaron las siguientes variables: edad, etnia, número de gesta, tiempo en aparecer el dolor posparto, dolor durante y/o después del amamantamiento, desencadenamiento por frío, pezón blanquecino, antecedentes

del fenómeno de Raynaud, antecedentes de enfermedad tiroidea, evaluación por puericultoras, uso de tratamientos locales, antiinflamatorios reglados y nifedipina; tratamiento percibido más efectivo, duración del tratamiento farmacológico, efectos adversos, duración del fenómeno de Raynaud, persistencia de Raynaud luego de suspender la lactancia, duración de la lactancia, motivación percibida para la lactancia (1 – mínima motivación– a 5 –máxima motivación–), percepción de disminución del tiempo de lactancia, malestares transitorios hasta los 3 meses posteriores de suspender la lactancia, desarrollo posterior de enfermedad reumática, intensidad del dolor (1 –mínimo dolor– a 10 – máximo dolor–), tiempo de seguimiento clínico.

Las variables categóricas se expresaron en números absolutos y relativos; y las variables continuas, en mediana e intervalo intercuartílico.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación de nuestra institución (PRIISA número 10594) y todas las pacientes dieron su consentimiento para participar del estudio.

## RESULTADOS

Se analizaron 12 mujeres con fenómeno de Raynaud del pezón durante el período posparto. La última paciente de la serie se incorporó al estudio en el año 2022. La mediana de edad de las pacientes fue de 33 años; todas eran de etnia caucásica, primigestas y manifestaban alta motivación para la lactancia materna, solo 1 paciente percibió que el fenómeno de Raynaud resultó una limitante para amamantar. El tiempo promedio de lactancia fue de 13,5 meses; el seguimiento clínico de las pacientes, de 30,5 meses y el resto de las características clínicas se describen en la *Tabla 1*.

En cuanto a las características del fenómeno de Raynaud, la mediana de aparición fue de 10 días después del parto, y en todos los casos el dolor se acompañó de palidez del pezón (*Figura 1*). El dolor experimentado fue descrito como intenso, con una mediana de 8 puntos en la escala numérica del dolor. En casi todas las mujeres, el dolor apareció tanto durante como fuera de los momentos de amamantamiento, y en la mayoría de los casos (83,3 %) el frío se identificó como el principal desencadenante.

En relación con el tratamiento, todas las mujeres realizaron tratamiento con medidas locales. Si bien muchas pacientes respondieron favorablemente, otras requirieron analgésicos

**TABLA 1. Características de las mujeres con fenómeno de Raynaud del pezón**

n = 12	
Edad en años, mediana (RIC)	33 (30,5-35,5)
Primigesta	12
Historia de Raynaud	1
Historia de enfermedad tiroidea	2
No desarrollo de enfermedad reumática	12
Evaluación por puericultoras	10
Máxima motivación para la lactancia, mediana (RIC)	5 (5-5)
Percepción de disminución de la lactancia	1
Duración de la lactancia en meses, mediana (RIC)	13,5 (9,5-25,5)
Seguimiento clínico en meses, mediana (RIC)	30,5 (9-42,5)

n: número; RIC: intervalo intercuartílico.

reglados y/o nifedipina. De todas las pacientes estudiadas, 5 (41,7 %) necesitaron nifedipina, y solo 2 de ellas reportaron efectos secundarios. En uno de los casos, la paciente experimentó cefalea leve limitada al primer día del tratamiento, mientras que en el otro caso se observó sensación de mareo con dosis de 30 mg y toleró adecuadamente una dosis menor. En promedio, las pacientes necesitaron tratamiento con nifedipina durante un período de 5 meses.

Luego del destete, solo 2 mujeres continuaron con síntomas de menor intensidad, una de ellas incluso hasta un embarazo ulterior. Un tercio de las pacientes continuaban amamantando al momento de la recolección de datos. Por otro lado, ninguna desarrolló síntomas de enfermedad reumática. Solo una de las pacientes refirió disminución de la sensibilidad en las mamas de forma transitoria. Las características del fenómeno de Raynaud del pezón y su evolución se describen en la *Tabla 2*.

## DISCUSIÓN

En este estudio, encontramos que todas las mujeres que experimentaron el fenómeno de Raynaud del pezón eran primigestas. Los síntomas referidos fueron dolor y palidez en el pezón. El dolor no se limitó al momento de la lactancia, sino que también fue referido en otras situaciones, sobre todo ante estímulos externos como el frío. La mayoría de las mujeres fueron asistidas por especialistas en puericultura al comienzo de los síntomas, para resolver cualquier dificultad que surgiera en la técnica.

Si bien la mayoría de las pacientes experimentaron dolor intenso, solo una de ellas percibió que esto limitó su capacidad para amamantar. Este resultado puede estar relacionado con la alta motivación para la lactancia materna referida. Aunque no se conoce la causa por la cual esta condición es más frecuente en mujeres primíparas, está descrita la reaparición de los síntomas en el

**FIGURA 1. Espasmo secundario a fenómeno de Raynaud del pezón**

**TABLA 2. Características clínicas del fenómeno de Raynaud del pezón**

n = 12

Aparición del dolor en el pezón en días posparto, mediana (RIC)	10 (6,5-17)	
Escala de dolor, mediana (RIC)	8 (7-8,5)	
Dolor en el pezón durante el amamantamiento	10	
Dolor en el pezón fuera del amamantamiento	12	
Desencadenado por frío	10	
Pezón blanquecino	12	
Uso de tratamientos locales	12	
Uso de AINE reglado	3	
Uso de nifedipina	5 (41,7)	
Duración del tratamiento con nifedipina en meses, mediana (RIC)	5 (3-5)	
Tratamiento más efectivo percibido	Clima templado	5
	Disminuir lactancia	2
	Nifedipina	3
	Ejercicio físico	1
Duración del fenómeno de Raynaud en meses mediana (RIC)	4 (3-10,5)	
Persistencia de Raynaud luego de dejar la lactancia	2	

n: número; RIC: intervalo intercuartílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

segundo embarazo, como sucedió con una de las pacientes.<sup>12</sup>

El fenómeno de Raynaud ha sido asociado a patologías reumáticas o endocrinológicas, aunque también puede ser un fenómeno primario.<sup>13</sup> De las pacientes estudiadas, solo 2 padecían hipotiroidismo, y una de ellas fenómeno de Raynaud, y tan solo 2 mujeres, ambas sin antecedentes, persistieron con síntomas de vasoespasmo una vez finalizada la lactancia.

Aunque la causa exacta del fenómeno de Raynaud del pezón no está dilucidada, se presume que está relacionada una respuesta vasomotora exagerada, asociada a niveles elevados de estrógenos y al estrés vinculado a la lactancia. El estrógeno aumenta la expresión de receptores adrenérgicos en los vasos, lo que provoca vasoconstricción de las arteriolas cutáneas ante diversos estímulos. Esto explica que el frío fuera el principal factor precipitante de los síntomas. Por otro lado, aunque no fue evaluado en nuestro estudio, también se ha relacionado el estrés emocional como desencadenante.<sup>14</sup>

El tratamiento incluye métodos no farmacológicos –basados en prevenir la exposición al frío y la evitación de sustancias vasoconstrictoras como la nicotina o la cafeína– y farmacológicos. En nuestro trabajo, todas las pacientes utilizaron estas medidas, practicaron la lactancia en lugares cálidos, utilizaron aislamiento térmico o aplicaron compresas tibias en las mamas; la mayoría obtuvo una respuesta

favorable. Una de las pacientes refirió que el tratamiento más efectivo fue el ejercicio físico. Otras intervenciones como la suplementación con calcio, magnesio o vitamina B6, y el uso local de aceite de romero o de pescado no han sido reportadas para su uso en el pezón.<sup>13</sup>

Al menos la mitad de las pacientes requirió tratamiento farmacológico. Si bien algunas mujeres respondieron a analgésicos no esteroideos, 5 debieron recibir fármacos vasodilatadores. La nifedipina fue el fármaco de elección, debido a su eficacia y perfil de seguridad durante la lactancia. Todas refirieron mejoría de los síntomas con este tratamiento y una tolerancia aceptable. Estos hallazgos son compatibles con lo encontrado en otros estudios.<sup>15</sup>

Las principales limitaciones de este estudio son la recuperación de información de historias clínicas electrónicas y su realización en un solo centro. Sin embargo, aporta información necesaria para comprender esta entidad y remarca la importancia del abordaje multidisciplinario del dolor del pezón, con el apoyo de especialistas en puericultura.

## CONCLUSIÓN

En este estudio, hemos observado que el fenómeno de Raynaud del pezón en mujeres lactantes se manifestó con mayor frecuencia en primigestas alrededor del décimo día posparto. El dolor fue intenso; la mayoría mejoró con tratamientos locales y/o farmacológicos, y no limitó la duración de la lactancia materna. ■

## REFERENCIAS

1. Devgire V, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80(11):658-64.
2. Tannahill TF. Raynaud's Disease, or Local Asphyxia and Symmetrical Gangrene of the Extremities. *Glasgow Med J*. 1888;30(6):425-9.
3. Silman A, Holligan S, Brennan P, Maddison P. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. *BMJ*. 1990;301(6752):590-2.
4. Olsen N, Nielsen SL. Prevalence of primary Raynaud phenomena in young females. *Scand J Clin Lab Invest*. 1978;38(8):761-4.
5. Quental C, Brito DB, Sobral J, Macedo AM. Raynaud Phenomenon of the Nipple: A Clinical Case Report. *J Family Reprod Health*. 2023;17(2):113-5.
6. Gunter M. Infant feeding. London: Methuen, 1970.
7. Coates M. Nipple pain related to vasospasm in the nipple? *J Hum lact*. 1992;8(3):153.
8. Avila-Vega J, Urrea-Mendoza E, Lee C. Raynaud's phenomenon of the nipple as a side-effect of labetalol: Case report and literature review. *Case Rep Womens Health*. 2019;23:e00135.
9. Watad A, Rosenberg V, Tiosano S, Cohen Tervaert JW, et al. Silicone breast implants and the risk of autoimmune/rheumatic disorders: a real-world analysis. *Int J Epidemiol*. 2018;47(6):1846-54.
10. Argentina. Ministerio de Salud. Dirección Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia. Situación de la Lactancia Materna en la Argentina: informe 2018. [Consulta: 18 de julio de 2023]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000001281cnt-situacion-lactancia-materna-2018.pdf>
11. Li R, Fein SB, Chen J, Grummer-Strawn LM. Why mothers stop breastfeeding: mothers' self-reported reasons for stopping during the first year. *Pediatrics*. 2008;122 Suppl 2:S69-76.
12. Anderson JE, Held N, Wright K. Raynaud's phenomenon of the nipple: a treatable cause of painful breastfeeding. *Pediatrics*. 2004;113(4):e360-4.
13. Lawlor-Smith L, Lawlor-Smith C. Vasospasm of the nipple—a manifestation of Raynaud's phenomenon: case reports. *BMJ*. 1997;314(7081):644-5.
14. Eid AH, Maiti K, Mitra S, Chotani MA, et al. Estrogen increases smooth muscle expression of alpha2C-adrenoceptors and cold-induced constriction of cutaneous arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(3):H1955-61.
15. Barrett ME, Heller MM, Stone HF, Murase JE. Raynaud phenomenon of the nipple in breastfeeding mothers: an underdiagnosed cause of nipple pain. *JAMA Dermatol*. 2013;149(3):300-6.



# Raynaud's phenomenon of the nipple during breastfeeding: A case series

Alfredo Eymann<sup>a</sup> , Julieta Pontoriero Daroni<sup>a</sup> , Mabel Brinci<sup>b</sup>, Soledad Cámara<sup>c</sup> 

## ABSTRACT

Raynaud's phenomenon consists of excessive contraction of the blood vessels in response to various stimuli; although it usually affects the extremities, other locations are less frequently involved. This study focused on describing the characteristics of a series of women with Raynaud's phenomenon of the nipple. Through medical record review and direct communication with patients, data from 12 women diagnosed with Raynaud's phenomenon of the nipple between 2016 and 2023 were collected and analyzed. The following variables were assessed: age, symptoms, triggering factors, treatment, and duration of symptoms. In this case series, Raynaud's phenomenon of the nipple in breastfeeding women was more common among primiparous women around 10 days after delivery; pain was severe and, in most cases, improved with local and/or drug treatment, and did not limit the duration of breastfeeding.

**Keywords:** Raynaud's disease; vasoconstriction; breastfeeding; nipples; pain.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10280>.eng

**To cite:** Eymann A, Pontoriero Daroni J, Brinci M, Cámara S. Raynaud's phenomenon of the nipple during breastfeeding: A case series. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310280.

<sup>a</sup> Department of Clinical Pediatrics; <sup>b</sup> Department of Neonatology; <sup>c</sup> Department of General Medicine Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

**Correspondence to Alfredo Eymann:** [alfredo.eymann@hospitalitaliano.org.ar](mailto:alfredo.eymann@hospitalitaliano.org.ar)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 11-14-2023

**Accepted:** 2-2-2024



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

## INTRODUCTION

Raynaud's phenomenon was described by Maurice Raynaud in 1862; it consists of excessive contraction of blood vessels in response to various stimuli.<sup>1</sup> It predominantly affects women; its prevalence among women of child-bearing age is up to 20%.<sup>2-4</sup> Its diagnosis is based on clinical history and physical examination, and although it usually occurs in the extremities, it may also affect other distal vascularized areas, such as the nose, pinnae, nipples, etc.<sup>5</sup>

Nipple vasospasm, described in the 1970s by Gunther, was not linked to Raynaud's phenomenon until 1992.<sup>6,7</sup> Symptoms include changes in nipple color, followed by numbness or pain, triggered by cold, emotional stress, or local stimulation. In addition, there is a possible relationship with drugs (e.g., labetalol) and a history of breast surgery.<sup>8,9</sup>

In Argentina, the prevalence of breastfeeding is 88% at 6 months old.<sup>10</sup> Nipple soreness is one of the main reasons why women discontinue breastfeeding in the first month.<sup>11</sup> While problems with the breastfeeding technique, infections, or skin lesions should be ruled out, Raynaud's phenomenon of the nipple should also be considered in these women.

We did not find publications of studies about this condition in our country, so we set out to describe the clinical characteristics and therapeutic strategies of a series of patients with Raynaud's phenomenon of the nipple.

## POPULATION AND METHODS

This study had a retrospective cohort design in patients with Raynaud's phenomenon of the nipple seen between 2016 and 2023 at a community teaching hospital. Electronic medical records were reviewed and the information was completed via direct communication with patients.

Raynaud's phenomenon of the nipple was defined as the onset of severe pain and transient whitish discoloration of the nipple in women during breastfeeding.

The following variables were analyzed: age; ethnicity; gravidity; time to onset of postpartum pain; pain during and/or after breastfeeding; cold as triggering factor; white nipple; history of Raynaud's phenomenon; history of thyroid disease; assessment by childcare specialist; use of local treatment, regulated non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and nifedipine; treatment perceived as most effective; duration of drug treatment; adverse effects; duration of

Raynaud's phenomenon; persistent Raynaud's after breastfeeding discontinuation; duration of breastfeeding; perceived motivation for breastfeeding (1: minimum motivation to 5: maximum motivation); perceived reduction in breastfeeding duration; transient discomfort up to 3 months after breastfeeding discontinuation; subsequent development of rheumatic disease; pain severity (1: minimum severity to 10: maximum severity); clinical follow-up duration.

Categorical variables were described as absolute and relative numbers, while continuous variables, as median and interquartile range.

The study was approved by the Ethics Committee for Research Protocols of our site (PRIISA [Platform for Electronical Registration of Health Research in Buenos Aires] file number 10594) and all patients gave their consent for study participation.

## RESULTS

A total of 12 women with Raynaud's phenomenon of the nipple in the postpartum period were analyzed. The last patient in the series was included in the study in 2022. Patients' median age was 33 years; all were Caucasian, primiparous, and showed a high motivation for breastfeeding; only 1 patient perceived that Raynaud's phenomenon was a limiting factor for breastfeeding. The average breastfeeding duration was 13.5 months; the average clinical follow-up of patients was 30.5 months; the other clinical characteristics are described in *Table 1*.

Regarding the characteristics of Raynaud's phenomenon, the median onset occurred 10 days after delivery and, in all cases, pain was accompanied by nipple pallor (*Figure 1*). Pain was described as severe, with a median of 8 points in the numeric pain rating scale. In almost all women, pain occurred both between breastfeeds and during breastfeeding, and, in most cases (83.3%), cold was identified as the main triggering factor.

All women received local treatment. Although most patients had a favorable response to treatment, others required regulated painkillers and/or nifedipine. Of all study patients, 5 (41.7%) required nifedipine, and only 2 reported side effects. One patient experienced mild headache limited to the first day of treatment, while another had dizziness with a 30 mg dose and tolerated a lower dose adequately. In average, patients required treatment with nifedipine for 5 months.

**TABLE 1. Characteristics of women with Raynaud's phenomenon of the nipple**

n = 12	
Age in years, median (IQR)	33 (30.5–35.5)
Primiparous women	12
History of Raynaud's phenomenon	1
History of thyroid disease	2
No rheumatic disease	12
Assessment by childcare specialists	10
Maximum motivation for breastfeeding, median (IQR)	5 (5-5)
Perceived reduction in breastfeeding	1
Duration of breastfeeding in months, median (IQR)	13.5 (9.5-25.5)
Clinical follow-up in months, median (IQR)	30.5 (9-42.5)

n: number; IQR: interquartile range.

After breastfeeding discontinuation, only 2 women continued with less severe symptoms; 1 of them even until a subsequent pregnancy. One third of patients were still breastfeeding at the time of data collection. None developed rheumatic disease. Only 1 patient referred a transient reduction in breast sensitivity. The characteristics of Raynaud's phenomenon of the nipple and its course are described in *Table 2*.

## DISCUSSION

This study found that all women who experienced Raynaud's phenomenon of the nipple were primiparous. Reported symptoms were nipple pain and pallor. Pain was not limited to breastfeeding, but was also reported in other situations, especially in response to external stimuli, such as cold. Most women were assisted by childcare specialists at the onset of symptoms to resolve any difficulties encountered in the breastfeeding technique.

Although most patients experienced severe pain, only 1 perceived that this limited her ability to breastfeed. This result may be related to the high motivation for breastfeeding reported in this study. Although it is not known why this condition is more frequent among primiparous women, a reoccurrence of symptoms in the second pregnancy has been described, as observed in 1 of our patients.<sup>12</sup>

Raynaud's phenomenon has been associated with rheumatic or endocrine disease, although it may also be a primary phenomenon.<sup>13</sup> In our study, only 2 patients had hypothyroidism, 1 of whom had Raynaud's phenomenon, and only 2 women, both with no history of this condition, had persistent symptoms of vasospasm once breastfeeding was discontinued.

Although the exact cause of Raynaud's phenomenon of the nipple has not been elucidated, it is assumed to be related to an exaggerated vasomotor response associated with elevated

**FIGURE 1. Spasm secondary to Raynaud's phenomenon of the nipple**

**TABLE 2. Clinical characteristics of Raynaud's phenomenon of the nipple**

n = 12		
Onset of nipple pain in days after delivery, median (IQR)	10 (6.5-17)	
Pain scale, median (IQR)	8 (7-8.5)	
Nipple pain during breastfeeding	10	
Nipple pain between breastfeeds	12	
Triggered by cold	10	
The nipple turned white	12	
Use of local treatment	12	
Use of regulated NSAIDs	3	
Use of nifedipine	5 (41.7)	
Duration of treatment with nifedipine in months, median (IQR)	5 (3-5)	
Treatment perceived as most effective	Warm environment	5
	Reduced breastfeeding	2
	Nifedipine	3
	Physical activity	1
Duration of Raynaud's phenomenon in months, median (IQR)	4 (3-10.5)	
Persistent Raynaud's phenomenon after breastfeeding discontinuation	2	

n: number; IQR: interquartile range; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs.

estrogen levels and the stress associated with breastfeeding. Estrogen increases the expression of adrenergic receptors in the vessels, which causes vasoconstriction of cutaneous arterioles in response to various stimuli. This explains why cold was the main triggering factor of symptoms. In addition, although it was not assessed in our study, emotional stress has also been considered a trigger.<sup>14</sup>

Treatment includes non-pharmacological methods—based on preventing exposure to cold and avoiding vasoconstrictor substances, such as nicotine or caffeine—and pharmacological methods. In our study, all patients implemented these strategies: they practiced breastfeeding in warm places, used thermal insulation, or applied warm compresses to the breasts; most showed a favorable response. One patient reported that the most effective treatment was physical activity. There are no reports of the use of other interventions, such as supplementation with calcium, magnesium, or vitamin B6, or topical application of rosemary or fish oil in the nipples.<sup>13</sup>

At least half of the patients required drug treatment. While some women responded to NSAIDs, 5 required vasodilators. Nifedipine was the drug of choice given its effectiveness and safety profile during breastfeeding. All of them reported symptom improvement with nifedipine and acceptable tolerance. These findings are compatible with those reported in other studies.<sup>15</sup>

The main limitations of this study are that data were retrieved from electronic medical records and the fact that it was conducted in

a single site. However, this study provides necessary information to understand Raynaud's phenomenon and highlights the importance of a multidisciplinary approach to nipple pain, with the support of childcare specialists.

## CONCLUSION

In this study, we observed that Raynaud's phenomenon of the nipple in breastfeeding women was more common among primiparous women around 10 days after delivery. Pain was severe; most cases improved with local and/or drug treatment; and the condition did not limit the duration of breastfeeding. ■

## REFERENCES

1. Devgire V, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80(11):658-64.
2. Tannahill TF. Raynaud's Disease, or Local Asphyxia and Symmetrical Gangrene of the Extremities. *Glasgow Med J*. 1888;30(6):425-9.
3. Silman A, Holligan S, Brennan P, Maddison P. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. *BMJ*. 1990;301(6752):590-2.
4. Olsen N, Nielsen SL. Prevalence of primary Raynaud phenomena in young females. *Scand J Clin Lab Invest*. 1978;38(8):761-4.
5. Quental C, Brito DB, Sobral J, Macedo AM. Raynaud Phenomenon of the Nipple: A Clinical Case Report. *J Family Reprod Health*. 2023;17(2):113-5.
6. Gunter M. Infant feeding. London: Methuen, 1970.
7. Coates M. Nipple pain related to vasospasm in the nipple? *J Hum lact*. 1992;8(3):153.
8. Avila-Vega J, Urrea-Mendoza E, Lee C. Raynaud's phenomenon of the nipple as a side-effect of labetalol: Case report and literature review. *Case Rep Womens Health*. 2019;23:e00135.

9. Watad A, Rosenberg V, Tiosano S, Cohen Tervaert JW, et al. Silicone breast implants and the risk of autoimmune/ rheumatic disorders: a real-world analysis. *Int J Epidemiol*. 2018;47(6):1846-54.
10. Argentina. Ministerio de Salud. Dirección Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia. Situación de la Lactancia Materna en la Argentina: informe 2018. [Accessed on: July 18<sup>th</sup>, 2023]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000001281cnt-situacion-lactancia-materna-2018.pdf>
11. Li R, Fein SB, Chen J, Grummer-Strawn LM. Why mothers stop breastfeeding: mothers' self-reported reasons for stopping during the first year. *Pediatrics*. 2008;122 Suppl 2:S69-76.
12. Anderson JE, Held N, Wright K. Raynaud's phenomenon of the nipple: a treatable cause of painful breastfeeding. *Pediatrics*. 2004;113(4):e360-4.
13. Lawlor-Smith L, Lawlor-Smith C. Vasospasm of the nipple—a manifestation of Raynaud's phenomenon: case reports. *BMJ*. 1997;314(7081):644-5.
14. Eid AH, Maiti K, Mitra S, Chotani MA, et al. Estrogen increases smooth muscle expression of alpha2C-adrenoceptors and cold-induced constriction of cutaneous arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(3):H1955-61.
15. Barrett ME, Heller MM, Stone HF, Murase JE. Raynaud phenomenon of the nipple in breastfeeding mothers: an underdiagnosed cause of nipple pain. *JAMA Dermatol*. 2013;149(3):300-6.



# Caracterización de pacientes con enfermedades asociadas a inmunosupresión con infecciones por *Cryptosporidium* spp. atendidos en un hospital pediátrico referencial de Argentina, 2018-2023

Miguel Dumas Marucci<sup>a</sup>, Sebastián Genero<sup>b</sup> , Juan I. Degiuseppe<sup>c</sup> , Magali Pérez Garófalo<sup>d</sup> , Juliana Perazzo<sup>d</sup>

## RESUMEN

*Cryptosporidium* spp. es un protozooario productor de diarrea. Los pacientes inmunocomprometidos pueden desarrollar formas clínicas graves y persistentes.

Se describen las características de pacientes con enfermedad de base asociada a inmunosupresión (EAI) con infección por *Cryptosporidium* spp. (IC) atendidos en un hospital pediátrico referencial de Argentina entre los años 2018 y 2023. Se analizaron datos demográficos, EAI, características de la diarrea y coinfecciones. Se incluyeron 30 pacientes con EAI e IC. La mayoría registró trasplante de órgano sólido, neoplasia hematológica e inmunodeficiencia primaria. Dieciocho presentaron diarrea persistente al momento del diagnóstico. Seis pacientes registraron coinfecciones.

Se debe considerar la criptosporidiosis en el diagnóstico diferencial de enfermedad diarreica aguda o persistente en niños con distintos tipos de EAI, como el trasplante de órgano sólido, neoplasias hematológicas e inmunodeficiencias primarias.

**Palabras clave:** *Cryptosporidium*; trasplante de órganos; diarrea; huésped inmunocomprometido; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10271>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10271.eng>

**Cómo citar:** Dumas Marucci M, Genero S, Degiuseppe JI, Pérez Garófalo M, Perazzo J. Caracterización de pacientes con enfermedades asociadas a inmunosupresión con infecciones por *Cryptosporidium* spp. atendidos en un hospital pediátrico referencial de Argentina, 2018-2023. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310271.

<sup>a</sup> Residencia en Microbiología Clínica, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (INEI-ANLIS) Dr. Carlos G. Malbrán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>b</sup> Dirección de Epidemiología de la Provincia del Chaco, Resistencia, Argentina; <sup>c</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (INEI-ANLIS) Dr. Carlos G. Malbrán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>d</sup> Laboratorio de Parasitología, Área Laboratorio Central, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Miguel Dumas Marucci:** [miguel-dumas@hotmail.com](mailto:miguel-dumas@hotmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 8-11-2023

**Aceptado:** 22-2-2024



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

## INTRODUCCIÓN

*Cryptosporidium* spp. es un protozooario entérico que causa principalmente enfermedad diarreica y se transmite a través de la vía fecal-oral.<sup>1</sup> Si bien los adultos sanos generalmente experimentan un cuadro leve y autolimitado que dura menos de 14 días, los niños y las personas con alteraciones del sistema inmunológico pueden desarrollar formas clínicas más graves y persistentes.<sup>2</sup>

La prevalencia en pacientes pediátricos sintomáticos varía en un amplio rango (del 1,7 % al 35,0 %);<sup>2</sup> es relativamente más alta en países en desarrollo.<sup>3</sup> En los últimos años, se observó un aumento en los reportes de diarrea por IC en niños con EAI, tanto secundarias a infección por VIH como a otras causas.<sup>4,5</sup> Sin embargo, en Argentina existen pocos estudios que describen esta problemática.<sup>6,7</sup> Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue describir las características de niños con EAI con IC atendidos en un hospital pediátrico referencial en la Ciudad de Buenos Aires, entre los años 2018 y 2023.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Reporte de series de casos de niños con EAI con IC diagnosticados durante el período 1 de enero de 2018 al 30 de abril de 2023 en el Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Este establecimiento es un centro pediátrico de referencia a nivel nacional, de alta complejidad y acceso gratuito, ubicado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Además de la atención clínica general ambulatoria y de internación clínica, cuenta con áreas destinadas a neonatología, trasplantes y a la atención integral del paciente oncohematológico.

Se definió como IC a todo paciente con detección de ooquistes del parásito en coproparasitológicos conservados en solución de acetato de sodio-ácido acético-formalina, con posterior concentración por técnica de Ritchie y sedimentación espontánea. La técnica de tinción empleada fue auramina/rodamina con observación por microscopía de fluorescencia en 200X y confirmación de los resultados positivos por tinción de Ziehl-Neelsen.<sup>8</sup>

De aquellos pacientes que presentaron IC, se revisaron las historias clínicas electrónicas. Como datos, se extrajeron sexo y edad, enfermedad de base, tipo de atención médica, días de internación y duración de los episodios de diarrea, clasificados en agudas (hasta 14 días

de evolución) o persistentes (mayor a 14 días de evolución). Asimismo, se analizaron coinfecciones con otros agentes productores de diarrea de origen bacteriano, viral y parasitario mediante técnicas de cultivo y/o inmunocromatográficas a partir de muestras de materia fecal frescas.

Las variables cuantitativas se describieron a través de mediana y rango intercuartílico (p25-p75). Las variables cualitativas se resumieron mediante recuentos absolutos y fracciones. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante la herramienta EPI INFO versión 7.2.5.0 y los gráficos se confeccionaron utilizando MS Office Excel 2013.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética y de Docencia e Investigación de la institución (21 de septiembre de 2023). Los datos obtenidos no se utilizaron con fines distintos a los que motivaron su obtención y los investigadores preservaron la identidad de los titulares de los datos.

## RESULTADOS

Durante el período 1 de enero de 2018 al 30 de abril de 2023, se registraron 30 pacientes con EAI e IC. De estos, 19 eran varones y 11, mujeres. La mediana (p25-p75) de edad fue de 7 (3-11) años (*Tabla 1*).

En cuanto a las características del episodio diarreico, 18/30 presentaron diarrea persistente, mientras que 7/30 fueron estudiados por un cuadro de diarrea aguda y en los 5 casos restantes no se han encontrado datos acerca de esta variable (*Tabla 1*).

El estudio de coinfecciones reveló que, de los 30 pacientes analizados, en 6 se identificó al menos otro enteropatógeno. Los agentes detectados fueron *Giardia duodenalis* (n = 2), *Clostridioides difficile* (n = 1) y *Dientamoeba fragilis* (n = 1). En 2 de estos 6 pacientes, se encontró coinfección con más de un patógeno (*Giardia duodenalis* + *Dientamoeba fragilis* y *Clostridioides difficile* + *Blastocystis* sp.).

En relación con el tipo de EAI, 13/30 pacientes registraron trasplantes de órgano sólido (8 renales, 2 hepáticos, 2 cardíacos y 1 pulmonar), 8/30 presentaron algún tipo de neoplasia hematológica (3 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, 3 con leucemia mieloide aguda, 1 caso con linfoma de Burkitt y en 1 no se encontró este tipo de registro) y 4/30 registraron algún tipo de inmunodeficiencia primaria (3 pacientes presentaron síndrome de Wiskott-Aldrich y 1, síndrome de hiper-IgM). En menor

**TABLA 1. Características demográficas y clínicas de los 30 pacientes con enfermedades asociadas a inmunosupresión con diagnóstico de infección por *Cryptosporidium* spp. atendidos en el Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Ciudad de Buenos Aires, Argentina, período 2018-2023**

<b>Edad</b>	
Mediana (p25-p75) (años)	7 (3-11)
<b>Sexo</b>	<b>N</b>
Varón	19
Mujer	11
<b>Tipo de inmunosupresión</b>	<b>N</b>
Trasplante de órgano sólido	13
Neoplasias hematológicas	8
Inmunodeficiencias primarias	4
Cromosomopatías (TCHP)	2
Tumor sólido	2
Infección por VIH	1
<b>Presentación clínica de la diarrea</b>	<b>N</b>
Diarrea aguda	7
Diarrea persistente	18
Sin especificar	5
<b>Tipo de atención médica</b>	<b>N</b>
Ambulatorio	5
Internado	25
Días de estadía (en pacientes internados)	
Mediana (p25-p75) (días)	17 (8-43)

N: número. TCHP: trasplante de células hematopoyéticas; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

medida, en 2 pacientes se registró trasplante de células madre hematopoyéticas (TCHP) por tratamiento de alguna cromosomopatía; en otros 2, la presencia de un tumor sólido, y solo 1 paciente con IC presentó infección con VIH (Tabla 1).

Al momento de analizar el tipo de atención médica, 25/30 pacientes estaban internados al momento del diagnóstico de IC. Entre ellos, la mediana (p25-p75) de estadía fue de 17 (8-43) días. Se reportó un solo fallecimiento de un paciente con TCHP en el contexto de un cuadro de sepsis, luego de 29 días de internación, con múltiples comorbilidades.

Respecto de la distribución temporal de los casos, se observó un patrón heterogéneo durante el período de estudio. El año 2019 exhibió la mayor cantidad de casos (n = 13), seguido por el año 2018 (n = 9). Durante el año 2020, se identificaron 3 casos, al igual que los meses incluidos del año 2023. En el año 2022, se registraron 2 casos, mientras que no se detectaron casos en el año 2021 (Figura 1).

## DISCUSIÓN

En este estudio, se analizaron aquellos pacientes con EAI con infección por *Cryptosporidium* spp. Aunque en nuestra serie de casos hemos observado mayor registro de

pacientes varones que mujeres, es importante destacar que estudios analíticos de IC en pediatría no han encontrado ninguna asociación significativa con el sexo.<sup>2</sup>

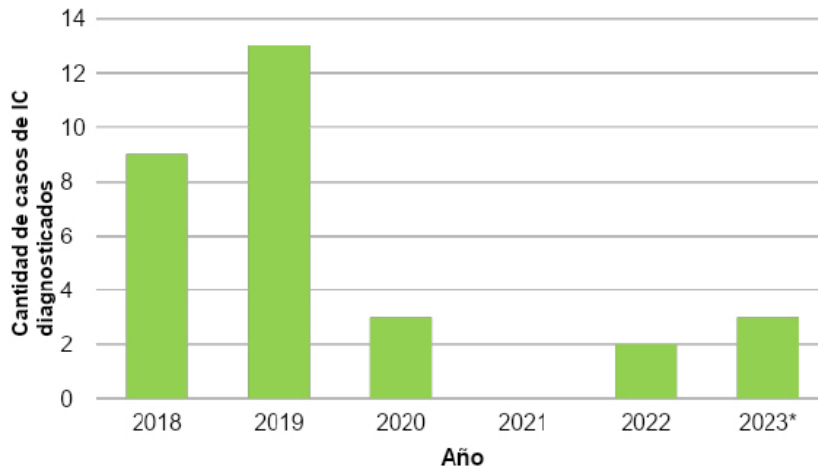
Respecto a las características de los episodios de diarrea, la mayoría de los pacientes con detección de ooquistes de *Cryptosporidium* spp. registraron diarreas persistentes al momento del diagnóstico. Estudios previos han documentado que los niños inmunodeficientes con IC tienen más riesgo de desarrollar diarreas graves y prolongadas.<sup>1,2</sup>

Con relación a las coinfecciones, en 6 pacientes se identificó la presencia de otros enteropatógenos, principalmente de naturaleza parasitaria. Esto se puede deber a que los parásitos comparten un mismo nicho ecológico, diseminándose a nuevos hospederos a través del suelo, el agua y alimentos contaminados con heces.<sup>9</sup>

Respecto del perfil epidemiológico de pacientes con IC, si bien la mayor parte de los estudios han estado centrados en individuos adultos con infección por VIH,<sup>10</sup> en los últimos años aumentaron las investigaciones en niños y adultos con diversas clases de inmunodeficiencias.<sup>11</sup> En nuestra serie de casos, del total de 30 pacientes con EAI, solamente en 1 se evidenció infección por VIH, mientras que 13



**FIGURA 1. Distribución temporal de las infecciones por *Cryptosporidium* spp. en pacientes con enfermedades asociadas a inmunosupresión atendidos en el Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Ciudad de Buenos Aires, Argentina, período 2018-2023**



IC: infección por *Cryptosporidium* spp.

\* Los casos del año 2023 se contabilizaron hasta el 30 de abril.

presentaron un registro de trasplante de órgano sólido; el renal fue el más frecuente.

Este trabajo presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la técnica utilizada para la detección de *Cryptosporidium* spp. tiene baja sensibilidad analítica respecto de otras técnicas.<sup>12,13</sup> En segundo lugar, en los casos analizados podrían existir factores de confusión debido a la misma patología de base, como la administración de terapias inmunosupresoras, las cuales pudieron haber influido en la evaluación de la presentación clínica de la diarrea y en el análisis del tipo de atención médica y cantidad de días de internación, debido a la complejidad multidimensional de las patologías de base de los pacientes.

A pesar de que los estudios descriptivos no permiten probar hipótesis de manera formal ni realizar inferencias causales o generalizaciones a poblaciones mayores, la descripción del perfil epidemiológico de estos casos resulta de utilidad como contribución al conocimiento local y agrega información a la literatura científica acerca de este evento poco explorado.

De cualquier manera, los resultados de esta serie de casos de pacientes pediátricos con diarrea por *Cryptosporidium* spp. demostraron un predominio de pacientes con trasplante de órgano sólido. En un contexto en el que se observa progresivamente un aumento en la cantidad de pacientes trasplantados y una disminución en las infecciones por VIH no controladas en pediatría a

nivel mundial,<sup>14</sup> ante la presencia de un episodio de diarrea aguda o persistente, se considera necesario tener en cuenta este agente en el diagnóstico diferencial, ya que la criptosporidiosis representa un desafío en el abordaje terapéutico en el paciente inmunosuprimido.

## CONCLUSIONES

Este estudio remarca la necesidad de considerar la criptosporidiosis en el diagnóstico diferencial de enfermedad diarreica aguda o persistente en niños con EAI no solo secundarias a infección por VIH, sino también en el contexto de otras condiciones como el trasplante de órgano sólido, neoplasias hematológicas e inmunodeficiencias primarias. ■

## REFERENCIAS

1. Bouzid M, Hunter PR, Chalmers RM, Tyler KM. *Cryptosporidium* Pathogenicity and Virulence. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(1):115-34.
2. Dabas A, Shah D, Bhatnagar S, Lodha R. Epidemiology of *Cryptosporidium* in Pediatric Diarrheal Illnesses. *Indian Pediatr.* 2017;54(4):299-309.
3. Checkley W, White AC Jr, Jaganath D, Arrowood MJ, et al. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(1):85-94.
4. GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9):909-48.
5. Costa D, Razakandrainibe R, Sautour M, Valot S, et al. Human cryptosporidiosis in immunodeficient patients in

- France (2015-2017). *Exp Parasitol*. 2018;192:108-12.
6. Saredi N, Bava J. Cryptosporidiosis in pediatric patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1998;40(3):197-200.
  7. Barboni G, Candi M, Villacé MI, Leonardelli A, et al. Criptosporidiosis intestinal en niños con HIV/Sida. *Medicina (B Aires)*. 2008;68(3):213-8.
  8. Hanscheid T, Cristino JM, Salgado MJ. Screening of auramine-stained smears of all fecal samples is a rapid and inexpensive way to increase the detection of coccidial infections. *Int J Infect Dis*. 2008;12(1):47-50.
  9. Juárez MM, Rajal VB. Parasitosis intestinales en Argentina: principales agentes causales encontrados en la población y en el ambiente. *Rev Argent Microbiol*. 2013;45(3):191-204.
  10. Putignani L, Menichella D. Global distribution, public health and clinical impact of the protozoan pathogen cryptosporidium. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2010; 2010:753512.
  11. Thabet C, Sherazi A, Cowan J. Toxoplasmosis, cryptosporidiosis, and isosporiasis in HIV-negative immunocompromised patients: A single-centre study, Ottawa, Ontario, Canada. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can*. 2020;5(4):239-44.
  12. Jafari R, Maghsood AH, Safari M, Latifi M, et al. Comparison of Fecal Antigen Detection Using Enzyme Linked Immunosorbent Assay with the Auramine Phenol Staining Method for Diagnosis of Human Cryptosporidiosis. *Jundishapur J Microbiol*. 2015;8(2):e16470.
  13. Ghaffari S, Kalantari N. Recognition of Cryptosporidium oocysts in fresh and old stool samples: comparison of four techniques. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2014;4(Suppl 2):S570-4.
  14. Tomczak E, McDougal AN, White AC Jr. Resolution of Cryptosporidiosis in Transplant Recipients: Review of the Literature and Presentation of a Renal Transplant Patient Treated With Nitazoxanide, Azithromycin, and Rifaximin. *Open Forum Infect Dis*. 2021;9(1):ofab610.



## Description of the characteristics of patients with diseases associated with immunosuppression and *Cryptosporidium* spp. infection seen at a referral children's hospital in Argentina, 2018–2023

Miguel Dumas Marucci<sup>a</sup>, Sebastián Genero<sup>b</sup> , Juan I. Degiuseppe<sup>c</sup> , Magali Pérez Garófalo<sup>d</sup> , Juliana Perazzo<sup>d</sup>

### ABSTRACT

*Cryptosporidium* spp. is a diarrhea-causing protozoan. Immunocompromised patients may develop severe and persistent clinical forms.

Here we describe the characteristics of patients with an underlying disease associated with immunosuppression (DAI) and *Cryptosporidium* spp. infection seen at a referral children's hospital in Argentina between 2018 and 2023. Demographic data, DAI, diarrhea characteristics, and co-infections were analyzed. A total of 30 patients with DAI and cryptosporidiosis were included. Most of them had undergone a solid organ transplant, had a hematologic neoplasm, or primary immunodeficiency. Persistent diarrhea was observed in 18 patients at the time of diagnosis. Co-infections were recorded in 6 patients. Cryptosporidiosis should be considered in the differential diagnosis of acute or persistent diarrhea in children with different types of DAI, such as solid organ transplant, hematologic neoplasms, and primary immunodeficiencies.

**Keywords:** *Cryptosporidium*; organ transplant; diarrhea; immunocompromised host; pediatrics.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10271.eng>

**To cite:** Dumas Marucci M, Genero S, Degiuseppe JI, Pérez Garófalo M, Perazzo J. Description of the characteristics of patients with diseases associated with immunosuppression and *Cryptosporidium* spp. infection seen at a referral children's hospital in Argentina, 2018–2023. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310271.

<sup>a</sup> Residency Program of Clinical Microbiology; National Infectious Disease Institute (Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, INEI)-National Administration of Health Institutes and Labs (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, ANLIS) Dr. Carlos G. Malbrán, City of Buenos Aires, Argentina; <sup>b</sup> Division of Epidemiology of the Province of Chaco, Resistencia, Argentina; <sup>c</sup> National Infectious Disease Institute (Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, INEI)-National Administration of Health Institutes and Labs (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, ANLIS) Dr. Carlos G. Malbrán, City of Buenos Aires, Argentina; <sup>d</sup> Laboratory of Parasitology, Sector of Central Laboratory, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

**Correspondence to** Miguel Dumas Marucci: [miguel-dumas@hotmail.com](mailto:miguel-dumas@hotmail.com)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 11-8-2023

**Accepted:** 2-22-2024



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

## INTRODUCTION

*Cryptosporidium* spp. is an enteric protozoan that primarily causes diarrhea and is spread through the fecal-oral route.<sup>1</sup> While healthy adults generally experience a mild, self-limited condition that lasts less than 14 days, children and individuals with an impaired immune system may develop more severe and persistent clinical forms of cryptosporidiosis.<sup>2</sup>

Its prevalence in symptomatic pediatric patients varies over a wide range (from 1.7% to 35.0%);<sup>2</sup> it is relatively higher in developing countries.<sup>3</sup> In recent years, there has been an increase in reports of diarrhea due to cryptosporidiosis in children with DAI, both secondary to HIV infection and other causes.<sup>4,5</sup> However, in Argentina, only few studies have described this problem.<sup>6,7</sup> Therefore, the objective of this study was to describe the characteristics of children with DAI and cryptosporidiosis seen at a referral children's hospital in the City of Buenos Aires, between 2018 and 2023.

## POPULATION AND METHODS

This was a case series report of children with a DAI and cryptosporidiosis diagnosed in the period between 01-01-2018 and 04-30-2023 at Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan. This is a national referral children's hospital that provides free tertiary care, located in the City of Buenos Aires, Argentina. In addition to general outpatient and inpatient clinical care, it has dedicated areas for neonatology, transplants, and comprehensive blood disease and cancer care.

Cryptosporidiosis was defined as any patient in whom *Cryptosporidium* oocysts were detected in stool samples fixed in sodium acetate-acetic acid-formalin solution, subsequently subjected to Ritchie's concentration technique and spontaneous sedimentation. A procedure of auramine-rhodamine staining was used with observation by 200x fluorescence microscopy and confirmation of positive results by Ziehl-Neelsen staining.<sup>8</sup>

The electronic medical records of patients with cryptosporidiosis were reviewed. The following data were extracted: sex and age, underlying disease, type of medical care, length of stay in the hospital, and duration of diarrhea episodes, classified as acute (up to 14 days) or persistent (more than 14 days). Co-infections with other diarrhea-causing bacteria, viruses, or parasites were also analyzed by culture and/or immunochromatographic techniques using fresh stool samples.

Quantitative variables were described as median and interquartile range (p25–p75). Qualitative variables were summarized using absolute counts and fractions. The statistical analysis was carried out using the Epi Info software, version 7.2.5.0, and graphs were developed using MS Office Excel 2013.

This study was approved by the hospital's Ethics Committee and the Teaching and Research Committee (09-21-2023). Data were not used for other purposes than those described for their collection, and investigators protected the identity of data holders.

## RESULTS

During the period between 01-01-2018 and 04-30-2023, 30 patients with DAI and cryptosporidiosis were recorded. Of these, 19 were male and 11, female. The median age (p25–p75) was 7 years (3–11) (*Table 1*).

In relation to diarrhea episodes, 18/30 had persistent diarrhea, whereas 7/30 corresponded to acute diarrhea; no data regarding this variable were noted for the 5 remaining cases (*Table 1*).

The co-infection test revealed that, in the 30 patients analyzed, at least 1 other enteropathogen was identified in 6. Detected microorganisms included *Giardia duodenalis* (n = 2), *Clostridioides difficile* (n = 1), and *Dientamoeba fragilis* (n = 1). Two of these 6 patients had co-infection with more than 1 microorganism (*Giardia duodenalis* + *Dientamoeba fragilis* and *Clostridioides difficile* + *Blastocystis* sp.).

In relation to the type of DAI, 13/30 patients had undergone solid organ transplants (8 kidney, 2 liver, 2 heart, 1 lung); 8/30 presented with some type of hematologic neoplasm (3 had acute lymphoblastic leukemia, 3 had acute myeloid leukemia, 1 had Burkitt lymphoma, and 1 in whom this was not recorded); and 4/30 had some type of primary immunodeficiency (3 had Wiskott-Aldrich syndrome and 1 had hyper-IgM syndrome). To a lesser extent, 2 patients underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for the treatment of a chromosome disease; 2 patients had a solid tumor, and only 1 patient with cryptosporidiosis had HIV infection (*Table 1*).

When analyzing the type of medical care, 25/30 patients were hospitalized at the time of diagnosis of *Cryptosporidium* infection. Among them, the median length of stay (p25–p75) was 17 days (8–43). The death of only 1 patient with HSCT was reported, which occurred in the context

**TABLE 1. Demographic and clinical characteristics of the 30 patients with diseases associated with immunosuppression and diagnosed with *Cryptosporidium* spp. infection seen at Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan. City of Buenos Aires, Argentina, 2018–2023 period**

<b>Age</b>	
Median (p25–p75) (years)	7 (3–11)
<b>Sex</b>	<b>N</b>
Male	19
Female	11
<b>Type of immunosuppression</b>	<b>N</b>
Solid organ transplant	13
Hematologic neoplasms	8
Primary immunodeficiencies	4
Chromosome diseases (HSCT)	2
Solid tumor	2
HIV infection	1
<b>Clinical presentation of diarrhea</b>	<b>N</b>
Acute diarrhea	7
Persistent diarrhea	18
Unspecified	5
<b>Type of medical care</b>	<b>N</b>
Outpatient	5
Hospitalized	25
Length of stay in days (for hospitalized patients)	
Median (p25–p75) (days)	17 (8–43)

N: number. HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; HIV: human immunodeficiency virus.

of sepsis, after 29 days of hospitalization, with multiple comorbidities.

Regarding the temporal distribution of the cases, a heterogeneous pattern was observed during the study period. The higher number of cases was reported in 2019 (n = 13), followed by 2018 (n = 9). During 2020, 3 cases were identified, as well as during the months of 2023 that were included in the study. In 2022, 2 cases were reported, while no cases were detected in 2021 (Figure 1).

## DISCUSSION

In this study, we analyzed those patients with DAI and *Cryptosporidium* spp. infection. Although our case series included more male than female patients, it is important to note that analytical studies of cryptosporidiosis in pediatrics have not found any significant association with sex.<sup>2</sup>

Regarding the characteristics of diarrhea episodes, most of the patients in whom *Cryptosporidium* spp. oocysts were detected had persistent diarrhea at the time of diagnosis. Prior studies documented that immunocompromised children with cryptosporidiosis have a higher risk for severe, prolonged diarrhea episodes.<sup>1,2</sup>

In relation to co-infections, the presence of other enteropathogens, mainly parasites, was identified in 6 patients. This may be because

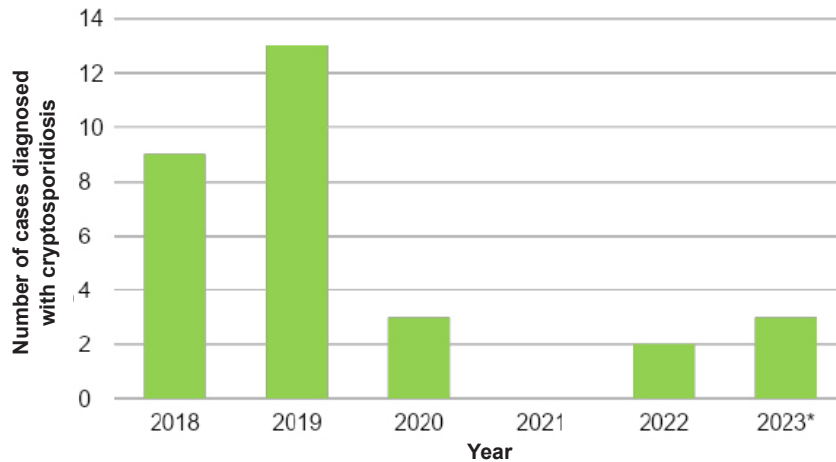
parasites share the same ecological niche, spreading to new hosts through soil, water, and food contaminated with feces.<sup>9</sup>

Regarding the epidemiological profile of patients with cryptosporidiosis, although most studies focused on adults with HIV infection,<sup>10</sup> in recent years, there has been an increase in research on children and adults with various types of immunodeficiency.<sup>11</sup> In our case series, of the 30 patients with DAI, only 1 patient had HIV infection, whereas solid organ transplant was recorded in 13 patients; kidney transplant was the most common type.

This study has some limitations. Firstly, the technique used for the detection of *Cryptosporidium* spp. has low analytical sensitivity compared to other techniques.<sup>12,13</sup> Secondly, in the cases analyzed here, there could be confounding factors due to their underlying disease, such as the administration of immunosuppressive therapies, which could have influenced the assessment of the clinical presentation of diarrhea and the analysis of the type of medical care and the length of hospital stay due to the multidimensional complexity of the patients' underlying disease.

Although descriptive studies do not allow to formally test hypotheses or make causal inferences or generalizations to larger

**FIGURE 1. Temporal distribution of *Cryptosporidium* spp. infections in patients with diseases associated with immunosuppression seen at Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan. City of Buenos Aires, Argentina, 2018–2023 period**



\* Cases corresponding to 2023 were counted up to April 30.

populations, the description of the epidemiological profile of these cases is useful as a contribution to local knowledge and adds information to the scientific bibliography on this little-explored event.

In any case, the results of this case series of pediatric patients with diarrhea caused by *Cryptosporidium* spp. demonstrated to be prevalent among patients with solid organ transplant. In a setting where there is a progressive increase in the number of transplant patients and a decrease in uncontrolled HIV infections in pediatrics worldwide,<sup>14</sup> in the presence of an episode of acute or persistent diarrhea, it is necessary to take *Cryptosporidium* spp. into account in the differential diagnosis because cryptosporidiosis represents a challenge in the therapeutic approach in immunocompromised patients.

## CONCLUSIONS

This study highlights the need to consider cryptosporidiosis in the differential diagnosis of acute or persistent diarrhea in children with DAI not only secondary to HIV infection, but also in the context of other conditions, such as solid organ transplant, hematologic neoplasms, and primary immunodeficiencies. ■

## REFERENCES

1. Bouzid M, Hunter PR, Chalmers RM, Tyler KM. *Cryptosporidium* Pathogenicity and Virulence. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(1):115-34.

2. Dabas A, Shah D, Bhatnagar S, Lodha R. Epidemiology of *Cryptosporidium* in Pediatric Diarrheal Illnesses. *Indian Pediatr.* 2017;54(4):299-309.
3. Checkley W, White AC Jr, Jaganath D, Arrowood MJ, et al. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(1):85-94.
4. GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9):909-48.
5. Costa D, Razakandrainibe R, Sautour M, Valot S, et al. Human cryptosporidiosis in immunodeficient patients in France (2015-2017). *Exp Parasitol.* 2018;192:108-12.
6. Saredi N, Bava J. Cryptosporidiosis in pediatric patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1998;40(3):197-200.
7. Barboni G, Candi M, Villacé MI, Leonardelli A, et al. Criptosporidiosis intestinal en niños con HIV/Sida. *Medicina (B Aires).* 2008;68(3):213-8.
8. Hanscheid T, Cristino JM, Salgado MJ. Screening of auramine-stained smears of all fecal samples is a rapid and inexpensive way to increase the detection of coccidial infections. *Int J Infect Dis.* 2008;12(1):47-50.
9. Juárez MM, Rajal VB. Parasitosis intestinales en Argentina: principales agentes causales encontrados en la población y en el ambiente. *Rev Argent Microbiol.* 2013;45(3):191-204.
10. Putignani L, Menichella D. Global distribution, public health and clinical impact of the protozoan pathogen cryptosporidium. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2010;2010:753512.
11. Thabet C, Sherazi A, Cowan J. Toxoplasmosis, cryptosporidiosis, and isosporiasis in HIV-negative immunocompromised patients: A single-centre study, Ottawa, Ontario, Canada. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can.* 2020;5(4):239-44.
12. Jafari R, Maghsood AH, Safari M, Latifi M, et al. Comparison of Fecal Antigen Detection Using Enzyme

Linked Immunosorbent Assay with the Auramine Phenol Staining Method for Diagnosis of Human Cryptosporidiosis. *Jundishapur J Microbiol.* 2015;8(2):e16470.

13. Ghaffari S, Kalantari N. Recognition of *Cryptosporidium* oocysts in fresh and old stool samples: comparison of four techniques. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2014;4(Suppl 2):S570-4.
14. Tomczak E, McDougal AN, White AC Jr. Resolution of Cryptosporidiosis in Transplant Recipients: Review of the Literature and Presentation of a Renal Transplant Patient Treated With Nitazoxanide, Azithromycin, and Rifaximin. *Open Forum Infect Dis.* 2021;9(1):ofab610.

# Los estudios por imágenes en la evaluación del niño con estridor

Giselle Cuestas<sup>1</sup> , Verónica Rodríguez<sup>1</sup> , Patricio Bellia Munzón<sup>1</sup> , Gastón Bellia Munzón<sup>2</sup> 

## RESUMEN

El estridor es un síntoma de obstrucción de la vía aérea superior y puede ser resultado de causas congénitas o adquiridas. El diagnóstico suele ser clínico. Si es necesaria una investigación adicional para el diagnóstico diferencial, la endoscopia es el método de elección en la mayoría de los casos.

Los estudios por imágenes son complementarios a la endoscopia. Permiten evaluar la patología laríngea y traqueobronquial, las compresiones extrínsecas de la vía aérea por tumores o malformaciones vasculares y definir la localización, extensión y características de una lesión. Son útiles en casos de duda diagnóstica y cuando la endoscopia no está disponible.

Es fundamental comprender la anatomía y fisiopatología del tracto respiratorio, y ser conscientes de las indicaciones y limitaciones de los exámenes complementarios para el diagnóstico adecuado.

Se describen las diferentes modalidades de imágenes disponibles para evaluar el estridor en pediatría y se discuten sus ventajas.

**Palabras clave:** diagnóstico por imagen; radiografía; estridor; niño.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10328>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10328.eng>

**Cómo citar:** Cuestas G, Rodríguez V, Bellia Munzón P, Bellia Munzón G. Los estudios por imágenes en la evaluación del niño con estridor. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202410328.

<sup>1</sup> Sección de Endoscopia Respiratoria, División de Otorrinolaringología; <sup>2</sup> Servicio de Cirugía; Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Giselle Cuestas:** [giselle\\_cuestas@yahoo.com.ar](mailto:giselle_cuestas@yahoo.com.ar)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 25-1-2024

**Aceptado:** 6-5-2024



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



## INTRODUCCIÓN

El estridor es el ruido respiratorio ocasionado por la obstrucción parcial de la vía aérea a nivel de la laringe, la tráquea y/o el bronquio principal. La obstrucción puede ser fija o dinámica, e incluye patología congénita, inflamatoria, neoplásica y traumática.<sup>1-3</sup>

El estridor es inspiratorio cuando la obstrucción es a nivel supraglótico o glótico, bifásico cuando es fija a nivel subglótico, y espiratorio cuando es intratorácica.<sup>3,4</sup>

La evaluación del niño con estridor implica una anamnesis y un examen físico detallados, que puedan orientar al diagnóstico con un alto grado de precisión. Si el estridor es de curso inhabitual o se presenta con apneas, cianosis, dificultad para alimentarse, dificultad respiratoria y/o fallo de medro, es necesaria la visualización directa de la vía aérea por endoscopia, que constituye el *gold standard* para el diagnóstico definitivo de estridor. Los estudios por imágenes son complementarios a la clínica y a la endoscopia respiratoria.

La elección adecuada de las modalidades diagnósticas requiere considerar riesgos y beneficios de cada procedimiento junto con el escenario clínico.<sup>5</sup>

La endoscopia con anestesia local (con fibra óptica flexible) permite evaluar la dinámica laríngea, visualizar la supraglotis y la movilidad cordal. Si los síntomas son graves o se sospecha patología por debajo de las cuerdas vocales, se realiza la endoscopia con anestesia general (con instrumental rígido o flexible), lo que permite evaluar la laringe, la tráquea y los bronquios principales y su segmentación.<sup>2</sup>

La endoscopia requiere personal y equipamiento especializado, y no siempre está disponible. Es invasiva y la poca colaboración del niño puede resultar en una inadecuada visualización de la laringe.<sup>6</sup> El propio procedimiento o el uso de anestesia pueden asociarse a efectos adversos tales como hipoxia, hipercapnia y laringoespasma.<sup>7</sup>

En consecuencia, se ha prestado atención a métodos diagnósticos menos invasivos. Los estudios por imágenes permiten determinar el sitio de la obstrucción; definir la localización, extensión y características de una lesión; evaluar compresiones extrínsecas de la vía aérea por tumores o malformaciones vasculares, y examinar vías aéreas estrechas difíciles de visualizar mediante endoscopia.<sup>2,3</sup>

Aunque actualmente se dispone de estudios más sofisticados, la radiografía mantiene un rol

para ayudar a identificar la causa del estridor; es la prueba inicial de elección en el paciente pediátrico.<sup>8</sup> La radiografía de perfil de cuello es útil para revelar la patología estructural en el niño con estridor inspiratorio o bifásico, mientras que el trago de bario permite identificar patologías que ocasionan compresión extrínseca traqueal en el niño con estridor espiratorio. Otros estudios por imágenes se utilizan en casos seleccionados.

Se describen las diferentes modalidades de imágenes disponibles para evaluar el estridor, sus beneficios y limitaciones (*Tabla 1*).<sup>1,3,6,9-13</sup>

## RADIOGRAFÍA SIMPLE

La radiografía simple de cuello y/o tórax puede establecer la localización y la naturaleza de la obstrucción de la vía aérea.

La radiografía de cuello es útil para evaluar las partes blandas, en especial la proyección lateral.<sup>14</sup> Puede identificar de forma rápida, segura y económica lesiones de la vía aérea (*Figura 1*).<sup>4</sup> Debe solicitarse con técnica de partes blandas (bajo kilovoltaje), con el cuello en hiperextensión y en inspiración.<sup>9,14</sup>

En la espiración, la tráquea se estrecha y se desvía anteriormente, lo que puede dar una falsa impresión de engrosamiento retrofaríngeo.<sup>14,15</sup> En la vista frontal, la tráquea del lactante está desplazada a la derecha debido al arco aórtico, lo que puede simular una lesión mediastínica.<sup>8,15</sup> Es necesario conocer la anatomía normal para poder identificar una anomalía, y debe interpretarse en el contexto de historia clínica, examen físico y sospecha diagnóstica.<sup>1,8</sup>

El diagnóstico de crup y epiglotitis es clínico, y no suelen precisarse exámenes complementarios.<sup>3</sup> Una radiografía anteroposterior del cuello en el crup puede mostrar el típico estrechamiento progresivo y simétrico de la subglotis y tráquea cervical con el vértice en la glotis (signo del campanario). En la epiglotitis, la radiografía de cuello lateral evidencia el edema de la epiglotis (signo del pulgar) y los repliegues ariepiglóticos engrosados.<sup>1,8,14</sup>

Si el paciente está posicionado adecuadamente, el ancho anteroposterior del tejido blando retrofaríngeo debe ser menor que el ancho anteroposterior de la vértebra cervical.<sup>14</sup> Las adenopatías y los abscesos pueden producir engrosamiento retrofaríngeo y causar obstrucción de la vía aérea. Es importante evaluar la presencia de un cuerpo extraño (CE) ingerido, que puede ser la causa de la infección.<sup>14</sup> La radiografía es suficiente para identificar el

**TABLA 1. Beneficios y limitaciones de las diferentes modalidades de imágenes en la evaluación del niño con estridor**

	<b>Beneficios</b>	<b>Limitaciones</b>
Radiografía simple	Amplia disponibilidad. Es económica. No requiere sedación. Útil para localizar la lesión y descartar diferentes patologías.	Exposición a radiación. Varios factores (posición del paciente, llanto, técnica radiológica y fase respiratoria) pueden alterar significativamente la apariencia de la vía aérea, dando lugar a una mala interpretación.
Fluoroscopia	No invasiva, fácil de realizar y rápida. Identifica lesiones dinámicas de la vía aérea y evalúa múltiples sitios de obstrucción simultáneamente. Útil cuando hay dificultad en obtener radiografía (falta de colaboración).	Exposición a la radiación. Poca sensibilidad.
Estudios con contraste del tracto gastrointestinal	Amplia disponibilidad. No requiere sedación. Evalúa anomalía estructural o funcional desde tracto oral hasta unión gastroesofágica. Provee investigación dinámica de la deglución (puede detectar aspiración y reflujo).	Exposición a la radiación. La causa del estridor puede ser inferida por patrones esofágicos de indentación, pero las estructuras vasculares o las masas no se ven.
Broncografía	Útil para evaluar malformaciones traqueobronquiales congénitas, obstrucciones bronquiales dinámicas o fijas y permeabilidad bronquial más allá de la visibilidad endoscópica.	Exposición a la radiación. Necesidad de anestesia general. Riesgo de obstrucción respiratoria.
Tomografía computada	Disponibilidad. Rapidez en adquisición de datos. Disminución de artefactos de movimiento. Excelente detalle de la vía aérea y de los tejidos circundantes. Buena resolución espacial. No es invasiva.	Exposición a radiación ionizante. A veces es necesaria la inyección de medio de contraste intravenoso, que implica punción y riesgo de reacciones adversas en pacientes susceptibles. Necesidad de sedación en niños pequeños. Uso limitado para imágenes dinámicas porque expone a la glándula tiroidea, órgano sensible a la radiación.
Resonancia magnética	No utiliza radiación ionizante. Imagen de alta resolución con excelente contraste de los diferentes tejidos. Buena visualización de estructura vascular sin necesidad de administración de contraste yodado. Excelente resolución anatómica. Posibilidad de imágenes dinámicas. No es invasiva.	Menor disponibilidad. Costo. Las imágenes pueden ser propensas a artefactos de movimiento (relacionados a deglución, respiración, pulsación vascular) por los tiempos de adquisición prolongados. Mayor tiempo de sedación. Resolución espacial limitada. Limitaciones en identificar compromiso óseo y en diferenciar entre lesión maligna e inflamatoria.
Ecografía	No invasiva, libre de radiación y bien tolerada, sin necesidad de sedación. Permite la evaluación dinámica y anatómica de la laringe. Útil para evaluar lesiones cervicales.	Operador dependiente. Falta experiencia en la evaluación de la laringe. Limitada utilidad en evaluación del tórax y del mediastino (excepto si se trata de una lesión en mediastino superior).

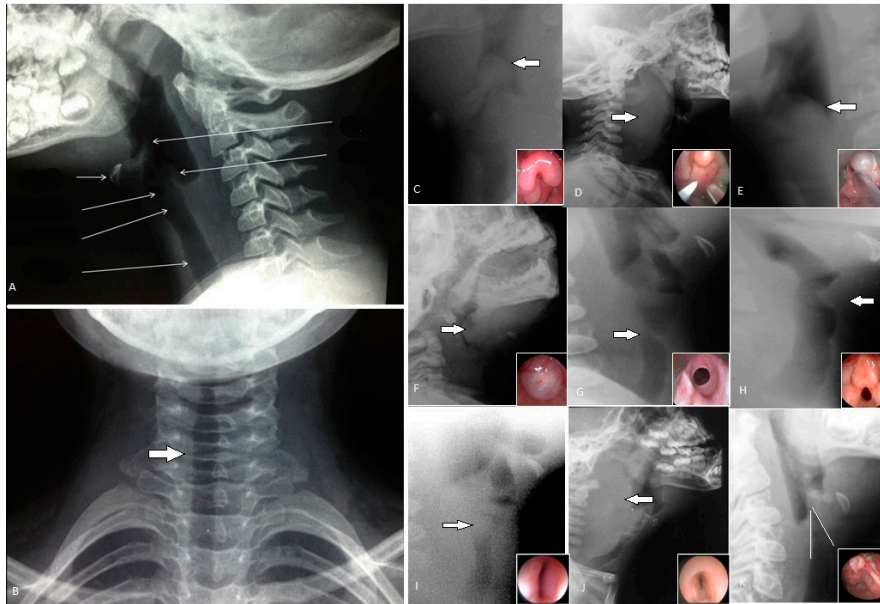
engrosamiento, sin embargo, definir la causa precisa requiere otros estudios (ecografía, resonancia magnética [RM] o tomografía computada [TC] con contraste).<sup>8</sup>

Otros ejemplos de lesiones obstructivas que pueden detectarse incluyen quistes, estenosis, membrana laríngea y hemangioma subglótico. Generalmente, el diagnóstico se confirma mediante endoscopia.<sup>8</sup> En el caso de

masas extrínsecas que comprimen la vía aérea (quistes, neoplasias, adenopatías), la TC o RM son necesarias para evaluarlas.

La laringomalacia es la causa más frecuente de estridor inspiratorio en menores de 6 meses. Sus hallazgos radiográficos típicos consisten en flexión hacia abajo y posterior de la epiglotis, y acortamiento de los repliegues ariepiglóticos. Sin embargo, la mayoría no se diagnostica con

**FIGURA 1. Estudios por imágenes**



A y B. Radiografía simple de cuello. Anatomía normal de la vía aérea. A. Vista de perfil en hiperextensión e inspiración. B. Vista anteroposterior. Columna aérea (flecha). C a K. Radiografía de perfil de cuello e imagen endoscópica. C. Epiglotitis: edema de epiglotis, signo del pulgar (flecha). D. Absceso retrofaríngeo: engrosamiento del tejido blando retrofaríngeo (flecha). E. Quiste laríngeo: imagen redonda supraglótica (flecha). F. Quiste de vallécula: imagen redonda en base de lengua (flecha). G. Estenosis subglótica (flecha). H. Membrana laríngea con compromiso subglótico (flecha). I. Hemangioma: masa redonda en subglotis (flecha). J. Compresión extrínseca de la vía aérea por un tumor (flecha). K. Laringomalacia: flexión posterior de epiglotis y acortamiento de repliegues aritenopiglóticos (triángulo).

radiografía, ya que la malacia es un fenómeno dinámico y la radiografía presenta una imagen estática.<sup>1,8</sup> El diagnóstico es clínico y se confirma con fibroscopia flexible con anestesia local.

La radiografía de tórax está indicada para evaluar los pulmones y el tamaño cardíaco, y para ayudar a excluir un CE.<sup>1</sup>

Ante la sospecha de CE, las radiografías de cuello y tórax pueden ayudar a identificar localización, tipo y número de CE.<sup>14</sup> La investigación radiológica puede confirmar la aspiración de CE, pero no debe utilizarse para excluirla, ya que la mayoría de los CE en vía aérea son radiolúcidos (alimentos, plástico). Puede ser normal, mostrar un objeto radiopaco o signos indirectos, como enfisema obstructivo, atelectasia o consolidación. No obstante, la endoscopia rígida bajo anestesia general constituye el mejor método diagnóstico y terapéutico.<sup>16</sup>

Ocasionalmente un CE en el esófago puede manifestarse con síntomas respiratorios al comprimir la tráquea.<sup>17</sup> La radiografía simple puede confirmar el diagnóstico, ya que la mayoría de los CE ingeridos son radiopacos.

Es importante diferenciar una moneda (CE más común) de una pila botón por el daño precoz que la pila puede ocasionar<sup>14,17</sup> (Figura 2).

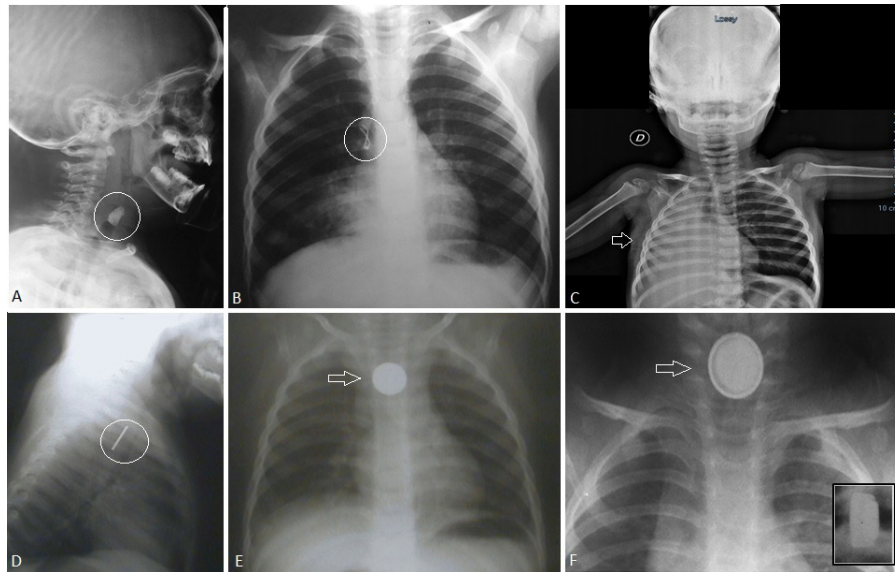
### FLUOROSCOPIA

La fluoroscopia muestra en tiempo real órganos y estructuras internas en movimiento. La fluoroscopia de vía aérea en inspiración y espiración permite evaluar múltiples sitios de obstrucción simultáneamente, e identificar lesiones dinámicas como la traqueomalacia.<sup>1</sup> Puede aplicarse en sospecha de CE, estenosis y masas de vía aérea por su alta especificidad. Sin embargo, su sensibilidad es baja.<sup>3,5</sup> El resultado negativo requiere una evaluación adicional, lo cual, sumado a la exposición a la radiación, hace que su valor como herramienta diagnóstica sea incierto.<sup>5</sup>

### ESTUDIOS CON CONTRASTE

El *trago de bario* es útil en la evaluación del niño con estridor, especialmente con componente espiratorio, para identificar patologías que ocasionan compresión extrínseca traqueal. Esta es habitualmente de origen vascular; son menos

**FIGURA 2. Cuerpos extraños en vía aerodigestiva**



A. Radiografía de perfil de cuello: cuerpo extraño radiopaco en laringe (piedra) (círculo). B. Radiografía de tórax de frente: cuerpo extraño radiopaco en bronquio fuente derecho (alambre) (círculo). C Radiografía de cuello y tórax de frente: se visualiza atelectasia pulmonar derecha por aspiración de poroto (radiolúcido) (flecha). D y E. Cuerpo extraño en esófago con compresión traqueal. Radiografía de tórax. D. Vista lateral. Moneda y compresión traqueal (círculo). E. Vista anteroposterior. Moneda en tercio superior de esófago (flecha). F. Pila botón en esófago. Radiografía de tórax, vista anteroposterior: imagen de doble contorno (flecha). Recuadro: vista lateral. Se observa el escalón de la pila.

frecuentes los tumores, quistes, cardiopatías y abscesos (Figura 3).<sup>3,9,10,18</sup> La causa puede ser inferida por patrones esofágicos de indentación.<sup>1</sup>

Los anillos vasculares son anomalías congénitas del arco aórtico y sus ramas que comprimen la tráquea y/o el esófago en grados variables. Se manifiestan en los primeros meses de vida con estridor bifásico o espiratorio, y dificultad respiratoria. En el doble arco aórtico, en la vista frontal del esófago se observan indentaciones curvilíneas laterales bilaterales. El *sling* de la arteria pulmonar da una muesca anterior del esófago superior en la proyección lateral. En la compresión traqueal por la arteria innominada, el esofagograma es normal.<sup>1,18</sup>

Realizar la endoscopia y/o el trago de bario para identificar la compresión extrínseca dependerá del acceso a estos procedimientos y del equipo profesional tratante.

En el caso de CE radiolúcido impactado en el esófago, en la ingesta de sustancia baritada puede observarse un defecto de repleción que produce el objeto.<sup>1,8,17</sup> También, los estudios con contraste (seriada esofagogastroduodenal o videofluoroscopia de la deglución) permiten detectar el reflujo gastroesofágico (puede ser

causa o contribuir al estridor) y la hendidura laríngea. Esta última es resultado del fracaso de la fusión de la lámina cricoidea posterior y del tabique traqueoesofágico, lo que da lugar al pasaje de contraste del esófago a la laringe y la tráquea. La endoscopia confirmará el diagnóstico.<sup>1</sup>

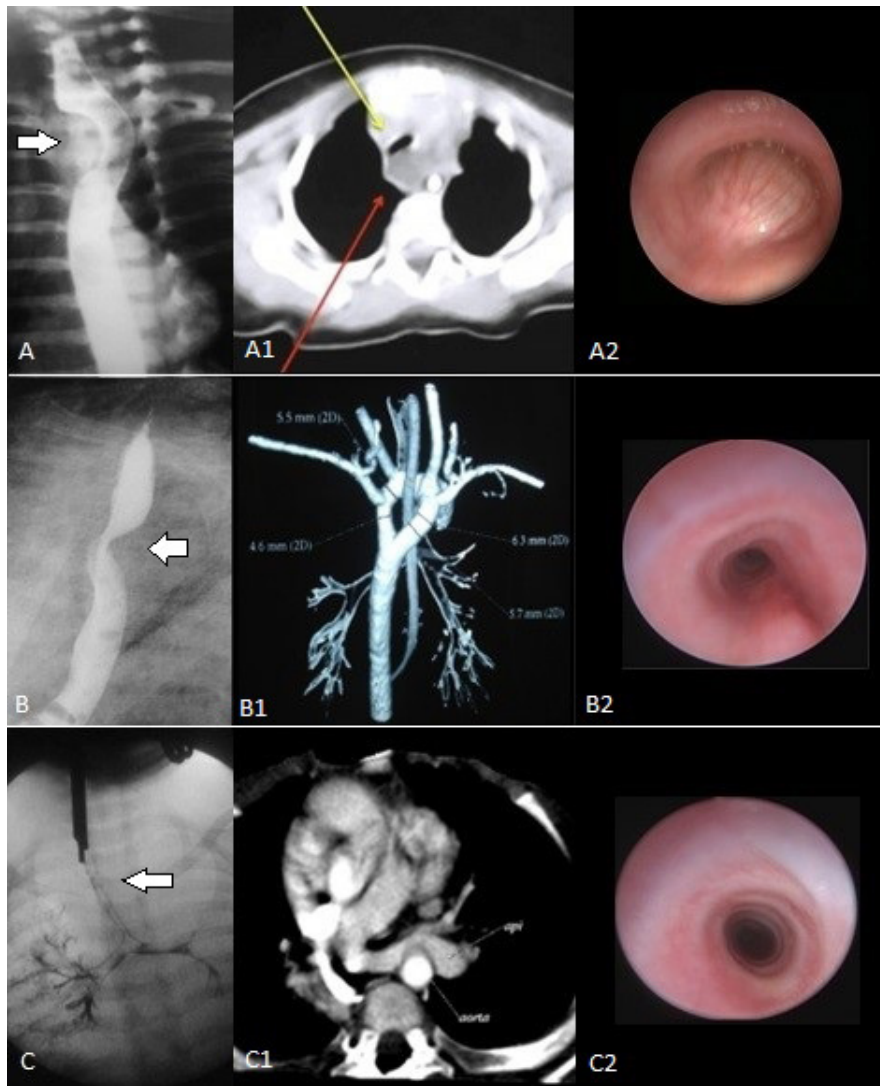
La *broncografía* es un examen radiográfico que consiste en la introducción en el árbol traqueobronquial de una sustancia de contraste hidrosoluble que hace los bronquios visibles y permite ver hasta las distribuciones más finas. Se ejecuta con la traqueobroncoscopia. Se utiliza para evaluar malformaciones traqueobronquiales congénitas (microtráquea), obstrucciones bronquiales, permeabilidad bronquial más allá de la visibilidad endoscópica y fístulas bronquiales.

### TOMOGRAFÍA COMPUTADA Y RESONANCIA MAGNÉTICA

Permiten evaluar la localización y la extensión de masas cervicales o torácicas, anomalías cardiovasculares que comprimen la vía aérea, y delinear quistes, laringoceles y abscesos.<sup>3,4,11,19</sup>

La RM es excelente en la evaluación de masas cervicales, mediastinales y de la pared

**FIGURA 3. Estudios con contraste**



A. Quiste broncogénico. Esofagograma donde se visualiza compresión esofágica (flecha). A1. Tomografía computada, corte axial. Se observa la compresión traqueal (flecha superior) y el quiste (flecha inferior). A2. Imagen endoscópica de la vía aérea. B. Anillo vascular: doble arco aórtico. Esofagograma con indentación lateral (flecha). B1. Tomografía computada con reconstrucción tridimensional donde se observa el doble arco aórtico. B2. Imagen endoscópica de la vía aérea. C. Anillos traqueales completos (microtráquea). Se pueden asociar a sling de la arteria pulmonar. Broncografía donde se visualiza la microtráquea (flecha). C1. Tomografía computada, corte axial. La arteria pulmonar izquierda se origina de la arteria pulmonar derecha y pasa entre la tráquea y el esófago, hasta alcanzar el hilio izquierdo. C2. Imagen endoscópica donde se evidencian los anillos traqueales completos.

torácica (de origen tumoral o vascular), pero es de poca utilidad en la evaluación de la vía aérea y del parénquima pulmonar. La TC es actualmente el método por imágenes más utilizado para evaluar la vía aérea. Permite evaluar la pared de la vía aérea y los tejidos adyacentes, y realizar reconstrucciones. Se solicitan especificando la región (cuello y/o tórax) según el diagnóstico presuntivo.

En la evaluación inicial del niño con sospecha de anillo vascular, el esofagograma y la endoscopia son útiles, pero las pruebas que confirman el diagnóstico son la angiotomografía o la angiorresonancia, que determinan la causa de la compresión y proveen al cirujano la información para proceder a la corrección quirúrgica, de ser esta necesaria. A diferencia de la angiografía, no son invasivas y permiten el diagnóstico diferencial

con otras causas de compresión extrínseca de la vía aérea: tumores del mediastino, quiste broncogénico, hemangioma, entre otros.<sup>18</sup>

La *RMN laríngea dinámica* en tiempo real (cine-RM) tiene el potencial de obtener imágenes de estructuras en movimiento. Puede detectar procesos dinámicos tales como reducción de la movilidad cordal, traqueomalacia o compresión pulsátil. Esta técnica requiere cooperación total, sin influencia de anestésicos, por lo que su implementación en pediatría es escasa.<sup>12</sup>

La TC es el método de elección para evaluar fracturas laríngeas.<sup>19</sup> También se indica en casos complejos de aspiración de CE (p. ej., sospecha de complicación, CE residual después de broncoscopia). Permite evidenciar el CE, sea radiolúcido o radiopaco.<sup>14</sup>

La TC con contraste intravenoso se utiliza para delimitar la extensión de abscesos y evaluar complicaciones.<sup>19</sup> En el paciente con hemangioma, muestra la masa de tejido blando bien delimitada que realza con contraste. El hemangioma puede ser aún más evidente en la RM con la clásica intensidad de la señal T2 muy brillante.<sup>13</sup>

La reconstrucción de las imágenes asistida por computadora ha posibilitado la *reconstrucción tridimensional* (3D) de la vía aérea; útil para evaluar la extensión y gravedad de la obstrucción y la relación con las estructuras adyacentes, y planificar la intervención quirúrgica.<sup>4,20</sup>

En los últimos años, se ha descrito el uso de la *endoscopia virtual* mediante TC. Puede proporcionar una simulación no invasiva de la evaluación endoscópica, pero no reemplaza a la laringotraqueobroncoscopia convencional. Es útil para detectar lesiones fijas de la vía aérea y ayuda a visualizar la porción distal en casos de obstrucción total. Sin embargo, presenta limitaciones en la evaluación de la obstrucción dinámica, no provee información sobre la calidad de la mucosa (cicatricial vs. inflamatoria) y puede dar lugar a artificios debido a la retención de moco distal a la obstrucción.<sup>3</sup>

## ECOGRAFÍA

La ecografía es el primer método para evaluar posibles lesiones cervicales; por el contrario, prácticamente no tiene indicación en la patología torácica.

La ecografía laríngea es una nueva herramienta diagnóstica que ha demostrado ser útil en determinadas anomalías que causan estridor, principalmente en el neonato.

Permite la evaluación dinámica y anatómica de la laringe.<sup>1,6</sup> Se la ha utilizado para el diagnóstico de parálisis cordal (se observa la cuerda vocal afectada inmóvil o moviéndose medialmente en inspiración) y en la evaluación de lesiones ocupantes de espacios. Permite determinar si la masa es sólida (tumor, adenopatía) o quística (absceso) y es útil en el seguimiento de masas subglóticas como el hemangioma, subsecuente de tratamiento con propranolol.<sup>1,8</sup> También permite confirmar la intubación endotraqueal y guiar la cricotiroidotomía.<sup>7</sup> A pesar de sus ventajas, la ecografía laríngea es en gran parte infrutilizada.<sup>7</sup> A medida que se adquiere más experiencia, se comprenderá mejor su valor en la evaluación del estridor.<sup>6</sup>

## CONCLUSIONES

La evaluación del paciente con estridor requiere conocer los beneficios y las limitaciones de los exámenes disponibles para efectuar un diagnóstico certero con los métodos que signifiquen menos riesgo potencial para los niños. Si no hay beneficio percibido, cualquier radiación, aunque pequeña, es injustificada y puede potencialmente contribuir al desarrollo de malignidad en la vía tardía.

La radiografía simple puede delimitar el sitio de obstrucción y ayudar en el diagnóstico. Otras modalidades de diagnóstico por imágenes se utilizan en casos seleccionados.

La interpretación de las imágenes debe correlacionarse con los antecedentes y el examen físico. Es fundamental la cautela y el buen juicio clínico. ■

## REFERENCIAS

1. Goodman TR, McHugh K. The role of radiology in the evaluation of stridor. *Arch Dis Child.* 1999;81(5):456-9.
2. Alvo A. El niño con estridor persistente. *Rev Chil Pediatr.* 2020;91(6):961-7.
3. Eber E. Evaluation of the upper airway. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5(1):9-16.
4. Ida JB, Thompson DM. Pediatric stridor. *Otolaryngol Clin N Am.* 2014;47(5):795-819.
5. Berg E, Naseri I, Sobol SE. The role of airway fluoroscopy in the evaluation of children with stridor. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(4):415-8.
6. Friedman S, Wasserzug O, Derowe A, Fishman G. The role of laryngeal ultrasound in the assessment of pediatric dysphonia and stridor. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol.* 2019;122:175-9.
7. Oulego-Eroz I, Terroba-Seara S, Alonso-Quintela P, Benavent-Torres R, De Castro-Vecino P, Martínez-Sáez de Jubera J. Bedside airway ultrasound in the evaluation of neonatal stridor. *J Pediatr.* 2020;227:321-3.
8. John SD, Swiscbuk LE. Stridor and upper airway obstruction in infants and children. *Radiographics.* 1992;12(4):625-43.
9. Tostevin PMJ, De Bruyn R, Hosni A, Evans JNG. The value

- of radiological investigations in pre-endoscopic assessment of children with stridor. *J Laryngol Otol.* 1995;109(9):844-8.
10. Kulendra K, Mullineux J, McDermott AL, Williams H. Are contrast swallows a relevant investigation for paediatric stridor? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(3):969-73.
  11. Beekman RP, Beek FJA, Hazekamp MG, Meijboom EJ. The value of MRI in diagnosing vascular abnormalities causing stridor. *Eur J Pediatr.* 1997;156(7):516-20.
  12. Faust RA, Remley KB, Rimell FL. Real-time, cine magnetic resonance imaging for evaluation of the pediatric airway. *Laryngoscope.* 2001;111(12):2187-90.
  13. Elders BBLJ, Hermelijn SM, Tiddens HAWM, Pullens B, Wielopolski PA, Ciet P. Magnetic resonance imaging of the larynx in the pediatric population: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(4):478-86.
  14. Darras KE, Roston AT, Yewchuk LK. Imaging acute airway obstruction in infants and children. *Radiographics.* 2015;35(7):2064-79.
  15. Jasin ME, Osguthorpe ID. The radiographic evaluation of infants with stridor. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1982;90(6):736-9.
  16. Rodríguez H, Cuestas G, Botto H, Nieto M, Cocciaglia A, Passali D, et al. Demora en el diagnóstico de un cuerpo extraño en la vía aérea en los niños. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr.* 2013;111(3):e69-73.
  17. Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, Bellia Munzón P, Bellia Munzón G. Cuerpo extraño en el esófago como causa de síntomas respiratorios en el niño. Casos clínicos. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(2):e126-30.
  18. Zanetta A, Cuestas G, Rodríguez H, Tiscornia C. Anillos vasculares: obstrucción de vía aérea en niños. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr.* 2012;110(6):e110-3.
  19. Becker M, Burkhardt K, Dulgerov P, Allal A. Imaging of the larynx and hypopharynx. *Eur J Radiol.* 2008;66(3):460-79.
  20. Donnelly KJ, Bank ER, Parks WJ, Gussack GS, Davenport P, Todd NW, et al. Three-dimensional magnetic resonance imaging evaluation of pediatric tracheobronchial tree. *Laryngoscope.* 1994;104(12):1425-30.

# Imaging studies in evaluating children with stridor

Giselle Cuestas<sup>1</sup> , Verónica Rodríguez<sup>1</sup> , Patricio Bellia Munzón<sup>1</sup> , Gastón Bellia Munzón<sup>2</sup> 

## ABSTRACT

Stridor is a symptom of upper airway obstruction and may result from congenital or acquired causes. The diagnosis is usually clinical. If further investigation is necessary for differential diagnosis, endoscopy is the method of choice in most cases.

Imaging studies are complementary to endoscopy. They allow evaluation of laryngeal and tracheobronchial pathology and extrinsic airway compressions due to tumors or vascular malformations and define a lesion's location, extent, and characteristics. They are helpful in cases of diagnostic doubt and when endoscopy is unavailable.

It is essential to understand the anatomy and pathophysiology of the respiratory tract and to be aware of the indications and limitations of complementary examinations for proper diagnosis.

The different imaging modalities available to evaluate stridor in pediatrics are described, and their advantages are discussed.

**Keywords:** *diagnostic imaging; radiography; stridor; child.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10328>.eng

**To cite:** Cuestas G, Rodríguez V, Bellia Munzón P, Bellia Munzón G. Imaging studies in evaluating children with stridor. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202410328.

<sup>1</sup> Respiratory Endoscopy Section, Division of Otorhinolaryngology; <sup>2</sup> Surgery Department; Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina.

**Correspondence to** Giselle Cuestas: [giselle\\_cuestas@yahoo.com.ar](mailto:giselle_cuestas@yahoo.com.ar)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 1-25-2024

**Accepted:** 5-6-2024



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



## INTRODUCTION

Stridor is respiratory noise caused by partial airway obstruction at the larynx, trachea, and main bronchus levels. The obstruction may be fixed or dynamic and includes congenital, inflammatory, neoplastic, and traumatic pathology.<sup>1-3</sup>

The stridor is inspiratory when the obstruction is supraglottic or glottic, biphasic when it is fixed subglottic, and expiratory when it is intrathoracic.<sup>3,4</sup>

Evaluating a child with stridor involves a detailed anamnesis and physical examination, which can guide the diagnosis with a high degree of accuracy. Should the stridor be of unusual course or present with apneas, cyanosis, feeding difficulty, respiratory distress, and respiratory failure, direct airway visualization by endoscopy is necessary and is the gold standard for definitive diagnosis of stridor. Imaging studies are complementary to clinical and respiratory endoscopy.

The appropriate choice of diagnostic modalities requires consideration of the risks and benefits of each procedure along with the clinical scenario.<sup>5</sup>

Endoscopy under local anesthesia (with flexible fiberoptics) allows assessment of laryngeal dynamics, visualization of the supraglottis, and chordal mobility. If symptoms are severe or pathology below the vocal cords is suspected, endoscopy is performed under general anesthesia (with rigid or flexible instrumentation), which allows evaluation of the larynx, trachea, and main bronchi and their segmentation.<sup>2</sup>

Endoscopy requires specialized personnel and equipment and is not always available. It is invasive, and the child's uncooperativeness may result in inadequate visualization of the larynx.<sup>6</sup> The procedure itself or the use of anesthesia may be associated with adverse effects such as hypoxia, hypercapnia, and laryngospasm.<sup>7</sup>

Consequently, attention has turned to less invasive diagnostic methods. Imaging studies make it possible to determine the site of obstruction, define the location, extent, and characteristics of a lesion, evaluate extrinsic airway compressions from tumors or vascular malformations, and examine narrow airways that are difficult to visualize by endoscopy.<sup>2,3</sup>

Although more sophisticated studies are now available, radiography maintains a role in helping to identify the cause of stridor; it is the initial test of choice in pediatric patients.<sup>8</sup> Lateral neck radiograph helps reveal structural pathology in the child with inspiratory or biphasic stridor, while the barium swallow allows identification of pathology causing extrinsic tracheal compression in children

with expiratory stridor. Other imaging studies are used in selected cases.

The different imaging modalities available to evaluate stridor, their benefits, and limitations are described (*Table 1*).<sup>1,3,6,9-13</sup>

## PLAIN RADIOGRAPHY

Plain neck and chest radiographs can establish the location and nature of an airway obstruction.

A neck radiograph is helpful for soft-tissue assessment, especially a lateral projection.<sup>14</sup> It can quickly, safely, and inexpensively identify airway injuries (*Figure 1*).<sup>4</sup>

It should be requested using the soft tissue technique (low kilovoltage), with the neck in hyperextension and inspiration.<sup>9,14</sup>

During expiration, the trachea narrows and deviates anteriorly, which may give a false impression of retropharyngeal thickening.<sup>14,15</sup>

In the frontal view, the infant's trachea is displaced to the right due to the aortic arch, which may simulate a mediastinal lesion.<sup>8,15</sup> Knowledge of the normal anatomy is necessary to identify an abnormality and must be interpreted in the context of history, physical examination, and diagnostic suspicion.<sup>1,8</sup>

The diagnosis of croup and epiglottitis is clinical, and complementary examinations are not usually necessary.<sup>3</sup> An anteroposterior neck radiograph in a child with croup may show the typical symmetric progressive narrowing of the subglottis and cervical trachea with the apex at the glottis (bell jar sign). In epiglottitis, the lateral neck radiograph shows edema of the epiglottis (thumb sign) and thickened aryepiglottic folds.<sup>1,8,14</sup>

If the patient is positioned appropriately, the anteroposterior width of the retropharyngeal soft tissue should be less than the anteroposterior width of the cervical vertebra.<sup>14</sup> Lymphadenopathy and abscesses can lead to retropharyngeal thickening and cause airway obstruction. It is essential to evaluate for the presence of an ingested foreign body (FB), which may be the cause of the infection.<sup>14</sup>

Radiography is sufficient to identify thickening; however, defining the precise cause requires other studies (ultrasound, magnetic resonance imaging [MRI], or computed tomography [CT] with contrast).<sup>8</sup>

Other obstructive lesions that may be detected include cysts, stenosis, laryngeal membrane, and subglottic hemangioma. The diagnosis is usually confirmed by endoscopy.<sup>8</sup> In the case of extrinsic masses compressing the airway (cysts,

**TABLE 1. Benefits and limitations of different imaging modalities in the evaluation of the child with stridor**

	<b>Benefits</b>	<b>Limitations</b>
Plain radiograph	Wide availability. It is low-cost. Does not require sedation. Useful to locate the lesion and rule out different pathologies.	Radiation exposure. Several factors (patient position, crying, radiological technique, and respiratory phase) can significantly alter the appearance of the airway, leading to misinterpretation.
Fluoroscopy	Non-invasive, easy to perform, and fast. Identifies dynamic lesions of the airway and evaluates multiple sites of obstruction simultaneously. Useful when there is difficulty in obtaining radiography (lack of cooperation).	Radiation exposure. Poor sensitivity.
Contrast studies of the gastrointestinal tract	Wide availability. Does not require sedation. Evaluates structural or functional abnormality from the oral tract to the gastroesophageal junction. Provides a dynamic investigation of swallowing (can detect aspiration and reflux).	Radiation exposure. The cause of stridor can be inferred by esophageal indentation patterns, but vascular structures or masses are not seen.
Bronchography	Useful to evaluate congenital tracheobronchial malformations, dynamic or fixed bronchial obstructions, and bronchial patency beyond endoscopic visibility.	Radiation exposure. Need for general anesthesia. Risk of respiratory obstruction.
Computed tomography	Availability. Fast data acquisition. Decreased motion artifacts. Excellent detail of the airway and surrounding tissues. Good spatial resolution. Non-invasive.	Exposure to ionizing radiation. Injection of intravenous contrast medium is sometimes necessary, which involves puncture and risk of adverse reactions in susceptible patients. Need for sedation in young children. Limited use for dynamic imaging because it exposes the thyroid gland, an organ sensitive to radiation.
Magnetic resonance imaging	Does not use ionizing radiation. High resolution image with excellent contrast of the different tissues. Good visualization of vascular structure without the need of iodinated contrast administration. Excellent anatomical resolution. Possibility of dynamic images. Non-invasive.	Less availability. Cost. Due to long acquisition times, images may be prone to motion artifacts (related to swallowing, breathing, pulsation, and vascular pulsation). Longer sedation time. Limited spatial resolution. Limitations in identifying bone involvement and differentiating between malignant and inflammatory lesions.
Ultrasound	Non-invasive, radiation-free, and well tolerated, with no need for sedation. Allows dynamic and anatomical evaluation of the larynx. Useful to evaluate cervical lesions.	Operator-dependent. Lack of experience in the evaluation of the larynx. Limited usefulness in evaluating the thorax and mediastinum (except for a lesion in the superior mediastinum).

neoplasms, lymphadenopathy), CT or MRI are necessary to evaluate them.

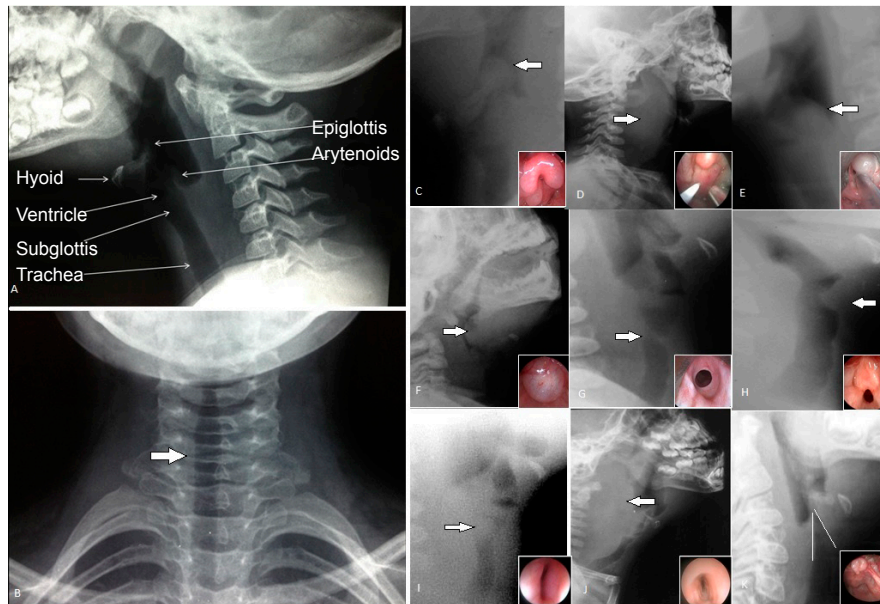
Laryngomalacia is the most frequent cause of inspiratory stridor in children under six months of age. Its typical radiographic findings consist of downward and posterior flexion of the epiglottis and shortening of the aryepiglottic folds. However, most are not diagnosed with radiography, as malacia is a dynamic phenomenon and

radiography presents a static image.<sup>1,8</sup> The clinical diagnosis is confirmed with flexible fibroscopy under local anesthesia.

Chest radiography is indicated to evaluate the lungs and cardiac size and to help exclude the presence of a FB.<sup>1</sup>

In the presence of suspected FB, neck and chest radiographs can help identify the location, type, and number of FB.<sup>14</sup>

FIGURE 1. Imaging studies



A and B. Plain radiograph of the neck. Normal airway anatomy. A. Lateral view in hyperextension and inspiration. B. Anteroposterior view. Air column (arrow).

C to K. Lateral neck radiograph and endoscopic image. C. Epiglottitis: epiglottis edema, thumb sign (arrow). D. Retropharyngeal abscess: thickening of the retropharyngeal soft tissue (arrow). E. Laryngeal cyst: round supraglottic image (arrow). F. Vallecula cyst: round image at the base of the tongue (arrow). G. Subglottic stenosis (arrow).

H. Laryngeal membrane with subglottic involvement (arrow). I. Hemangioma: round mass in subglottis (arrow). J. Extrinsic compression of the airway by a tumor (arrow). K. Laryngomalacia: posterior bending of epiglottis and shortening of arytenoepiglottic folds (triangle).

Radiologic investigation can confirm an FB aspiration but should not be used to exclude it, as most of the FBs in the airway are radiolucent (food, plastic). Showing a radiopaque object or indirect signs, such as obstructive emphysema, atelectasis, or consolidation, may be expected. However, rigid endoscopy under general anesthesia is the best diagnostic and therapeutic method.<sup>16</sup>

Occasionally, a FB in the esophagus may cause respiratory symptoms when compressing the trachea.<sup>17</sup> Plain radiography can confirm the diagnosis, as most of the ingested FBs are radiopaque. It is essential to differentiate a coin (the most common FB) from a button cell because of the early damage that the battery can cause<sup>14,17</sup> (Figure 2).

### FLUOROSCOPY

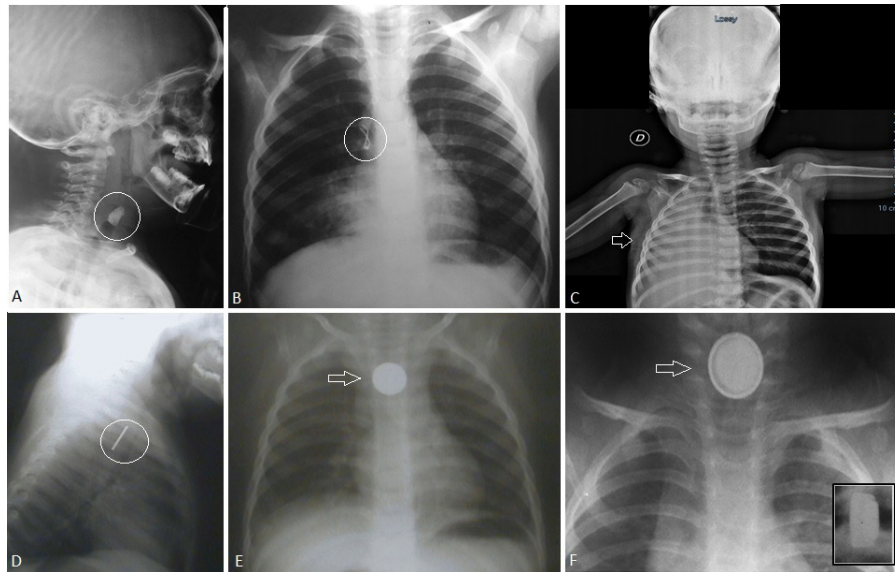
Fluoroscopy shows organs and internal structures in motion in real-time. Inspiratory and expiratory airway fluoroscopy allows multiple sites of obstruction to be assessed simultaneously and to identify dynamic lesions such as tracheomalacia.<sup>1</sup>

Due to its high specificity, it can be applied in suspected FB, stenosis, and airway masses. However, its sensitivity is low.<sup>3,5</sup> A negative result requires further evaluation, which, added to radiation exposure, makes its value as a diagnostic tool uncertain.<sup>5</sup>

### CONTRAST STUDIES

Barium swallow helps evaluate the child with stridor, especially with an expiratory component, to identify pathologies that cause extrinsic tracheal compression, which usually has a vascular origin; less frequent are tumors, cysts, heart disease, and abscesses (Figure 3).<sup>3,9,10,18</sup> Esophageal patterns of indentation can infer the cause.<sup>1</sup>

Vascular rings are congenital anomalies of the aortic arch and branches that compress the trachea and esophagus to varying degrees. Symptoms appear in the first months of life with biphasic or expiratory stridor and respiratory distress. In the double aortic arch, bilateral lateral curvilinear lateral indentations are seen in the frontal view of the esophagus. The lateral projection shows the pulmonary artery sling as an anterior notch of the upper esophagus. In

**FIGURE 2. Foreign bodies in the aerodigestive tract**

A. Lateral neck radiograph: radiopaque foreign body in larynx (stone) (circle). B. Frontal chest X-ray: radiopaque foreign body in right main bronchus (wire) (circle). C. Frontal chest and neck X-ray: right pulmonary atelectasis due to aspiration of bean (radiolucent) (arrow). D and E. Foreign body in the esophagus with tracheal compression. Chest X-ray. D. Lateral view. Coin and tracheal compression (circle). E. Anteroposterior view. Coin in the upper third of the esophagus (arrow). F. Button battery in the esophagus. Chest X-ray, anteroposterior view: double contour image (arrow). Inset: lateral view. The step-off sign is observed.

tracheal compression by the innominate artery, the esophagogram is normal.<sup>1,18</sup>

Performing endoscopy and barium swallow to identify extrinsic compression will depend on access to these procedures and the treating professional team.

In the case of a radiolucent FB impacted in the esophagus, a repletion defect producing the object can be observed in the barium swallow.<sup>1,8,17</sup> Also, contrast studies (serial esophagogastroduodenal or swallowing videofluoroscopy) can detect gastroesophageal reflux (can cause or contribute to stridor) and laryngeal cleft. The latter results from failure of fusion of the posterior cricoid lamina and tracheoesophageal septum, resulting in the passage of contrast from the esophagus to the larynx and trachea. An endoscopy will confirm the diagnosis.<sup>1</sup>

Bronchography is a radiographic examination that involves introducing into the tracheobronchial tree a water-soluble contrast substance that makes the bronchi visible and allows even the finest distributions to be seen. It is performed with tracheobronchoscopy, which evaluates congenital tracheobronchial malformations (micro trachea), bronchial obstructions, bronchial patency beyond

endoscopic visibility, and bronchial fistulas.

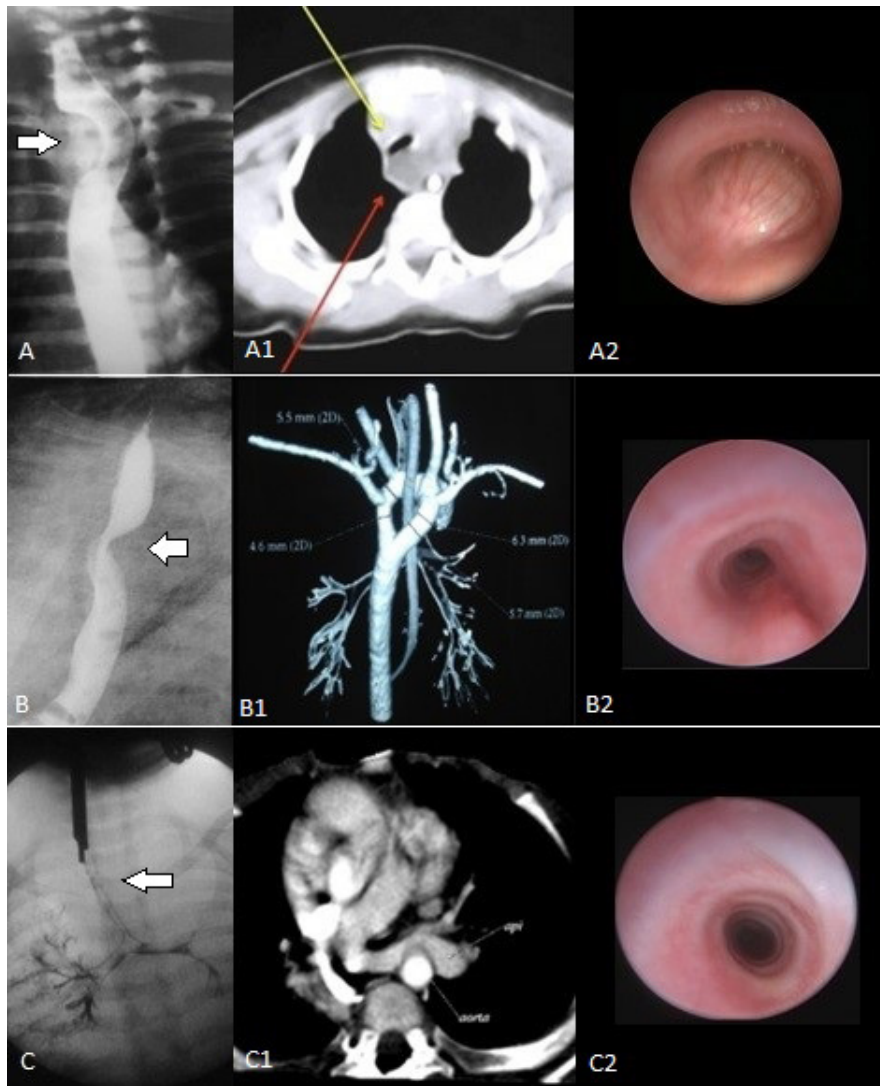
### COMPUTED TOMOGRAPHY AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING

They allow evaluation of the location and extent of cervical or thoracic masses, cardiovascular anomalies compressing the airway, and delineation of cysts, laryngoceles, and abscesses.<sup>3,4,11,19</sup>

MRI is excellent in evaluating cervical, mediastinal, and chest wall masses (of tumor or vascular origin) but is of little use in evaluating the airway and lung parenchyma. CT is currently the most widely used imaging method to assess the airway. It allows the evaluation of the airway wall and adjacent tissues and reconstructions. CT is requested to specify the region (neck and thorax) according to the presumptive diagnosis.

In the initial evaluation of the child with the suspected vascular ring, esophagogram and endoscopy are helpful, but the tests that confirm the diagnosis are angiotomography or angioresonance, which determine the cause of compression and provide the surgeon with the information to proceed with surgical correction, if necessary. Unlike angiography, they are

**FIGURE 3. Contrast studies**



*A. Bronchogenic cyst. Esophagogram where esophageal compression is visualized (arrow). A1. Computed tomography, axial section. Tracheal compression (upper arrow) and cyst (lower arrow). A2. Endoscopic image of the airway. B. Vascular ring: double aortic arch. Esophagogram with lateral indentation (arrow). B1. Computed tomography with three-dimensional reconstruction showing the double aortic arch. B2. Endoscopic image of the airway. C. Complete tracheal rings (microtrachea). They can be associated with pulmonary artery sling. Bronchography with the micro trachea visualized (arrow). C1. Computed tomography, axial view. The left pulmonary artery originates from the right pulmonary artery and passes between the trachea and esophagus until it reaches the left hilum. C2. Endoscopic image showing the complete tracheal rings.*

noninvasive and allow differential diagnosis with other causes of extrinsic airway compression: mediastinal tumors, bronchogenic cysts, and hemangioma, among others.<sup>18</sup>

*Real-time dynamic laryngeal MRI* (cine-MRI) can image moving structures. It can detect dynamic processes such as reduced chordal mobility, tracheomalacia, or pulsatile compression. This technique requires full cooperation, without

the influence of anesthetics, so its implementation in pediatrics is rare.<sup>12</sup>

CT is the method of choice to evaluate laryngeal fractures.<sup>19</sup> It is also indicated in complex cases of FB aspiration (e.g., suspected complication, residual FB after bronchoscopy). It allows the FB to be evidenced, whether radiolucent or radiopaque.<sup>14</sup>

CT with intravenous contrast is used to

delineate the extent of abscesses and evaluate complications.<sup>19</sup> In the patient with hemangioma, the well-demarcated soft tissue mass is enhanced with contrast. The hemangioma may be even more evident on MRI with classic very bright T2 signal intensity.<sup>13</sup>

Computer-assisted image reconstruction has enabled *three-dimensional (3D) airway reconstruction*, which helps assess the extent and severity of the obstruction and the relationship to adjacent structures and planning surgical intervention.<sup>4,20</sup>

In recent years, the use of *virtual CT endoscopy* has been described. It can provide a noninvasive endoscopic evaluation simulation but not replace conventional laryngotracheobronchoscopy. It helps detect fixed airway lesions and helps to visualize the distal portion in cases of total obstruction. However, it has limitations in evaluating dynamic obstruction, does not provide information on mucosal quality (cicatricial vs. inflammatory), and can lead to artifacts due to mucus retention distal to the obstruction.<sup>3</sup>

## ECOGRAPHY

Ultrasonography is the first method to evaluate possible cervical lesions; conversely, it is not indicated in thoracic pathology.

Laryngeal ultrasound is a new diagnostic tool that has proven helpful in specific abnormalities that cause stridor, mainly in neonates.

It allows dynamic and anatomical evaluation of the larynx.<sup>1,6</sup> It has been used to diagnose chordal palsy (the affected vocal cord is observed immobile or moving medially in inspiration) and evaluate space-occupying lesions. It can determine whether the mass is solid (tumor, adenopathy) or cystic (abscess) and is helpful in the follow-up of subglottic masses, such as hemangioma, after treatment with propranolol.<sup>1,8</sup> It can also confirm endotracheal intubation and guide cricothyroidotomy.<sup>7</sup> Despite its advantages, laryngeal ultrasound needs to be more utilized.<sup>7</sup> As more experience is gained, its value in evaluating stridor will be better understood.<sup>6</sup>

## CONCLUSIONS

Evaluating the patient with stridor requires knowledge of the benefits and limitations of available tests to diagnose accurately with methods that pose the least potential risk to children. If there is no perceived benefit, any radiation, however small, is unwarranted and can

contribute to the development of malignancy in the late pathway.

Plain radiography can delineate the site of obstruction and aid in diagnosis. Other imaging modalities are used in selected cases.

Interpretation of imaging should correlate with history and physical examination. Caution and good clinical judgment are essential. ■

## REFERENCES

1. Goodman TR, McHugh K. The role of radiology in the evaluation of stridor. *Arch Dis Child*. 1999;81(5):456-9.
2. Alvo A. El niño con estridor persistente. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(6):961-7.
3. Eber E. Evaluation of the upper airway. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5(1):9-16.
4. Ida JB, Thompson DM. Pediatric stridor. *Otolaryngol Clin N Am*. 2014;47(5):795-819.
5. Berg E, Naseri I, Sobol SE. The role of airway fluoroscopy in the evaluation of children with stridor. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(4):415-8.
6. Friedman S, Wasserzug O, Derowe A, Fishman G. The role of laryngeal ultrasound in the assessment of pediatric dysphonia and stridor. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol*. 2019;122:175-9.
7. Oulego-Erroz I, Terroba-Seara S, Alonso-Quintela P, Benavent-Torres R, De Castro-Vecino P, Martínez-Sáez de Jubera J. Bedside airway ultrasound in the evaluation of neonatal stridor. *J Pediatr*. 2020;227:321-3.
8. John SD, Swiscbuk LE. Stridor and upper airway obstruction in infants and children. *Radiographics*. 1992;12(4):625-43.
9. Tostevin PMJ, De Bruyn R, Hosni A, Evans JNG. The value of radiological investigations in pre-endoscopic assessment of children with stridor. *J Laryngol Otol*. 1995;109(9):844-8.
10. Kulendra K, Mullineux J, McDermott AL, Williams H. Are contrast swallows a relevant investigation for paediatric stridor? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(3):969-73.
11. Beekman RP, Beek FJA, Hazekamp MG, Meijboom EJ. The value of MRI in diagnosing vascular abnormalities causing stridor. *Eur J Pediatr*. 1997;156(7):516-20.
12. Faust RA, Remley KB, Rimell FL. Real-time, cine magnetic resonance imaging for evaluation of the pediatric airway. *Laryngoscope*. 2001;111(12):2187-90.
13. Elders BBLJ, Hermelijn SM, Tiddens HAWM, Pullens B, Wielopolski PA, Ciet P. Magnetic resonance imaging of the larynx in the pediatric population: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(4):478-86.
14. Darras KE, Roston AT, Yewchuk LK. Imaging acute airway obstruction in infants and children. *Radiographics*. 2015;35(7):2064-79.
15. Jasin ME, Osguthorpe ID. The radiographic evaluation of infants with stridor. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1982;90(6):736-9.
16. Rodríguez H, Cuestas G, Botto H, Nieto M, Cocciaaglia A, Passali D, et al. Demora en el diagnóstico de un cuerpo extraño en la vía aérea en los niños. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111(3):e69-73.
17. Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, Bellia Munzón P, Bellia Munzón G. Cuerpo extraño en el esófago como causa de síntomas respiratorios en el niño. Casos clínicos. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(2):e126-30.
18. Zanetta A, Cuestas G, Rodríguez H, Tiscornia C. Anillos vasculares: obstrucción de vía aérea en niños. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr*. 2012;110(6):e110-3.

19. Becker M, Burkhardt K, Dulguerov P, Allal A. Imaging of the larynx and hypopharynx. *Eur J Radiol.* 2008;66(3):460-79.

20. Donnelly KJ, Bank ER, Parks WJ, Gussack GS, Davenport P, Todd NW, et al. Three-dimensional magnetic resonance imaging evaluation of pediatric tracheobronchial tree. *Laryngoscope.* 1994;104(12):1425-30.

## Información, confianza y acceso a la vacunación contra COVID-19 en adolescentes en un centro de salud

*Estimado Editor:*

Deseamos comentar el artículo “Estudio cualitativo sobre información, confianza y acceso a la vacunación contra COVID-19 en adolescentes en un centro de salud de Buenos Aires”.<sup>1</sup>

Este estudio investigó cómo los adolescentes de Buenos Aires tomaron decisiones sobre la vacuna contra COVID-19, en términos de conocimiento, confianza y proceso de toma de decisiones. Los resultados mostraron que los adolescentes aprendieron sobre la vacuna, en una variedad de fuentes que incluían la familia, la televisión y los medios sociales. Estas fuentes también tuvieron campañas oficiales y mensajes contrarios a la vacuna. La decisión de los jóvenes no siempre fue respetada, aunque ellos tuvieran acceso a la información. Esto sugiere que, en orden a persuadir a los adolescentes para participar en campañas de vacunación, se deberían desarrollar tácticas específicas de comunicación para este grupo de edad.

Una de las limitaciones del estudio es el reducido tamaño muestral -solo 14 entrevistas- lo que podría haber limitado la generalización de los resultados. Además, la investigación no abordó explícitamente el punto de vista de los adolescentes de grupos marginales o vulnerables, que puede resultar en el descuido de obstáculos particulares que ellos encuentran cuando intentan conseguir la vacunación contra el COVID-19. Para obtener un conocimiento más amplio sobre las actitudes de los adolescentes con respecto a la vacunación, futuras investigaciones deberían esforzarse por incluir una muestra más grande y diversa.

Los estudios futuros pueden explorar la efectividad de diferentes estrategias de comunicación para promover la adopción de la vacuna entre los adolescentes, teniendo en cuenta sus necesidades específicas y sus preocupaciones. Además, estos estudios pueden investigar el rol del profesional de la salud y de intervenciones basadas en el sistema educativo, para enfrentar las indecisiones y aumentar los índices de vacunación entre los adolescentes. Para identificar y abordar las barreras para la vacunación contra COVID-19 en esta población, se deben diseñar mejor los esfuerzos de la salud

pública para responder a las necesidades de los adolescentes y promover la inmunidad de toda la comunidad.

*Hinpetch Daungsupawong<sup>1</sup>  
Viroj Wiwanitkit<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> Consultor Académico Privado. Phônông,  
República Democrática Popular Lao.*

*<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Instituto Saveetha de Ciencias  
Médicas y Técnica, Saveetha University, India.*

*Correspondencia para Hinpetch Daungsupawong:  
hinpetchdaung@gmail.com*

## REFERENCIAS

1. Santomaso CA, Pavez Rakela P, Pirker Asategui MA, More N, Cáceres F, Pedalino MP. Estudio cualitativo sobre información, confianza y acceso a la vacunación contra COVID-19 en adolescentes en un centro de salud de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr.* 2024 May 30:e202310281.

## En respuesta a la carta anterior

*Estimado/a Editor/a:*

Agradecemos la lectura crítica y los comentarios realizados por Hinpetch Daungsupawong y Viroj Wiwanitkit sobre nuestro artículo “Estudio cualitativo sobre información, confianza y acceso a la vacunación contra COVID-19 en adolescentes en un centro de salud de Buenos Aires”, publicado recientemente en su revista.

Allí se señala como limitación de nuestro estudio el reducido tamaño muestral. La decisión sobre el tamaño muestral se vincula con que comenzó a registrarse repetición en la información relevada en las entrevistas.<sup>1</sup> También se consideró que la extensión del trabajo de campo implicaba más tiempo transcurrido desde la decisión de vacunarse hasta la entrevista, con mayor riesgo de sesgo de memoria. Ambas cuestiones se consideraron para finalizar el trabajo de campo. Si bien la muestra no busca ser estadísticamente representativa, coincidimos en que una muestra de mayor tamaño podría haber permitido profundizar el análisis sobre cómo se presenta este fenómeno según género, nacionalidad o composición familiar.

Respecto a la población, se trata de adolescentes que asisten a un centro de salud; a excepción de uno, todos/as vivían en un barrio popular. La residencia en barrios populares expresa una situación de marginación respecto



del resto de la ciudad y una condición de vulnerabilidad habitacional, además de tener un efecto de amplificación de la situación de pobreza de sus residentes.<sup>2</sup> En este sentido, creemos que el estudio expresa el punto de vista de adolescentes de sectores marginados o vulnerables.

Coincidimos en la necesidad de profundizar el conocimiento sobre esta cuestión con nuevas investigaciones, incluyendo diseños de mayor tamaño muestral y combinando distintos diseños metodológicos. Acordamos también en la importancia de evaluar las intervenciones de los equipos de salud y de las instituciones educativas. En nuestro país, en el campo de la salud adolescente hay múltiples experiencias de abordajes intersectoriales entre salud y educación; por ejemplo: consejerías de salud en escuelas, talleres realizados por equipos de salud en escuelas, implementación de la libreta de salud escolar. Sería interesante evaluar el resultado de este tipo de intervenciones para la cuestión de la vacunación adolescente en particular.

Por último, coincidimos en que la garantía del derecho a la vacunación de la población

adolescente redundará en beneficios para toda la sociedad.

Las autoras agradecemos nuevamente la lectura crítica y los comentarios recibidos. Quedamos a disposición.

Sin otro particular, atentamente,

*Carla A. Santomaso*

Centro de salud y acción comunitaria N° 28.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia para Carla A. Santomaso:

agustinasantomaso@gmail.com

## REFERENCIAS

1. Ulin PR, Robinson ET, Tolley EE. Investigación aplicada en salud pública: Métodos cualitativos. Washington DC: Organización panamericana de la Salud; 2006 [Consulta: 3 de junio de 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/729/9275316147.pdf>
2. Ziccardi A. Desigualdad urbana, espacio público y participación de la ciudadanía. En Pinto JB (Ed). Reinvenção da democracia na América Latina. Río de Janeiro: Letra Capital; 2013: 85-108. [Consulta: 3 de junio de 2024]. Disponible en: <https://ru.iis.sociales.unam.mx/bitstream/IIS/5656/2/Desigualdad%20urbana%20espacio%20p%C3%bablico%20y%20participacion%20de%20la%20ciudad.pdf>

## Information, trust in and access to COVID-19 vaccines among adolescents at a healthcare center: Correspondence

Dear Editor,

We would like to comment on “Qualitative study on information, trust in and access to COVID-19 vaccines among adolescents at a healthcare center in Buenos Aires, Argentina.”<sup>1</sup> This study looked into how adolescents in Buenos Aires made decisions on the COVID-19 vaccine in terms of knowledge, trust, and decision-making processes. The results showed that teenagers learned about the vaccine from a variety of sources, including family, TV, and social media. These sources included official campaigns and messages opposing the vaccine. Their decision about the vaccine was not always honored, even though they had access to information. This suggests that, in order to persuade adolescents to participate in vaccination campaigns, specific communication tactics should be developed for this age group.

One of the study’s weaknesses was its tiny sample size—just 14 interviews—which might have limited how far the results could be applied. Furthermore, the research did not explicitly tackle the viewpoints of teenagers from marginalized or underprivileged groups, which may have resulted in the neglect of particular obstacles they encounter while attempting to obtain and obtain the COVID-19 vaccination. In order to obtain a more thorough knowledge of teenage attitudes regarding vaccination, future research should strive to include a larger and more diverse sample.

Further research could explore the effectiveness of different communication strategies in promoting vaccine uptake among adolescents, taking into account their specific needs and concerns. Additionally, future studies could investigate the role of healthcare providers and school-based interventions in addressing vaccine hesitancy and increasing vaccination rates among adolescents. By identifying and addressing barriers to COVID-19 vaccination in this population, public health efforts can be better tailored to meet the needs of adolescents and promote community-wide immunity.

*Hinpetch Daungsupawong<sup>1</sup>  
Viroj Wiwanitkit<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Private Academic Consultant, Phonhong, Lao People’s Democratic Republic.

<sup>2</sup>Medical College, Saveetha Institute of Medical and Technical Sciences Saveetha University India.

Correspondence to Hinpetch Daungsupawong:  
*hinpetchdaung@gmail.com*

## REFERENCES

1. Santomaso CA, Pavez Rakela P, Pirker Asategui MA, More N, Cáceres F, Pedalino MP. Estudio cualitativo sobre información, confianza y acceso a la vacunación contra COVID-19 en adolescentes en un centro de salud de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr.* 2024 May 30:e202310281.

## Author’s reply

Dear editor:

We appreciate the critical reading and comments made by Hinpetch Daungsupawong and Viroj Wiwanitkit on our article “Qualitative study on information, trust in and access to COVID-19 vaccines among adolescents at a health center in Buenos Aires”, recently published in your journal.

There, the small sample size is pointed out as a limitation of our study. The decision on the sample size is linked to the fact that repetition began to be recorded in the information collected in the interviews.<sup>1</sup> It was also considered that the prolongation of the fieldwork implied more time elapsed from the decision to be vaccinated to the interview, with a greater risk of memory bias. Both questions were considered to finalize the fieldwork. Although the sample does not seek to be statistically representative, we agree that a larger sample could have allowed for a deeper analysis of how this phenomenon occurs according to gender, nationality or family composition.

Regarding the population, these are adolescents who attend a health center; with the exception of one, all of them lived in a popular neighborhood. Residence in popular neighborhoods expresses a situation of marginalization with respect to the rest of the city and a condition of housing vulnerability, in addition to having an effect of amplifying the poverty situation of its residents.<sup>2</sup> In this sense, we believe that the study expresses the point of view of adolescents from marginalized or vulnerable sectors.

We agree on the need to deepen knowledge on this issue with new research, including designs

with larger sample sizes and combining different methodological designs. We also agree on the importance of evaluating the interventions of health teams and educational institutions. In our country, in the field of adolescent health, there are multiple experiences of intersectoral approaches between health and education; for example: health counseling in schools, workshops carried out by health teams in schools, implementation of the school health booklet. It would be interesting to evaluate the outcome of this type of intervention for the issue of adolescent vaccination in particular.

Finally, we agree that guaranteeing the right to vaccination of the adolescent population will result in benefits for the entire society.

The authors thank you again for the critical reading and comments received. We remain available.

Without further ado, sincerely,

*Carla A. Santomaso*

Health and Community Action Center No. 28.

City of Buenos Aires.

Correspondence to Carla A. Santomaso:

agustinasantomaso@gmail.com

## REFERENCES

1. Ulin PR, Robinson ET, Tolley EE. Investigación aplicada en salud pública: Métodos cualitativos. Washington DC: Organización panamericana de la Salud; 2006. [Accessed on: 3 de junio de 2024]. Available at: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/729/9275316147.pdf>
2. Ziccardi A. Desigualdad urbana, espacio público y participación de la ciudadanía. En Pinto JB (Ed). Reinvenção da democracia na América Latina. Rio de Janeiro: Letra Capital; 2013: 85-108. [Accessed on: 3 de junio de 2024]. Available at: <https://ru.iis.sociales.unam.mx/bitstream/IIS/5656/2/Desigualdad%20urbana%20espacio%20p%C3%ABablico%20y%20participacion%20de%20la%20ciudad.pdf>

JAMA PEDIATR. 2024 MAR 1;178(3):213-214.  
DOI: 10.1001/JAMAPEDIATRICS.2023.5761.  
PMID: 38165711.

### Consideraciones éticas para la aplicación de inteligencia artificial en pediatría

An Overarching Framework for the Ethics of Artificial Intelligence in Pediatrics.

Sisk BA, Antes AL, DuBois JM.

#### RESUMEN

El artículo ofrece una visión completa sobre el impacto de la inteligencia artificial (IA) en la atención pediátrica; destaca su potencial para mejorar el diagnóstico y tratamiento, así como las tensiones éticas asociadas. Por un lado, se resalta cómo la IA puede mejorar la precisión del diagnóstico, la selección de tratamientos y la eficiencia en la atención médica pediátrica. Pero por otro lado, se señalan preocupaciones éticas como la confiabilidad de los resultados, el impacto en las relaciones clínicas, la equidad en la distribución de beneficios y la privacidad de los datos. Además, se propone un marco heurístico con tres preguntas clave (¿es cierto?, ¿es bueno?, ¿es prudente?) para evaluar la conducta responsable de la investigación en el uso de IA en la atención pediátrica, enfatizando la importancia de tomar decisiones éticamente informadas que prioricen el bienestar del paciente.

#### COMENTARIO

Es importante conocer que el uso de la IA en pediatría presenta varios aspectos éticos que deben abordarse para garantizar su integración de manera responsable y que genere beneficios para los pacientes. Por ello, es necesario que se garantice la confiabilidad de los resultados de la IA para evitar la difusión de información inexacta o engañosa. También se debe garantizar que los beneficios de la IA en pediatría se distribuyan equitativamente, y que se mantenga la privacidad y la seguridad de los datos.

Para abordar estos aspectos éticos, la Organización Mundial de la Salud, la Organización Panamericana de la Salud, la Unión Europea y el gobierno de EE. UU., han publicado recomendaciones donde se consideran estrategias para la adopción de IA que tomen en cuenta directrices éticas y estructuras de gobernanza claras para el desarrollo y uso de estas tecnologías, así también como garantizar transparencia en los algoritmos y en los procesos

de toma de decisiones, especialmente con la participación de la comunidad para garantizar que las soluciones de IA satisfagan las necesidades de todos los usuarios.<sup>1-4</sup>

El trabajo de Sisk y cols. propone un marco heurístico para evaluar el accionar responsable cuando se utiliza la IA en la atención pediátrica, que implica formular tres preguntas clave: ¿es cierto?, ¿es bueno?, ¿es prudente? Estas preguntas sirven como guía para evaluar las implicaciones y consideraciones éticas asociadas al uso de tecnologías de IA en la atención médica pediátrica.

¿Es cierto? Esta pregunta se centra en la confiabilidad y precisión de los resultados de la IA. Implica evaluar la confiabilidad de la información generada por la IA, la validez de las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento y el potencial de información errónea o imprecisiones en los sistemas de IA. Los investigadores y proveedores de atención médica deben garantizar que estas tecnologías brinden información precisa y basada en evidencia para respaldar la toma de decisiones clínicas.

¿Es bueno? Esta pregunta se refiere al impacto general de las tecnologías de IA por lo que se debe evaluar si su uso en pediatría conduce a mejores resultados de salud, mejora las experiencias de los pacientes y defiende principios éticos como la beneficencia, la no maleficencia y la justicia. Las consideraciones de equidad, privacidad y preservación de los valores humanos en las interacciones de atención médica son esenciales al evaluar la bondad de las aplicaciones de IA.

¿Es prudente? Esta pregunta profundiza en las implicaciones más amplias y las consecuencias a largo plazo de la integración de las tecnologías de IA en la atención pediátrica. Implica considerar la conveniencia de utilizar la IA en la atención médica, incluidos los riesgos potenciales, las consecuencias no deseadas y los impactos sociales de la adopción de la IA.

Aplicar este marco heurístico puede permitir evaluar sistemáticamente las dimensiones éticas del uso de la IA en la atención pediátrica, abordar los riesgos potenciales y tomar decisiones informadas que prioricen el bienestar del paciente. Esto permitirá aprovechar el potencial de las tecnologías de IA en pediatría y al mismo tiempo defender los principios éticos y proteger el bienestar de los pacientes pediátricos.

Paula Otero 

Subcomisión de Tecnologías de Información y  
Comunicación  
Sociedad Argentina de Pediatría

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Ethics and governance of artificial intelligence for health. Geneva: WHO; 2021. [Consulta: 14 de marzo de 2024]. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029200>
2. Pan American Health Organization. Q&A on artificial intelligence for supporting public health: Reference tool to support the exchange of information and promote open conversations and debates. Washington, DC: PAHO; 2024. [Consulta: 14 de marzo de 2024]. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/59315>
3. Bird E, Fox-Skelly J, Jenner N, Larbey R, et al. The ethics of artificial intelligence: Issues and initiatives. Brussel: Secretariat of the European Parliament; 2020. [Consulta: 14 de marzo de 2024]. Disponible en [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2020/634452/EPRS\\_STU\(2020\)634452\\_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2020/634452/EPRS_STU(2020)634452_EN.pdf)
4. White House Office of Science and Technology Policy. Blueprint for an AI bill of rights: making automated systems work for the American people. 2022. [Consulta: 14 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2022/10/Blueprint-for-an-AI-Bill-of-Rights.pdf>

PEDIATRICS. 2024;153(1):E2023062784.  
DOI:10.1542/PEDS.2023-062784

## Uso de restricción farmacológica durante los ingresos por salud mental a hospitales infantiles

Pharmacologic Restraint Use During Mental Health Admissions to Children's Hospitals.

Masserano B, Hall M, Wolf R, Diedrich A, et al.

## RESUMEN

**Objetivos:** Los ingresos por razones de salud mental están aumentando en los hospitales infantiles de EE. UU. Estos pacientes pueden experimentar agitación que requiera restricción farmacológica. Este estudio caracterizó el uso de restricciones farmacológicas en unidades médicas de internación según el diagnóstico primario de salud mental.

**Métodos:** Estudio retrospectivo y transversal; se utilizó la base de datos del Sistema de Información de Salud Pediátrica. Se incluyeron

niños de 5 a 17 años ingresados por un diagnóstico primario de salud mental entre 2016 y 2021. Se determinaron las tasas de uso de restricción farmacológica por cada 1000 días-paciente para 13 diagnósticos de salud mental y se observaron tendencias a lo largo del tiempo con regresión de Poisson.

**Resultados:** De 91 898 hospitalizaciones en 43 hospitales, el 3 % de las admisiones y el 1,3 % de los días-paciente involucraron restricción farmacológica. Las tendencias en la tasa de uso de restricciones farmacológicas se mantuvieron estables (intervalo de confianza del 95 % [IC95%] 0,7-2,1), mientras que la incidencia aumentó en un 141 %. Los diagnósticos con las tasas más altas de días de restricción farmacológica por cada 1000 días-paciente incluyeron autismo (79,4; IC95% 56,2-112,3), trastornos relacionados con sustancias (45,0; IC95% 35,9-56,4) y trastornos disruptivos (44,8; IC95% 25,1-79,8). La tasa de restricción aumentó significativamente en los trastornos disruptivos (razón de tasas [RR] 1,4; IC95% 1,1-1,6), trastornos bipolares (RR 2,0; IC95% 1,4-3,0), trastornos alimentarios (RR 2,4; IC95% 1,5-3,9) y trastornos somáticos (RR 4,2; IC95% 1,9-9,1). La tasa disminuyó significativamente para el autismo (RR 0,8; IC95% 0,6-1,0) y los trastornos de ansiedad (RR 0,3; IC95% 0,2-0,6).

**Conclusiones:** El uso de restricciones farmacológicas entre niños hospitalizados con un diagnóstico primario de salud mental aumentó en incidencia y varió según el diagnóstico. Caracterizar las tasas y tendencias de restricción por diagnóstico puede ayudar a identificar a los pacientes en riesgo y guiar intervenciones específicas para mejorar la utilización de la restricción farmacológica.

## COMENTARIO

*El incremento en las consultas y diagnósticos de salud mental pediátrica durante las últimas dos décadas ha dado lugar a un aumento proporcional en la incidencia de emergencias y hospitalizaciones psiquiátricas en niños y adolescentes.<sup>1</sup> Este fenómeno se ha acelerado en el contexto de la pandemia de COVID-19, con una mayor gravedad en los cuadros clínicos.<sup>2,3</sup>*

*En este estudio, se analizan las tasas de contenciones farmacológicas en pacientes con excitación psicomotriz internados por problemas de salud mental en salas de hospitales pediátricos generales. Además, se investiga*

la evolución de estas tasas entre 2016 y 2021, así como los factores que podrían influir en el uso de la contención farmacológica. Entre estos factores, los diagnósticos de autismo, trastornos relacionados con sustancias y trastornos de conducta presentaron las tasas más elevadas. El estudio es relevante debido al gran número de casos analizados (más de 90 000) y su enfoque específico en las contenciones en salas pediátricas generales. Aunque los resultados no abarcan todos los casos de contención farmacológica (solo aquellos que involucraron antipsicóticos intramusculares o intravenosos) y no son directamente extrapolables a nuestro país, es interesante considerar estos factores para abordar la reducción de contenciones farmacológicas evitables en niños y adolescentes hospitalizados. Es importante destacar el efecto observado de la duración de las internaciones (superiores a 7 días), sobre el incremento en la incidencia de contenciones farmacológicas.

Estos resultados indican la importancia de tomar precauciones específicas en niños y adolescentes con autismo, trastornos relacionados con sustancias y trastornos de conducta. Además, es fundamental esforzarse por reducir el tiempo de internación innecesaria

y mejorar la formación del personal de sala en el manejo de la agitación aguda. La capacitación en programas de modificación de conducta y el aumento del personal psiquiátrico también se han asociado a la reducción de la contención farmacológica en pacientes pediátricos internados.<sup>4</sup>

Sebastián Cukier 

Servicio de Salud Mental

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

## REFERENCIAS

1. Parlamento Europeo. INFORME sobre la salud mental. 2023. [Consulta: 26 de marzo de 2024]. Disponible en: [www.europarl.europa.eu/doceo/document/A-9-2023-0367\\_ES.html](http://www.europarl.europa.eu/doceo/document/A-9-2023-0367_ES.html)
2. Dragioti E, Li H, Tsitsas G, Lee LH, et al. A large-scale meta-analytic atlas of mental health problems prevalence during the COVID-19 early pandemic. *J Med Virol*. 2022;94(5):1935-49.
3. Zhang SX, Batra K, Xu W, Liu T, et al. Mental disorder symptoms during the COVID-19 pandemic in Latin America—a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2022;31:e23.
4. Carlson GA, Chua J, Pan K, Hasan T, et al. Behavior modification is associated with reduced psychotropic medication use in children with aggression in inpatient treatment: A retrospective cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(5):632-41.e4.

Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Médicas  
Instituto de Pediatría y Puericultura. Profesor: Dr. J. P. Garrahan

## MIOPATIA ATROFICA PROGRESIVA DE COMIENZO DISTAL \*

POR LOS

DRES. HECTOR J. VAZQUEZ y MARCOS TURNER

Dada su extraordinaria rareza en la literatura universal, presentamos un caso de atrofia muscular primitiva idiopática de comienzo distal.

Bajo el nombre de *atrofias musculares* se comprende una perturbación de la nutrición de los músculos estriados caracterizada por la disminución de su volumen. (Déjèrine<sup>11</sup>).

Desde el punto de vista de la etiopatogenia hay que distinguir dos grandes tipos: las atrofias que revelan una perturbación nutritiva primitiva y aislada del fascículo muscular "*atrofia muscular protopática*" (Miopatía progresiva o atrofia muscular miopática o distrofia muscular progresiva) y las que se presentan como consecuencia de una lesión de los centros tróficos (célula motriz, cilindro eje) "*atrofia muscular de causa nerviosa o deuteropática*". (Poliomielitis aguda, poliomyelitis crónica o enfermedad de Aran-Duchenne, polineuritis, siringomielia, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis en placas a forma amiotrófica, etc.).

Algunos autores<sup>9</sup>, agregan un *tercer grupo mixto* en el cual incluyen aquellas atrofias musculares que por sus caracteres genéticos se asemejan a las protopáticas, ya que son heredofamiliares y comienzan por lo general a manifestarse en la infancia (Amiotrofia de Charcot-Marie-Tooth, perónea o en liga: familiar neurítica, localizada en la extremidad distal de los miembros inferiores); Amiotrofia de Werdnig-Hoffman (asienta en la raíz de los miembros, comienza en la primera infancia); Neuritis intersticial hipertrófica de Déjèrine-Gombault y Sottas (análoga a la de Charcot-Marie-Tooth más signos tabéticos y nervios engrosados).

Y un cuarto grupo de *atrofias musculares por mecanismos complejos* (Amiotrofias reflejas; amiotrofia de Shultze-Oppenheim y Casirer).

Pero por sus caracteres clínicos, las del grupo tercero son atrofias deuteropáticas heredofamiliares. Y las del grupo cuarto comprenden todas las atrofias musculares que se producen en la proximidad de una articulación inflamada, del tórax con una afección crónica pulmonar o

\* Comunicación presentada en la Sociedad Argentina de Pediatría, en la sesión del 14 de junio de 1949.

pleural, etc., que obedecen a mecanismos reflejo víscero-tróficos y que por lo tanto, muy raramente son simétricas; y las atrofiaciones de los estados avanzados de distrofia y de caquexia que son generalizadas a todo el sistema muscular.

Quedando por último, la amiotrofia de Schultze Oppenheim y Cassirer de ubicación distal, pero de comienzo doloroso, ya que se debe a un proceso de poliomyelitis.

Clínicamente es fácil de reconocer una atrofia muscular cuando surge a la mera *inspección* del paciente la existencia de aplanamientos allí donde habitualmente debe haber relieves musculares y en casos más avanzados cuando se llega a la grosera deformación y a las actitudes viciosas.

Pero en casos incipientes, cuando la atrofia es muy pequeña y más aún, como generalmente ocurre, simétrica, ella puede escapar al observador y determinar sus dudas.

La *palpación* podrá entonces indicar con frecuencia la existencia de zonas musculares atróficas de consistencia disminuía con una blandura de tejido adiposo o de zonas leñosas, endurecidas con nudosidades aisladas o confluentes, o una disminución de su fuerza contráctil. Pero la situación más o menos profunda de algunos músculos y el enmascaramiento de la atrofia unas veces por una adiposis subcutánea o aún muscular (seudohipertrofia muscular), también provocan equívocos sobre el verdadero estado muscular de la región.

Entonces un estudio minucioso de la *función de los músculos* podrá ser de gran ayuda, lo mismo que el *examen eléctrico* de los mismos; el estudio de su comportamiento ante el estímulo galvánico y farádico y la cronaximetría 6, 7.

Muy excepcionalmente podrá ser necesario tener que recurrir a la *biopsia muscular*.

#### INTERPRETACION SEMIOLOGICA DE LAS ATROFIAS MUSCULARES

El hallazgo de una atrofia muscular no tiene en sí ningún valor diagnóstico si no se le unen otras características semiológicas que permita ubicarla en la nosología: su topografía, su evolución, sus caracteres hereditarios, la existencia de contracciones fibrilares, el estudio de su comportamiento ante la excitación con corrientes galvánica y farádica, la cronaximetría, el estudio del metabolismo de los cuerpos creatínicos.

Con todo ello se podrá encasillar el caso en cuestión dentro de uno de los dos grandes grupos anteriormente citados (protopáticas y deuteropáticas) y colocarlo en la afección que corresponda.

A continuación presentamos un cuadro esquemático de ambos grupos de atrofiaciones musculares con sus caracteres semiológicos más sobresalientes:



	<i>Atr. protopáticas</i> (Miopatías)	<i>Atr. deuteropáticas</i>
<i>Topografía</i> .....	Se inicia en la porción proximal o raíz de los m.	Se inicia en la porción distal.
<i>Evolución</i> .....	Comienzo temprano por lo general. Muy lenta: años.	Comienzo tardío. Más rápidamente progresiva.
<i>Caracteres genéticos</i> .....	Son hereditarias y famil.	No lo son.
<i>Contracciones fibrilares</i> ..	Ausentes.	Presentes.
<i>Reflejos</i> .....	Disminuídos tardíamente en proporción a la atrofia	Generalmente modificados y acomp. con otras mod. neurol., por ejemplo de la sensibilidad.
<i>Electrodiagnóstico</i> .....	No dan R. D. D. Cronaxia aumentada.	R. D. D.
<i>Metabolismo</i> .....	Aumento de la creatina en orina (diabetes creatinúrica). No pueden resintetizar el fosfógeno.	No está alterado.

Hacemos hincapié en el elemento semiológico topográfico de la atrofia, pues la irregularidad de su presentación puede, como en el caso que presentamos, dificultar el diagnóstico.

Algunos autores llaman la atención sobre el polimorfismo con que se presenta la enfermedad de Erb, llegando a citar casos de atrofia asimétrica y posibilidad de la existencia de reflejos tendinosos vivos a pesar de que las distintas investigaciones incluyendo la biopsia muscular demostraron en forma inequívoca la naturaleza de la afección<sup>15</sup>.

“La topografía de la atrofia cuando ella es simétrica e igual en los dos costados, es un signo de real valor para revelar la naturaleza de la misma” (Déjèrine<sup>10, 11</sup>).

En términos generales, podemos decir que, las atrofia musculares protopáticas comienzan en la raíz de los miembros, mientras que las deuteropáticas, consecutivas a una causa nerviosa comienzan por el contrario en la extremidad de los mismos<sup>9, 15, 25</sup>.

Así, en las primeras, los músculos de la espalda y del brazo se afectan mucho antes que los del antebrazo y los de la mano, y los de la cadera y muslos antes que los pies y las piernas; en cambio, en las últimas, es por las extremidades que comienza la afección y sólo más tarde se toman las raíces de los miembros.

Resulta de esto, que se puede solamente por inspección obtener presunciones muy fundadas sobre la naturaleza del proceso que se revela por atrofia musculares simétricas, según que ésta predomine en la extremidad distal o proximal de los miembros.

*Pero, este es un signo de presunción y no de certeza<sup>10</sup>: la atrofia muscular protopática puede comenzar en la extremidad de los miembros, como lo va atestiguar el caso que presentamos.*

Este elemento topográfico de iniciación de la amiotrofia protopática ha servido para distinguir sus tipos clínicos. Así hemos podido recoger en la literatura: 9, 11, 15, 18, 20, 25, 26.

1º *El tipo facioescápulohumeral de Landouzy Déjèrine*: Comienza por los músculos de la cintura escapular y por los de la cara.

2º *Tipo escápulohumeral o juvenil de Erb*: Por los de la cintura escapular.

3º *Tipo de Leyden-Moebius*: Por los de la cintura pelviana.

4º *Tipo Zimmerlin*: Con atrofia de la cintura escapular y brazos.

5º *Tipo Eichorst o fémorotibial*.

6º *Tipo Raymond-Guillain* o lumbopelviano.

7º *Tipo Pierre-Marie*: Que toma los músculos masticadores y se acompaña de ptosis palpebral.

Además citaremos:

8º *Tipo pseudohipertrófico de Duchenne*: Con aparente hipertrofia de los glúteos, muslos, pantorrillas, etc.

9º *Tipo pineal de Timme*: Con precocidad mental y presencia de una sombra pineal en la radiografía del cráneo.

10º *Tipo escleroso o limitante de Cestan-Lejonne*: Con precoces y marcadas retracciones fibrotendinosas. (Caso de los Dres. Gareiso y Escardó).

11º Por último tenemos el *tipo de amiotrofia protopática de comienzo distal* dentro del cual incluimos el caso que motiva esta comunicación.

Los casos que se recogen de esta última forma, en la literatura son muy escasos: Opepheim y Cassirer<sup>27</sup> (1896); Gowers<sup>20</sup> (1902); Batten<sup>4</sup> (1902); Déjèrine y A. Thomas<sup>10</sup> (1904); Cottin y Neville<sup>8</sup> (1912); Spiller<sup>30</sup> (1913); Koemans-Sweerts<sup>24</sup> (1917); Hurwitz S.<sup>23</sup> (1936).

En nuestro país creemos, pues, que éste será el primer caso descrito de esta forma clínica.

La curiosa predilección distributiva de las atrofia miopáticas ha atraído la atención de los investigadores. Así por ejemplo, queremos hacer mención de un interesante trabajo presentado por Babinski y Onanoff<sup>2</sup> a la Sociedad de Biología de París, en 1888; estos autores estudiando correlativamente la rapidez de desarrollo del sistema muscular en los fetos, mediante preparados histológicos y la frecuencia con que se afectan los distintos músculos en las miopatías primitivas, en el comienzo de la afección, comprueban que los más predispuestos son los de más rápido desarrollo. Es decir, que llegan a establecer para el sistema muscular como también se ha demostrado para el sistema nervioso central, un vínculo entre la anatomía patológica y la anatomía del desarrollo.

Presentaremos ahora el resumen clínico del caso en cuestión:

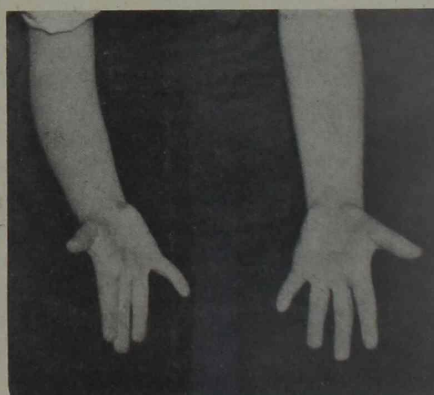
300

## ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

L. M. R., 10 años de edad. Sexo masculino.

*Antecedentes hereditarios:* Madre y padre sanos. Una hermana de 5 años, sana. No se recogen antecedentes de afecciones neurológicas en la familia.

*Antecedentes personales:* Nacido a término. Parto muy prolongado. Asfixia del recién nacido. Se lo golpeó mucho con intención de reanimarlo. Convulsiones durante los primeros días, que obligaron a practicarle una punción lumbar. Alimentación natural hasta los 8 meses. A los 4 meses comienza a reconocer a su madre; a los 8, primeras palabras, y a los 13



comienza a caminar correctamente. Su desarrollo psíquico ha sido satisfactorio aprendiendo con facilidad lo que se le enseñaba.

Padeció de rubeola de evolución benigna a los 15 meses; coqueluche a los 6 años; parotiditis a los 7; varicela a los 7 1/2; urticarias a repetición.

*Enfermedad actual:* A los 5 años de edad comienzan a notar que el niño tenía dificultad en los movimientos de la mano derecha utilizando con

preferencia la izquierda. Luego una paulatina atrofia, y una dificultad creciente en los pequeños músculos y en los movimientos de ambas manos, evidente disminución de fuerzas de las mismas con predominio del lado derecho. Al poco tiempo de comenzar sus trastornos concurre a un Servicio hospitalario donde le prescriben calor, masajes y reeducación.

La motilidad de la mano derecha mejoró paulatinamente. Alcanzó a escribir correctamente.

Recientemente preocupado por el carácter irreversible de la atrofia muscular de sus manos y porque el niño comienza a acusar fatiga con facilidad al tener los miembros superiores elevados, sus padres concurren al Servicio de Kinesiología, a cargo del Prof. Nágera (Cátedra del Prof. Garrahan), quien nos lo envía al consultorio de Neurología a nuestro cargo para su estudio.

*Examen neurológico:* Inspección: Atrofia bilateral de las eminencias tenar e hipotenar. La palma de la mano aplanada, el pulgar tironeado hacia atrás por predominio de su extensor largo, se halla en un mismo plano con los otros metacarpianos. Al mismo tiempo se presenta rotado en el sentido que le imprimen los músculos de la eminencia tenar fijados al costado externo de su primera falange. Los movimientos de oposición de ambos pulgares se hallan muy dificultados (mano de simio). Dificultad de aproximar los dedos extendidos y separados, dejando apoyada la mano sobre un plano (atrofia de los interóseos). Tendencia a la hiperextensión de los dedos. Se observa además una disminución de los relieves musculares de la cintura escapular; la lordosis lumbar discretamente acentuada y una facies algo inexpresiva aunque no se evidencia pérdida de motilidad de ningún grupo muscular facial.

También llama la atención una discreta adiposidad con tendencia a ubicarse en la mitad inferior del cuerpo especialmente en caderas, nalgas y muslos. No se observan movimientos involuntarios.

Tonismo muscular: Algo disminuído en miembros superiores.

Fuerza muscular: Muy disminuída en la extremidad distal de los miembros superiores. Diámetro: Mano derecha, 6; Mano izquierda, 3.

Marcha y bipedestación: No se observan anomalías.

Reflejos (25-I-49). Generalidades: Tendinosos, cutáneos y mucosos presentes, inclusive en los miembros superiores. No se observan reflejos patológicos.

Sensibilidad: Táctil, térmica y dolorosa: conservada en todos los segmentos corporales. Sensibilidad profunda: sentido de posición, batiestesia, batiestesia conservada. Sentido estereognóstico: conservado.

Pares craneales: Sin anormalidades, con excepción del XI (espinal) ya que se observa una disminución de la fuerza de los músculos trapecios y espinales aunque muy discreta.

Función cerebelosa: Normal.

Psiquismo: Atención, memoria asociación de ideas, juicio, afectividad, etcétera, normales. Actualmente cursa 4º grado, con excelente rendimiento y aprovechamiento escolar.

*Exámenes de laboratorio:* Orina (Dr. Morán) 31-I-49: \*

\* Las cifras de creatina y creatinina eliminadas en la orina en las 24 horas difieren en su valor y en su interpretación según los autores. Así Hawk y colab<sup>22</sup> aceptan como valores normales para la creatinina una eliminación diaria de 1 a 1,8 g

Creatinina total: 292 mg %; creatinina libre, 234 mg %. Creatina 67,28 mg % y 469 mg en 24 horas.

*Electrodiagnóstico* (Dr. Barberá) 29-V-44: Músculos examinados de los cuatro miembros. No se observa R. D. D. ni alteraciones cuantitativas a ambas corrientes. (Dr. Marque) 22-III-49: Deltoides, biceps, flexor común de los dedos, extensor común de los dedos, adductor del meñique, adductor del pulgar e interóseos dorsales: responden normalmente a ambas corrientes. No hay R. D. D.

Metabolismo basal (10-V-49): —27,2 %.

E. K. G. (Dr. Villamil) (14-VI-49): Trazado de tipo vertical, dentro de los límites normales. Acentuada arritmia respiratoria<sup>17</sup>.

Lo primera que nos llamó la atención en el niño fueron las atroñas musculares distales de sus miembros superiores. El concepto topográfico diferencial nos inclinaba a incluir este caso dentro de las atroñas musculares deuteropáticas<sup>11, 18</sup>. Pero un estudio más detenido de sus otros caracteres semiológicos, el comienzo a edad temprana, su lenta evolución, la ausencia de contracciones fibrilares, la falta de alteración de los reflejos y de otras anomalías neurológicas, los informes electrodiagnósticos y la comprobación de la alteración metabólica característica de las atroñas miopáticas (creatinuria<sup>22</sup>), nos llevó finalmente a rotular este caso como "Atroña muscular primitiva de comienzo distal".

No pudimos, es cierto, recoger datos de alteraciones similares en la familia, pero no olvidemos, como lo hacen destacar Gareiso y Escardó<sup>18</sup> al hablar de las enfermedades genéticas que: "a pesar de su característica "de fijez, su distribución genealógica no es estrictamente invariable y "suelen aparecer en un individuo aislado haciendo pensar en casos no "familiares de enfermedades familiares. Esto puede considerarse ajustán-dose a las nociones de la sistemática genética, a una represión del ca-rácter mórbido y además, a que entre nosotros sucede a menudo que la "anamnesis no es suficiente para establecer los vínculos de las familias "oriundas de países lejanos y sin vinculación efectiva y cierta con su "parentela, haciéndolos aparecer como casos aislados o primitivos".

y para la creatina, entre 0 y 200 miligramos en las 24 horas. En cambio P. y V Slyke afirman que normalmente el adulto masculino no elimina creatina. Kolmer admite en mujeres y niños 10 a 15 mg, en 24 horas.

Albanese, A y Wangerin D. ("Sciences", 100, 58-60, 1944, July 21) establecen valores que oscilan entre 0 y 1200 mg en 24 horas, afirmando que con técnicas especiales es posible pesquisar en la orina de adultos normales cantidades de creatina que con métodos groseros pasan inadvertidos.

Otros autores preconizan la prueba de la eliminación provocada de creatina. En los miopáticos está alterado en forma tal que la creatina administrada se elimina rápidamente por la orina debido a la incapacidad de metabolizarla. Un interés especial tendría para otros el llamado "índice creatinínico de Scheffer" que es el número de miligramos de creatinina por kilo de peso en 24 horas. (De 20 a 26 en el hombre, 14 a 22 en la mujer y 30 en los atletas). Es proporcional a la actividad y desarrollo muscular.

En las miopatías está disminuido. Cabe destacar otras condiciones patológicas en que se observa creatinuria elevada: hipertiroidismo, todos los casos de aumento del metabolismo basal, grandes esfuerzos musculares, diabetes, ayuno prolongado, fiebre, miastenias, poliomielitis y algunas enfermedades mentales ("Fisiología Humana", Houssay y colab., 1946, p. 547, Ed. "El Ateneo").

Esta interpretación podría tener otros casos de esta misma afección presentados como "no familiares".

La adiposidad selectiva, tipo adiposogenital, y el bajo metabolismo basal ( $-27\%$ ), están de acuerdo con la observación efectuada por diversos autores de que las miopatías coinciden con frecuencia con evidentes desórdenes endocrinos<sup>9, 11, 18, 25</sup>.

La conservación del psiquismo normal, si bien no es constante en estas afecciones (se han descrito formas con retardo mental: Miopsiquis de Joffroy), es lo más frecuente, lo mismo que la ausencia de alteraciones neurológicas.

La distribución de la atrofia, repetimos, si bien comienza a insinuarse en los músculos de las raíces de los miembros, dorso y tronco, no son tan avanzadas como las que existen en las manos por donde por otra parte comenzaron a observarlas los mismos familiares.

El electrodiagnóstico repetido en dos oportunidades con intervalo de 5 años revela como es característico en esta afección la ausencia de alteraciones cualitativas, no existiendo R. D. D. A este respecto también queremos destacar el valor que tiene el estudio de la cronaximetría, que ha permitido a Bourguignon<sup>6</sup>, establecer un estrecho vínculo entre la miopatía atrófica, la enfermedad de Thomsen y la miopatía miotónica o miotonía atrófica. Hemos corroborado este modo de ver al presenciar el último electrodiagnóstico. Las contracciones musculares consecutivas al estímulo eléctrico tenían tendencia a persistir más de lo habitualmente observado, (esbozo de reacción miotónica de Erb).

Por último, queremos hacer destacar el verdadero test químico que significa el hallazgo anormal de creatina en la orina, ya que revelaría la perturbación metabólica característica en esta afección<sup>3, 9, 15, 16, 18, 19, 22, 25, 26, 32</sup>.

Esta perturbación metabólica llevó a diversos investigadores a estudiar el efecto de la administración de la glicocola, aminoácido que interviene en su formación, a enfermos de esta afección. Así Reinhold, J. G. Clark<sup>29</sup> y colaboradores, publican en 1934 los resultados obtenidos con esta terapéutica.

Entre nosotros, Gareiso y Rascovsky<sup>19</sup>, también estudiaron los resultados clínicos y metabólicos obtenidos por la administración de glicocola "per os" en enfermos de esta afección.

En general todavía no se ha llegado a un acuerdo definitivo sobre la terapéutica de esta enfermedad.

Perdido ya el entusiasmo por la terapia endocrina, surgieron las nuevas terapéuticas basadas en los trastornos metabólicos que se observan en las miopatías. En 1928 Evans y Burr<sup>14</sup> estudian los efectos producidos por la administración de dietas privadas de vitamina E, en animales. Luego Einarson y Ringsted<sup>12</sup> en 1938, encuentran lesiones en el sistema nervioso y en la musculatura esquelética en ratas sometidas a carencia

de vitamina E, con caracteres análogos a las lesiones observadas en la esclerosis lateral amiotrófica y a la distrofia muscular progresiva.

A continuación varios autores ensayan esta terapéutica en la clínica, con resultados contradictorios 5, 12, 14, 16, 21, 28, 31, 33, 34, 35.

Cabe destacar que paralelamente a estas terapéuticas medicamentosas aún discutibles y discutidas, no se debe soslayar la gimnasia, los masajes y las medidas ortopédicas, de indudable valor, para mejorar y mantener el trefismo de las fibras musculares.

En nuestro caso, conjuntamente con la kinesiterapia, administramos vitamina E, por boca, en forma de acetato de dl-alfa-tocoferol, a la dosis de 100 mg diarios.

Conjuntamente con la vitamina E administramos vitamina B<sub>1</sub>, a la dosis de 100 mg diarios también por boca, pues según algunas opiniones reforzaría la acción de la primera 1, 25, 28, 35.

*Evolución:* En un nuevo examen efectuado el 10-V-49, es decir después de tres meses de tratamiento, el niño acusa una mejoría subjetiva y objetiva, aunque muy leve, en los movimientos de sus manos. La atrofia de los músculos de las manos sigue siendo bien evidente. Un nuevo dosaje de cuerpos creatínicos en orina revela un acentuado descenso en la excreción de creatina: de 469 mg en las 24 horas el 31-I-49 a 43 mg el 9-V-49. A pesar de lo llamativo de este guarismo no creemos que un solo dato de laboratorio y en un único caso permita establecer conclusiones en cuanto a la terapéutica de esta afección. Esperamos que en un futuro trabajo podamos presentar nuestra experiencia sobre el particular.

Resumimos aquí los casos recogidos de esta curiosa forma clínica:

Oppenheim-Cassirer 27 (diciembre de 1896).

Hombre que a los 40 años comienza con su afección. Sin herencia neurológica. Comienza con dolores y debilidad en los miembros inferiores y trastornos en la marcha, luego los mismos trastornos en los miembros superiores, sobre todo en los movimientos de prensión de la mano izquierda. Al examen se comprueba una doble parálisis en los extensores del pie y de los dedos, los pies en equino paralítico con su borde externo tocando el suelo, la motilidad en rodilla y caderas normal, los peróneos paresiados, la sensibilidad superficial y profunda normales y los músculos y los nervios indolores a la presión, los músculos tibiales anteriores y los extensores de los dedos totalmente paralizados no reaccionan a las corrientes eléctricas, existe R. D. D. de los mismos; en miembro superior derecho se comprueba el primer espacio interóseo un poco aplanado, los movimientos de los dedos conservados, y la prehensión de la mano y la abducción del brazo un poco debilitadas. A la izquierda la prehensión de la mano muy debilitada, existiendo una paresia de los extensores del carpo y de los dedos y de los abductores del pulgar. Los movimientos de flexión, de abducción, de adducción de los dedos, como los movimientos en el hombro y codo conservados. No se observa ni atrofia muscular localizada ni trastornos de la sensibilidad en los miembros superiores. La oclusión de los ojos está muy debilitada.

A los 43 años pasa por una especie de confusión mental con taquicardia. A los 45 años aparece debilidad de los bíceps braquiales.

A los 46 se comprueba: músculos orbiculares de los párpados muy débiles; los frontales vigorosos, músculos extrínsecos e intrínsecos de los ojos, normales, lo mismo que el facial inferior y el hipogloso. La cintura escapular, está adelgazada pero no presenta atrofia localizada, los supinadores largos y los extensores de los dedos y de la muñeca se hallan un poco atrofiados. Los dos primeros espacios interóseos se hallan netamente atrofiados, las eminencias tenar en menor grado. La flexión del antebrazo y de la mano y la prehensión de la mano debilitadas. Los otros movimientos se hallan conservados. El examen eléctrico en el brazo derecho demuestra reacción normal de todos los músculos a la corriente farádica, sólo el primer interóseo dorsal no reacciona y el oponente del primer pulgar lo hace débilmente. No hay dolores ni trastornos sensitivos, ni anomalías de los reflejos tendinosos. En este momento el estado muscular de los miembros inferiores no había cambiado. Los flexores plantares del pie y de los dedos no se paresieron sino más tarde. La muerte sobrevino a los 49 años. El diagnóstico clínico fué: Atrofia de Charcot-Marie o neuritis crónica múltiple. La autopsia demostró la integridad del cerebro, de la médula y de los nervios, aún en sus filetes intramusculares. Las fibras musculares presentaban una atrofia intensa, estaban vacuolizadas y desintegradas, habiendo desaparecido su estriación transversal con conservación de la longitudinal; había una gran proliferación de tejido conjuntivo y adiposo intersticial y de los núcleos del sarcolema. El músculo orbicular de la boca, presentaba asimismo lesiones ligeras de miopatía.

Batten, F. E. 4 (enero de 1899).

Varón de 3 años, quien a los pocos meses de haber sufrido un sarampión comienza a arrastrar su pierna izquierda y 7 meses más tarde su pierna derecha. A los 6 años de edad comenzó a perder fuerzas en las manos. Progresivamente se atrofian los músculos de los miembros, especialmente debajo de la rodilla y el codo, no afectándose los del tórax ni de la cara. Abolición de los reflejos profundos de las piernas y de los reflejos plantares. No hay respuesta al estímulo galvánico o farádico en ningún músculo debajo de la rodilla o codo. No se observa cambio polar.

Batten lo presentó primero como una atrofia muscular progresiva tipo peroneal o de Charcot-Marie, pero luego cambió su diagnóstico por el de miopatía a forma distal, basándose en que no había notorios cambios vasomotores, ni sensoriales.

Batten, F. E. 4 (1902).

Presenta una comunicación a la Clinical Society de Londres, tres casos de miopatía distal en varios miembros de una familia, unida a enfermedad de Friedreich.

1ª Mujer de 15 años, siempre caminó despacio, debilidad en las piernas, acentuada en los últimos 9 meses; usa las manos bien. Marcada debilidad en los músculos peroneales y tibiales anteriores y extensores de los dedos gordos; hay "pie caído" y "pie cavado". No hay atrofia ni debilidad en brazos ni cara. Ligeró nistagmus en mirada lateral. No hay reflejo rotuliano ni plantar. Reacción total con corriente galvánica y farádica.

2ª En 1907, la enferma casó y tuvo una niña, que a los 4 meses, era perfectamente normal. Entre los 2 y 3 años fué revisada nuevamente, pues "caminaba en puntillas" Flexión dificultosa del pie sobre la pierna. Los reflejos rotulianos difíciles de obtener, los aquilianos normales. La enferme-



dad de la madre progresó con atrofia de los músculos tibiales anteriores y gastrocnemios y los de la mano y del antebrazo.

3º Varón de 19 años, familiar de los historiados, (no se precisa parentesco), presenta atrofia en músculos de piernas.

En la discusión planteada el Dr. Bruzzard opinó que todos estos casos eran de atrofia perónea, tipo Charcot-Marie, por las reacciones eléctricas y por la localización en miembros inferiores.

Gowers, W. R. 20 (julio de 1902).

Varón de 18 años, con tres hermanos menores sanos y sin antecedentes de la afección en la familia.

Los primeros síntomas aparecieron a los 10 ó 12 años. Notó que "sus pies chocaban con el suelo. Luego comenzó a notar debilidad en sus manos. Esta debilidad en manos y pies fué aumentando. No puede flexionar sus tobillos aunque puede extender sus dedos y mover sus pies hacia fuera y adentro por el tibial y el peroné. Puede extender el tobillo por los músculos de la pantorrilla con cierta fuerza. Los movimientos en rodilla y cadera conservados. Los reflejos presentes aunque disminuídos a la izquierda, el músculo tibial anterior izquierdo está atrofiado. Las pantorrillas aparecen con pseudohipertrofia. Miembro superior: disminución de la fuerza en la prehensión manual. Extensión débil; no puede extender los dedos cuando la mano está en hiperextensión en la muñeca. Los músculos de los antebrazos y manos son pequeños pero no presentan una atrofia muy marcada. Se observa una insignificante atrofia de la parte media del trapecio. Electrodiagnóstico: excitabilidad disminuída a la corriente galvánica y farádica.

Hay atrofia de ambos haces claviculares de los esternocleidomastoideos (agenesia?). Lengua debilitada aunque no hay trastornos del lenguaje. Hay disminución de fuerza de los orbiculares de los párpados.

Déjèrine-Thomas 10 (1904).

Mujer de 76 años. Comienza su afección a los 49 años con dificultad de movimientos y atrofia progresiva de los músculos de las manos y antebrazo; esta atrofia es más marcada en el lado derecho, va progresando tomando los músculos de la cintura escapular; hay contracciones fibrilares. No hay R. D. D.; reflejos abolidos; no hay trastornos sensitivos. Evolución irregular, rápida al comienzo, luego estacionaria y de nuevo progresiva. Los dos miembros superiores se tomaron sucesiva y no simultáneamente. Todo (salvo la falta de R. D. D. y la limitación a los miembros superiores) hablaba a favor de una atrofia mielopática. A los 31 años de comenzar su afección, la atrofia había progresado a los músculos de los brazos y la cintura escapular, dejándolos reducidos a cordones muy delgados. Los miembros inferiores no estaban atrofiados, pero los reflejos aquilianos estaban abolidos de los dos costados, y los reflejos patelares eran débiles. Además "manos succulentas" (trastornos tróficos). A esta altura fallece de coma urémico (era una arterioesclerótica generalizada). La autopsia reveló una atrofia muscular sin lesión de nervios ni de médula.

Concluyen los autores que se trataba de una atrofia muscular de topografía de tipo Aran-Duchene, realizado por una miopatía de evolución muy lenta e irregular, con contracciones fibrilares, sin R. D. D., habiendo comenzado en una mujer hacia los 49 años, por el ataque sucesivo de los dos miembros superiores.

Cottin-Naville 8 (1912).

Mujer de 47 años. Sin antecedentes familiares. De 15 a 17 años fuerte

escoliosis dorsal. A los 27 años después de un parto, debilidad en piernas y manos. A los 40 años se acentúa esta dificultad, perturbando la marcha. A los 44 años se flexionaban sus piernas y no podía extender ni flexionar los dedos. A los 47 años se comprueba: Atrofia congénita de los dos músculos esternocleidomastoideos y una atrofia adquirida de los dos deltoides; todos los extensores de los dedos y los radiales extensores completamente paralizados y atrofiados. Los cubitales anteriores y posteriores, los pronadores y los supinadores, y eminencias tenar, intactos. A la derecha paresia de los interóseos, de la eminencia hipotenar y de los flexores de los dedos. En los miembros inferiores se comprueba atrofia y parálisis de los tibiales anteriores y extensores de los dedos gordos. Los peróneos y sóleos al contrario hipertróficos. Los cuádriceps paresiados y netamente atrofiados. Los adductores de los muslos débiles. Los otros músculos intactos. Tendones de Aquiles un poco retraídos lo mismo que los de los huecos poplíteos. Los reflejos tendinosos abolidos. No hay dolores ni contracciones fibrilares. Disminución cuantitativa de la excitabilidad eléctrica de los músculos atrofiados. En el resto sensibilidad normal.

El análisis de los casos de Déjèrine-Thomas, Oppenheim-Cassirer y el de los autores, los llevan a establecer un nuevo tipo de atrofia muscular progresiva, el de: "miopatía tardía a comienzo periférico, de evolución muy lenta sin carácter hereditario, sin predilección por el sexo masculino". Agregan que sólo muy excepcionalmente, las miopatías de presentación distal atípica pueden comenzar en la adolescencia o en la segunda infancia, como el caso presentado por Gowers en un niño de 10 años. Hacen de estos casos de "miopatías periféricas precoces" un grupo aparte, mucho más raro que las miopatías periféricas tardías en los adultos.

Spiller 30 (1913).

Varón de 3 años, prematuro. Presenta debilidad de las piernas y tobillos. A los 9 años los movimientos de las manos, especialmente de la derecha comienzan a perturbarse y sus músculos a atrofiarse. Un año después se toman también los antebrazos. Reflejos bicipital y tricipital ausentes. No hay fibrilaciones. Atrofias de los miembros inferiores, sobretodo por debajo de la rodilla. "Mano simiana". No hay R. D. D. Debilidad del orbicular de los párpados.

Koemans, M. M. y Sweerts 24 (1927).

Niño de 9 años, en el cual se ha desarrollado a la edad de 4 años un síndrome de atrofia muscular progresiva de localización distal e interesando con predilección los músculos de extensión.

La cintura escapular y pelviana son respetadas, pero se nota, sin embargo, una ligera separación de las alas del omóplato y una ligera lordosis. Los músculos no presentan R. D. D. y los reflejos se hallan abolidos en el territorio en vías de atrofia.

Se puede discutir en este caso la hipótesis de una poliomiélitis crónica o de una miopatía. Los autores se inclinan más bien hacia este último diagnóstico.

Hurwitz, S. 23 (1936).

Varón, a los 15 meses debilidad en las piernas. Hubo cierta mejoría, pero a los 5 años de edad, después de una coqueluche empeoró progresivamente. Es de estatura baja y algo retardado mental: tiene nistagmus lateral. Paresia y atrofia de la eminencia hipotenar y de los músculos peroneales y extensores paresiados y atróficos. Pies en garra y en equinovarus bilateral.

CUADRO SINOPTICO DE LOS CASOS DESCRIPTOS

Autores	Año	Sexo	Edad de comienzo	Sitio de comienzo	Otros caracteres	Diagnósticos	Autopsia
1.—Oppenheim - Cassirer	1896	Mascul.	40 años	M. inferior	Deb. musc. de los labios	Atrofia de Charcot-Marie.	Miopatía primitiva.
2.—Batten, F.	1899	Mascul.	3 años	M. inferior	Arreflexia en miembro inf. No resp. examen eléctrico.	1° Atrofia Charcot - Marie poststrampionosa. 2° Atrof. miópica distal.	—
2. b.	1902	Mascul.	19 años	M. inferior	b), c) y d) de la misma familia: Discutidos.	—	—
2. c.	1902	Femen.	15 años	M. inferior	Arreflexia rot. y plantar. Pie caído y cavado. (Enf. de Friedreich?) Lig. nistag.	Atrofia miópica distal.	—
2. d.	1902	Femen.	3 años	M. inferior	Camina en puntillas.	Atrofia miópica distal.	—
3.—Gowers	1902	Mascul.	10 años	M. inferior	Pantorrillas con pseudohipertrofia. Agnesia bilateral, haces clav. E. C. M. Debilidad en manos, órbita, párpados y lengua.	Atrofia miópica distal.	—
4.—Déjérine - Thomas	1904	Femen.	49 años	M. superior	Contracciones fibrilares.	Atrofia mielopática. Tipo Aran - Duchene.	Miopatía primitiva.
5.—Cottin - Naville	1912	Femen.	40 años?	M. inferior	"Manos succulentas". Atrof. cong. E. C. M. Seudohipertrofia peróneos y sóleos.	Miopatía distal tardía.	—
6.—Spiller	1913	Mascul.	3 años	M. inferior	Arreflexia bi y tricipital. Debilidad orb. y párpados.	Miopatía a comienzo distal.	—
7.—Koeman - Sweets	1927	Mascul.	4 años	—	Retardo mental, Nistagmus lateral. Peoria postcoqueluchosa. Pies en equinovarus y en garra bilateral.	Miopatía de com. distal.	—
8.—Hurwitz	1936	Mascul.	15 meses	M. inferior	Creatinuria elevada.	Miopatía de forma distal.	—
9.—Vázquez - Turner	1949	Mascul.	4 años	M. superior		Miopatía atrofica de comienzo distal.	—

## VAZQUEZ - TURNER.—MIOPATIA ATROFICA

309

No hay fibrilaciones ni alteraciones sensoriales ni eléctricas. Líquido céfalo-raquídeo normal. El curso de la afección no es seguido.

## RESUMEN

Presentan los autores un niño de 10 años de edad, quien a los 5 comenzó a tener trastornos en la motilidad de sus manos. Al poco tiempo aparece una paulatina atrofia de las eminencias tenar e hipotenar con predominio en el lado derecho. Un electrodiagnóstico reveló la ausencia de R. D. D. En la actualidad se comprueban acentuadas sus primeras alteraciones y un esbozo de atrofia de la cintura escapular. La motilidad de los dedos de la mano se halla muy perturbada, estando casi abolidos los movimientos de oposición del pulgar y los de adducción de los dedos. La fuerza de las manos muy disminuída. No hay alteraciones de los reflejos ni de la sensibilidad. Tampoco se comprueban contracciones fibrilares. Un nuevo electrodiagnóstico revela la ausencia de R. D. D. y un dosaje de cuerpos creatínicos en orina informa el aumento considerable de la creatinuria.

En base a estos elementos semiológicos los autores incluyen este caso en las atrofias musculares primitivas de comienzo distal. Someten al paciente a un tratamiento kinesiológico y medicamentoso consistente en administración de vitamina E y B<sup>1</sup>. Después de tres meses de observación se aprecia una discreta mejoría y un acentuado descenso de la creatinuria.

Hacen además consideraciones generales sobre esta afección y en especial sobre esta rara forma clínica de la cual sólo han sido descritos ocho casos. Presentan un resumen de ellos y un cuadro sinóptico comparativo.

## SUMMARY

The authors present a 10 year old boy, who at the age of five began to have disturbs in the mobility of his hands. A few time later, a progressive atrophy of the thenar and hypothenar eminences with a predominance of the right side, appears. An electrodiagnostic revealed the absence of the reaction of degeneration.

At the present, the same disorders and an outline of atrophy of the shouldergirdle are found. The mobility of the fingers is so disturbed that the movements of opposition of the thumb and the adduction of the other fingers are abolished. The strength of the hands is very diminished. There are no reflexive and sensitive disorders, nor fibrillary twitchings.

Another electric study reveals the absence of a reaction of degeneration, and the rate of creatine in urine is very increased.

With these semiologic facts the authors include this case among the primitive muscular dystrophies of distal begining. The patient was submitted to a kinesiologic and medicative treatment consisting in oral administration of vitamin E and B<sub>1</sub>.

After three months, they found a discreet improvement and great descent of the creatine in urine.

The authors also make general considerations of this illness and specially of this strange form, of which only eight cases were described.

They give a summary of them and a comparative synoptic table.

## RÉSUMÉ

Les auteurs présentent un enfant de 10 ans qui depuis l'âge de cinq ans commença à avoir des troubles de la mobilité de ses mains. Peu de temps après apparut une atrophie des éminences thénar et hypothénar avec prépondérance du côté droit. L'électrodiagnostic démontra l'absence de R. D. D. On constate actuellement les mêmes alterations très accentuées et une ébauche d'atrophie de la ceinture scapulaire. La mobilité des doigts de la main se trouve très troublée et les mouvements d'opposition du pouce et d'adduction d'autres doigts sont presque abolis. La force des mains est très diminuée. Il n'y a pas d'altérations des reflexes ni de la sensibilité.

On ne constate pas non plus de contractions fibrillaires. Un nouveau électrodiagnostic montre l'absence du R. D. D. et un dosage des corps créatiniques dans l'urine démontre l'augmentation considérable de la créatine.

Avec ces éléments sémiologiques les auteurs se croyaient obligés de mettre ce cas entre les "atrophies musculaires primitives à commencement distal".

Ils soumièrent le malade à un traitement kinesiologique et médicamenteux consistant en l'administration de vitamine E et B<sub>1</sub>.

Après trois mois d'observation on constate une discrète amélioration et une diminution très accentuée de la créatinurie.

Les auteurs font aussi des considérations générales sur cette affection et spécialement sur cette étrange forme clinique de laquelle seulement on a décrit huit cas antérieurs.

Ils ajoutent un résumé de ces cas et un tableau synoptique comparatif.







## BIBLIOGRAFIA

1. Antopol, W. and Schottland, C. E.—The use of Vit. B<sub>6</sub> in Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy. "J. A. M. A.", march 3 1940.
2. Babinski, J. et Onanoff, M.—Myopathie Primitive Progressive. Sur la corrélation qui existe entre la prédisposition des certains muscles à la myopathie et la rapidité de leur développement. Comp. Rendus de la Soc. de Biol. Seances, de 11 fevrier 1888.
3. Barraou, R.—De la Myopathie Progressive Primitive. Thèse, Paris, 1934.
4. Batten, F. E.—Distal type of myopathy. Royal Soc. of Med., 1910, t. III, part. II, p. 92.
5. Bicknell, F.—Vitamin E in the treatment of muscular Dystrophies and Nervous Diseases. "Lancet", jan. 6 1940; 1, 10-13.
6. Bourguignon, G.—La cronaxie chez les affections myopathiques. Cong. Internac. de Fisioterapia. Comunicados Sección 4<sup>a</sup>, 1931; com. 4, p. 29.
7. Brock, S.—Las bases de la Clínica Neurológica. Ed. Rosario, 1948; p. 50.
8. Cottin-Naville.—Myopathies tardives à début périphérique. "L'Encephale", 1912; t. I, p. 401.
9. Dassen, R. y Fustinoni, O.—Sistema nervioso. (Bibl. de Semiología). Ed. "El Ateneo", Bs. Aires, 1944, 4<sup>a</sup> edic.
10. Déjérine, J. et Thomas.—Un cas de myopathie à topographie Type Aran-Duchenne suivi d'autopsie. "Rev. Neurol.", 1904; p. 1187.
11. Déjérine, J.—Sémiologie des affections du Système nerveux. Ed. Masson et Cie., Paris, 1914; p. 31.
12. Einarson, L. and Ringsted, A.—Effect of chronic Vit. E Deficiency on the Nervous System and other skeletal musculature in adult rats. "London Oxford University Press", 1938.
13. Estafé, J. M.; Nicola Reyes, F. y Cantonnet Blanch, P.—Tres casos de miopatia progresiva no familiar. "Arch. de Ped. del Urug.", 1932; t. III, p. 19.
14. Evans, H. M. and Burr, G. O.—Development of Paralysis in the Suckling Young of Mothers deprived of Vit. E. "J. Biol. Chem.", jan. 1928; 76, 273-297.
15. Fernández, G. J.; Batista, C. R.; Stapf, V.; Dávila, L. y Rodríguez, B.—Las formas atípicas de la distrofia muscular progresiva de Erb. "An. de la Fac. de Med. de Montevideo", 1948; t. XXXIII, n<sup>o</sup> 11-12, p. 1224.

16. *Fleishman, W.*—Creatine-Creatinine excretion in Neuromuscular Diseases with Alpha Tocopherol and with Testosterone. "Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.", jan. 1941; 46, 94-96.
17. *García Carrillo, E.*—El E. K. G. en la distrofia muscular familiar. "Rev. Arg. de Cardiología", 1941-42; t. VII, p. 122.
18. *Gareiso, A. y Escardó, F.*—Manual de Neurología Infantil. Ed. "El Ateneo", Bs. Aires, 1944, t. III, p. 8.
19. *Gareiso, A. y Rascovsky, A.*—Glicocola: significado, interpretación y tratamiento en las distrofias musculares. "Actualidades Méd.", 1936; n° LIX, p. 21.
20. *Gowers, W. R.*—Myopathy and a distal form. "Brit. Med. J.", July 1902, p. 89.
21. *Harris, M. M.*—Negative Therapeutic and metabolic effects of Synthetic Alpha Tocopherol. "Am. J. Sc.", Aug. 1941; 202, 258-264.
22. *Hawk, O. and Summerson.*—Practical Physiological Chemistry. Ed. Bakiston Co., Phil., 1947, 12° edit.
23. *Hurwitz, S.*—Primary Myopathies. Report of 36 cases and review of the literature. "Arch. of Neurol. and Psych.", 1936; 36, II, p. 1924.
24. *Koemans, M. M. y Sweerts.*—Myopathie Juvenile de type distal. "Rev. Neurol.", 1927; 1, 558.
25. *Litter, M. y Wesselblatt, M.*—Tratado de Neurología. Ed. "El Ateneo", Bs. Aires", 1946; p. 369.
26. *Nachman, A.*—Contribution a l'etude des myopathies. Thèse de Doctorat. Fac. de Med. de Paris, 1939.
27. *Oppenheim-Cassirer.*—Deutsche Zietschrift fur Nervenheilkunde, dic. 13 1896.
28. *Pol, J. F. and Beathke, D.*—Vit. E in Progressive Muscular Dystrophy. "Am. J. Dis. of Child.", set. 1942; vol. LXIV, n° 3.
29. *Renhold, J. G. y colab.*—The effects of glycine (Glycocoll) in Muscular Dystrophy. "J. A. M. A.", Jan. 27 1934; 102, 261-267.
30. *Spiller, W. G.*—The relation of the myopathies. Ed. Brain, 1913-14; vol. XXXVI, p. 75.
31. *Stones, S.*—Treatment of muscular Dystrophies and Allied Conditions: Preliminary reports on use of Vitamin E (Wheat Germ Oil). "J. A. M. A.", June 1940; 114, p. 2187.
32. *Trucco, E.*—Importancia de la creatinuria en algunas miopatías. "Medicina", 1942; II, p. 474.
33. *Wechsler, I. S.*—Recovery in Amyotrophic Lateral Sclerosis Treated with Tocopherol. "J. A. M. A.", March 1940; 114, 948-950.
34. *Wechsler, I. S.; Mayer, G. and Sobotka, H.*—Tocopherol Level in Serum, etc. "Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.", May 1941; 47, 152.
35. *Vázquez, H. J.*—La vitamina E. Su aplicación en la neurología infantil. "Arch. Arg. de Ped.", octubre 1947; año XVIII, t. XXVIII, n° 4.

# Tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca. Consenso interdisciplinario de expertos

Cow's milk allergy treatment. An expert consensus

María del Carmen Toca<sup>1</sup> , Claudio Parisi<sup>2</sup> , Adriana Fernández<sup>3</sup> , Omar Tabacco<sup>1</sup> , Cecilia Zubiri<sup>1</sup> , Raquel Furnes<sup>1</sup> , Mónica Del Compare<sup>1</sup> , Karina López<sup>2</sup> , Patricia Sosa<sup>3</sup> , Verónica Busoni<sup>1</sup> , Julieta Hernández<sup>3</sup> , Betania Jauregui , Romina Mehaudy<sup>1</sup> , Leonardo Meinarde , Carolina Méndez , Débora Sabatelli<sup>4</sup> , Graciela Saieg<sup>1</sup> , Etelvina Soria<sup>4</sup> , Rocío Violaz , Marina Orsi<sup>1</sup> 

## RESUMEN

El tratamiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca se basa en la eliminación completa de las proteínas de leche de vaca de la dieta del niño y de la madre en los que reciben leche materna. Para lograr la remisión de los síntomas y la tolerancia futura, la exclusión debe ser total. En los niños que reciben fórmula, esta deberá tener hidrolizado extenso de proteínas en las formas leves o moderadas, mientras que aquellas a base de aminoácidos se reservan para los casos más graves. El tiempo de tratamiento, la adquisición de tolerancia y el momento para la prueba de provocación oral van a variar según el cuadro clínico, el mecanismo inmunológico implicado y la edad del paciente.

El objetivo de este consenso ha sido reflejar el conocimiento actualizado junto con la experiencia de neonatólogos, pediatras, especialistas en alergia, nutrición y gastroenterología.

**Palabras clave:** alergia a las proteínas de la leche de vaca; dieta; hidrolizados de proteína; aminoácidos; tolerancia.

## ABSTRACT

The treatment of cow's milk protein allergy is based on the complete elimination of cow's milk protein from the diet. To achieve remission of symptoms and future tolerance, exclusion must be total. In formula fed infants the extensively hydrolysed formula is the most appropriate option in mild or moderate forms, while those based on amino acids are reserved for the most severe cases. The treatment time, the acquisition of tolerance and the moment for the oral provocation test will vary according to the clinical picture, the immunological mechanism involved and the age of the patient. The aim of this consensus has been to reflect the updated knowledge together with the experience of neonatologists, pediatricians, experts in allergy, nutrition and gastroenterology.

**Keywords:** cow's milk protein allergy; diet; protein hydrolysates; amino acids; tolerance.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10404>

**Cómo citar:** Toca MC, Parisi C, Fernández A, Tabacco O, Zubiri C, Furnes R, et al. Tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca. Consenso interdisciplinario de expertos. Arch Argent Pediatr. 2024;122(5):e202410404.

<sup>1</sup> Comité de Gastroenterología; <sup>2</sup> Comité de Alergia; <sup>3</sup> Comité de Nutrición; <sup>4</sup> Subcomisión Origen de la Salud y Enfermedad en el Curso de la Vida (DOHaD); Sociedad Argentina de Pediatría, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para** María del Carmen Toca: [mtoca@intramed.net](mailto:mtoca@intramed.net)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** M. Toca declara participación en conferencias para Nutricia. C. Parisi declara participación en conferencias para Nestlé y para Nutricia. D. Sabatelli declara participación en conferencias para Nestlé y para Ethical Nutrition. B. Jauregui declara participación en conferencias y Advisory Bord con Nutricia. M. Del Compare declara participación en conferencias y Advisory Bord para Nutricia y para Nestlé. O. Tabacco declara participación en conferencias, publicaciones y actividades académicas patrocinadas por Nutricia, Mead Johnson, Danone y Sanofi. P. Sosa declara participación en conferencias para Nutricia en Advisory Board de Nutricia. A. Fernández declara participación en conferencias para Nutricia y Mead Johnson. M. Orsi declara participación en conferencias para Nestlé Nutricia/Advisory Board Recckitt y Biogaia. V. Busoni declara que ha recibido becas para asistencia a congreso de Nutricia. R. Mehaudy declara participación en conferencias para Sanofi, Ethical Nutrition y Advisory Bord con Nutricia.

**Recibido:** 16-4-2024

**Aceptado:** 23-4-2024



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

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) se basa en la dieta de eliminación, que implica la exclusión completa de las proteínas de la leche de vaca (PLV) alergénicas de la alimentación para revertir las manifestaciones clínicas de la APLV. No existe otra alternativa terapéutica que permita el desarrollo de la tolerancia a las PLV.<sup>1</sup>

Nuestro objetivo es consensuar de acuerdo a la evidencia científica, desde una visión interdisciplinaria con la participación de especialistas en alergia, gastroenterología, nutrición, y de pediatras y neonatólogos, cuál es el mejor tratamiento que asegure la más rápida desaparición de síntomas y la recuperación de la tolerancia a la proteína alergénica.

## METODOLOGÍA

Se invitó a participar a pediatras, neonatólogos, y a especialistas en alergia, gastroenterología y nutrición, quienes establecieron preguntas relevantes, algunas según el sistema PICO (*Patient, Intervention, Comparison and Outcome*), seleccionando los tópicos de mayor relevancia en el diagnóstico de APLV en pediatría. Se establecieron protocolos de búsqueda de la evidencia a través de estrategias validadas. Para ello, los términos MeSH que se utilizaron fueron alergia, alergia alimentaria, APLV, tratamiento, lactancia exclusiva, dieta de eliminación, dieta de eliminación materna, fórmulas con hidrolizados extensos, fórmulas a base de aminoácidos, bebidas vegetales, leches de mamíferos, nutrición y dietas de eliminación, vacunas y APLV, bióticos y APLV, tolerancia, inmunoterapia.

Las búsquedas se realizaron en las bases de datos en los siguientes términos: español e inglés, estudios en humanos, niños (0-18 años), guías de práctica clínica, metaanálisis, ensayos aleatorizados controlados con placebo, consensos, revisiones y normas oficiales.

Se efectuaron búsquedas en Cochrane y PubMed, desde 2015 hasta 2023 inclusive.

Sobre la base de los artículos identificados, se contestaron las preguntas y, con las respuestas, se establecieron consignas que fueron evaluadas por los expertos, a quienes se les solicitó su opinión sobre acuerdo o desacuerdo según método Delphi, con el objetivo de obtener porcentajes de acuerdo mayores al 75 %.

## RESULTADOS

A continuación se presentan las preguntas, las respuestas y los acuerdos obtenidos.

1. ¿Cuál es el tratamiento de elección en lactantes alimentados con leche materna exclusiva?

*Las madres cuyos lactantes comenzaron con síntomas de APLV durante la lactancia exclusiva deberán suspender solo las proteínas de la leche de vaca (PLV). Pueden continuar con la ingesta de carne vacuna.<sup>1-5</sup> (Acuerdo del 99,41 %).*

La madre deberá ser suplementada con calcio y vitamina D.

2. ¿Se diferenciará la conducta dietética de la madre y el lactante si las manifestaciones clínicas de APLV comenzaron durante la lactancia materna exclusiva o después de la introducción de una fórmula infantil?

*Las madres cuyos lactantes estaban asintomáticos con lactancia exclusiva y comenzaron con síntomas con la introducción de una fórmula infantil o alimentación complementaria podrán mantener en su dieta el consumo habitual de PLV.<sup>3</sup> (Acuerdo del 99,41 %).*

3. ¿Cuánto tiempo debe durar la dieta de exclusión materna para definir que el paciente no responde, y pensar en alergia a otro alimento?

Una vez iniciada la dieta de exclusión en la madre, las PLV pueden continuar eliminándose a través de la leche materna hasta 7-10 días, por lo que en estos casos la respuesta clínica puede no ser inmediata, aunque sí se evidenciará una disminución gradual de la intensidad de los síntomas.<sup>3,6,7</sup>

*En pacientes con APLV y lactancia exclusiva, cuando presentan una mejoría parcial de sus síntomas, a pesar de la dieta materna sin PLV, estricta y supervisada durante 2 a 4 semanas, se deberá considerar la posibilidad de excluir otro alérgeno (soja, huevo, frutos secos).<sup>1,3,4,8</sup> (Acuerdo del 99,41 %).*

4. ¿Cuál es la importancia de realizar solo la exclusión necesaria?

La composición de nutrientes de la leche humana es dinámica y depende de muchos factores, entre los que se destacan la salud y la dieta materna.

*Una severa restricción en la dieta materna*



*puede cambiar significativamente la nutrición del bebé con lactancia exclusiva, generando riesgo de déficit de tiamina, riboflavina, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>12</sub>, colina, vitamina A, vitamina D, selenio, yodo y DHA (ácidos grasos poliinsaturados).*<sup>6,9,10</sup> (Acuerdo del 99,41 %).

5. En lactantes con APLV con lactancia artificial sin posibilidad de reiniciar la lactancia materna, ¿cuáles son las recomendaciones?

*Las fórmulas que contienen proteínas (del suero o caseína) extensamente hidrolizadas están indicadas como primera línea de tratamiento para lactantes que no reciben leche materna, con formas leves y moderadas de APLV.*<sup>1,3-5</sup> (Acuerdo del 100 %).

6. ¿Cuáles son las indicaciones de utilización de fórmula a base de aminoácidos?

*Las fórmulas a base de aminoácidos (AA) se recomiendan como primera elección en lactantes que no reciben leche materna con APLV grave, compleja asociada a anafilaxia, retraso significativo del crecimiento o enfermedades eosinofílicas, o ante la falta de respuesta con fórmula con hidrolizado extenso de proteínas.*<sup>3-5</sup> (Acuerdo del 99,41 %).

7. ¿Cuándo es necesario suspender la lactosa y utilizar fórmula con hidrolizado extenso de proteínas sin lactosa?

*Se recomienda utilizar fórmula con hidrolizado extenso de proteínas sin lactosa solamente en aquellos niños con APLV y sospecha de daño intestinal, en forma transitoria hasta la desaparición de los síntomas.*<sup>3,11</sup> (Acuerdo del 98,83 %).

8. ¿Las fórmulas a base de hidrolizado de arroz pueden utilizarse para el tratamiento de APLV?

Estudios publicados proporcionan evidencia de que las fórmulas hidrolizadas de arroz presentan una excelente eficacia, tolerancia, buena palatabilidad y seguridad, son adecuadas para mantener un crecimiento normal en niños con APLV.<sup>12-14</sup>

*Las fórmulas a base de arroz son seguras y adecuadas para el tratamiento de APLV, aun en niños con alergia a los hidrolizados extensos de proteína leche vaca, por la baja alergenicidad del arroz y la ausencia de alergia cruzada entre proteínas de arroz y PLV.* (Acuerdo del 95,90 %).

9. ¿Se puede utilizar fórmula de soja en el tratamiento de APLV?

*Las fórmulas a base de proteínas de soja no son recomendadas como primera línea en el tratamiento de la APLV. Puede considerarse su uso, por su bajo costo en relación con el de los hidrolizados o fórmulas de AA, en niños mayores de 6 meses de edad, con APLV mediada por IgE.*<sup>3-5,15</sup> (Acuerdo del 98,83 %).

10. En niños con APLV con lactancia materna exclusiva, ¿se deben suspender solo las PLV o también se debe suspender la proteína de soja de la dieta materna?

La cosensibilización a la soja es común en pacientes con APLV, pero la coalergia clínica debida a la sensibilización cruzada basada en proteínas de reacción cruzada entre la leche y la soja no lo es.<sup>16-21</sup>

Las proteínas presentes en la lecitina de soja tienen poca alergenicidad. El aceite de soja no contiene proteínas, es libre de alérgenos.<sup>22,23</sup>

*No existe evidencia suficiente para suspender la soja de la dieta materna al mismo momento que las PLV en el tratamiento inicial de la APLV.* (Acuerdo del 98,83 %).

11. ¿Cuál es la recomendación en el tratamiento de APLV en etapa neonatal, recién nacidos prematuros?

En la etapa neonatal, la presentación de APLV puede ser muy temprana en aquellos niños que reciben precozmente fórmulas infantiles o en niños con muy bajo peso al nacer que necesitan mayor aporte calórico, en los que se utilizan habitualmente fortificadores de leche humana que tienen una base de proteína bovina.<sup>24</sup>

La APLV puede ser clínicamente grave especialmente en niños prematuros menores de 32 semanas, con distensión abdominal, sepsis y sangrado hasta cuadros de shock.<sup>24-27</sup>

El tratamiento inicial sería exclusión total de las PLV durante 2-4 semanas; los síntomas en general mejoran luego de la exclusión a las 72-96 horas de la suspensión. Luego de la desaparición total de los síntomas, se recomienda reintroducir las PLV (en dieta materna, o con fortificadores, o con fórmula) para confirmar o descartar el diagnóstico.<sup>24</sup>

*En APLV con el uso de fórmulas de prematuros y/o fortificadores de leche humana, estos se deben suspender e indicar dieta de exclusión a la madre, para poder continuar con leche materna (LM) sin riesgos. Si no es posible*

utilizar LM, administrar fórmulas a base de hidrolizados proteicos extensos o aminoácidos. (Acuerdo del 99,41 %).

Tampoco se recomienda el uso de leche donada de banco porque el inóculo proteico no desaparece con la pasteurización.

12. ¿Se pueden utilizar las bebidas vegetales en el tratamiento de niños con APLV?

*En niños menores de 2 años las bebidas vegetales a base de almendras, avellanas, arroz, soja, coco y otros no son recomendables para el tratamiento de APLV, ya que no cubren sus necesidades nutricionales.*<sup>28,29</sup> (Acuerdo del 99,41 %).

13. ¿Se puede utilizar leche de otros mamíferos en reemplazo de la leche de vaca en el tratamiento de niños con APLV?

*La utilización de leche de otros mamíferos en el tratamiento de la APLV, NO es recomendada, por la frecuente reactividad cruzada con las proteínas de la leche de vaca. Además, por su composición, estas leches no cubren las necesidades nutricionales.*<sup>3-5,28</sup> (Acuerdo del 97,07 %).

14. ¿Las vacunas del calendario nacional pueden tener algún efecto adverso?

*La APLV no constituye una contraindicación para aplicar ningún tipo de vacunas aprobadas.*<sup>4,30-34</sup> (Acuerdo del 100 %).

15. ¿Son los bióticos útiles en el tratamiento de la APLV?

*No existe evidencia actual para la indicación farmacológica de probióticos en el tratamiento de la APLV.*<sup>35,36</sup> (Acuerdo del 97,07 %).

16. ¿Cuáles son los riesgos nutricionales en niños con APLV?

*Una dieta de eliminación sin supervisión puede ocasionar un mayor riesgo de retraso del crecimiento; bajo aporte de proteínas, calcio, fósforo, magnesio, zinc, vitamina D, vitamina A, riboflavina, B<sub>12</sub>; deficiente salud ósea y alteraciones de la conducta alimentaria.*<sup>1,37-41</sup> (Acuerdo del 100 %).

La evidencia sobre el número y el tipo de alimentos que generan mayor riesgo nutricional no es concluyente, aunque parece haber una tendencia hacia el empeoramiento de los parámetros de crecimiento cuando se evitan 3 alimentos y, en particular, si se evita la PLV y

el huevo y/o el gluten.<sup>1,39,40</sup>

Las dietas de reemplazo deben ser manejadas por especialistas en nutrición, ya que la suplementación de micronutrientes debe ser personalizada según evaluación de la ingesta.<sup>1,41</sup>

17. ¿Cuáles son las indicaciones nutricionales en el manejo de APLV en niños después del año de edad?

Los niños mayores de 1 año que presentan APLV y no consumen lácteos están en riesgo de padecer diferentes deficiencias nutricionales si no son adecuadamente controlados y evaluados en forma individual. Deficiencias de macro/micronutrientes: proteínas, calcio, fósforo, magnesio, zinc, vitamina D, vitamina A, riboflavina, vitamina B<sub>12</sub> y deficiente salud ósea.<sup>1,41</sup> (Tablas 1 y 2).

*Los niños de entre 1 y 3 años que presentan APLV y no consumen lácteos, para cubrir la RDA (recomendación dietética permitida) de calcio (700 mg) y de vitamina D (600 UI), necesitan tomar 1200 ml = 170 g al día de fórmula con hidrolizado extenso de proteína o 580 ml = 120 g al día de fórmula de aminoácidos.* (Acuerdo del 100 %).

18. ¿Cuáles son los controles que se recomienda realizar en niños mayores de 1 año con dietas sin PLV?

*En niños mayores de 1 año con dietas de exclusión, sin PLV, por su situación de riesgo, requieren controles anuales de crecimiento, laboratorio, salud dental y salud ósea (DEXA a partir de los 5 años).*<sup>41</sup> (Acuerdo del 98,24 %).

19. ¿Cuál es la duración de la dieta de eliminación para el desarrollo de tolerancia oral?

*El tratamiento con dieta de exclusión de PLV debe mantenerse entre 3 y 6 meses en las formas leves (APLV no mediada por IgE), o entre los 12 y 24 meses en las formas más graves (síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias [SEIPA], APLV mediada por IgE, enfermedades eosinofílicas).*<sup>4</sup> (Acuerdo del 98,24 %).

20. ¿Cómo se realiza la prueba de provocación para demostrar la adquisición de la tolerancia?

*En niños con APLV mediada por IgE, SEIPA y enfermedad eosinofílica, se recomienda realizar una IgE específica y/o prueba cutánea antes de efectuar la provocación con PLV para demostrar adquisición de tolerancia.*<sup>3,4</sup> No es rutinaria en las proctocolitis, salvo en dudas con respecto

**TABLA 1. Ingestas dietéticas de referencia**

	Calcio mg (RDA)	Vitamina D UI (RDA)
0-6 meses	200 (IA)	400 (IA)
6-12 meses	260 (IA)	400 (IA)
1-3 años	700	600
4-8 años	1000	600
9-13 años	1300	600

RDA: recomendación dietética permitida, IA: ingesta adecuada.

Ins Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias EE. UU. 2011.42

**TABLA 2. Aportes de calcio y vitamina D de las fórmulas hipoalérgicas cada 100 ml preparados a dilución sugerida**

	Calcio mg	Vitamina D UI
Fórmulas extensamente hidrolizadas FEH (1)	61	52
Fórmulas de aminoácidos AA (2)	70	48
Fórmulas de AA para mayores de 1 año (3)	120	80

Elaboración propia.

(1) Pepti Syneo, Pepti Junior HE, Nutramigen.

(2) Neocate Syneo, Neocate Gold, Aminomed Premium, Aminomed.

(3) Neocate Junior.

a mecanismos mixtos o necesidad de apoyo diagnóstico a equipo tratante o a la familia.<sup>3,4</sup> (Acuerdo del 100 %).

En las formas graves (SEIPA) y en las IgE mediadas, siempre debe hacerse la prueba de adquisición de tolerancia en medio hospitalario, en ambientes controlados, con médicos entrenados en el tratamiento de anafilaxia y con los elementos necesarios para tratarla.<sup>3,4,43,44</sup> (Acuerdo del 99,41 %)

En las formas leves y moderadas no mediadas por IgE, la prueba de provocación para demostrar la adquisición de la tolerancia se puede realizar en forma ambulatoria en el domicilio del paciente.<sup>1,3,4</sup> (Acuerdo del 100 %).

En caso de reaparecer la sintomatología sospechosa de APLV durante la prueba de provocación, se deberá suspender la administración de PLV y continuar con el tratamiento de exclusión durante otros 3 a 6 meses.<sup>3</sup> (Acuerdo del 100 %)

En niños alimentados con LM: reintroducir leche de vaca y derivados en la dieta materna en forma progresiva, observando aparición de síntomas hasta 4 semanas tras la reintroducción. Luego, continuar con el desafío directamente en el niño.

En niños alimentados con fórmula, dos métodos son posibles: uno sustituyendo progresivamente la fórmula hidrolizada por

fórmula con PLV o leche de vaca entera<sup>4</sup> y otro llamado "escalera" más lento<sup>45,46</sup> (Material suplementario).

Cualquiera sea el método elegido, no debe introducirse otro alimento nuevo en la dieta mientras se está efectuando la prueba de provocación para evitar confusiones.<sup>3-5</sup>

21. ¿Cuál es el mejor abordaje en el tratamiento de la APLV?

El tratamiento de la APLV en forma ideal debe ser llevado a cabo por un equipo interdisciplinario que contemple al pediatra, gastroenterólogo, alergólogo y nutrólogo/nutricionista. En los casos de compromiso dermatológico o respiratorio grave, debieran sumarse los respectivos especialistas. (Acuerdo del 97,07 %).

22. ¿Cuándo está indicada la inmunoterapia (ITO)?

La indicación actual sería la de lograr desensibilización en alergias IgE mediadas que no han conseguido, con la exclusión, la tolerancia al alimento. El objetivo es aumentar el umbral para la aparición de síntomas y evitar anafilaxias en pacientes con dificultad para evitar el alimento, y que han superado la edad de cura habitual. Es un procedimiento riesgoso, de alto compromiso del equipo médico y la familia. Requiere realizarse en medios controlados.<sup>47</sup>

*La inmunoterapia será considerada por el especialista en pacientes con alergia IgE mediada, con formas graves, que no hayan logrado la tolerancia hasta los 4 a 5 años de edad.*<sup>47-49</sup> (Acuerdo del 99,41 %).

## CONCLUSIONES

La dieta de eliminación de proteínas alergénicas sigue siendo la conducta de elección para el control de las manifestaciones clínicas de APLV y el desarrollo de la tolerancia oral.

Los expertos acordaron que el tratamiento para APLV en niños alimentados exclusivamente con lactancia materna es la exclusión de la PLV en la dieta materna. El asesoramiento nutricional de la madre es fundamental para evitar restricciones innecesarias a fin de proteger la salud materna y para que su leche continúe aportando los beneficios nutricionales al bebé.

En niños que no reciben leche materna, se acordó que las fórmulas extensamente hidrolizadas son la primera elección en el tratamiento. La fórmula de aminoácidos se recomienda como primera opción en el tratamiento de pacientes con formas graves, principalmente en anafilaxia, SEIPA, o en casos en que el hidrolizado extenso falle en revertir los síntomas de APLV.

Se consideró, de acuerdo a las evidencias, la posibilidad de utilizar fórmulas hidrolizadas a base de arroz y a base de proteínas de soja, esta última restringida a pacientes mayores de 6 meses y con formas clínicas de APLV mediadas por IgE. No se recomienda el uso de bebidas vegetales ni leches de otros mamíferos.

La evaluación de la persistencia o resolución de la APLV solo puede establecerse mediante la prueba de adquisición de tolerancia, la cual implica la reintroducción de la PLV, según indicación médica.

El tratamiento de la APLV en forma ideal debe ser llevado a cabo por un equipo interdisciplinario que contemple al pediatra, gastroenterólogo, alergólogo y nutrólogo/nutricionista. ■

## AFILIACIONES

Los autores del presente documento pertenecen a las siguientes instituciones:

Consultorios Médicos Pediátricos, Ramos Mejía, Buenos Aires (MCT); Sección Alergia, Hospital Italiano de Buenos Aires (CP); Cátedra de Nutrición de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de La Plata, Buenos Aires (AF); Servicio de Gastroenterología y Nutrición

Pediátrica, Sanatorio de Niños de Rosario, Santa Fe (OT); Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata, Buenos Aires (CZ); Servicio de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Privado, Universitario de Córdoba, Córdoba (RF); Sección Gastroenterología, Sanatorio Mater Dei CABA y Hospital Pediátrico Falcón de Del Viso, Pilar, Buenos Aires (MDC); Alergia e Inmunología Infantil, Hospital de Niños Víctor J Vilela, Rosario, Santa Fe (KL); Servicio de Nutrición y Diabetes Pediátrica, Hospital Nacional Alejandro Posadas, Buenos Aires (PS); Servicio de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires (VB, MO); Servicio de Alimentación, Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires (JH, RV); Nutrición y Dietoterapia, Consultorio privado, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (BJ); Clínica Alergia Alimentaria Servicio de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires (RM); Servicio de Pediatría, Hospital Zonal de Puerto Madryn "Dr. Andrés Ísola", Chubut (LM); Servicio de Pediatría, Hospital Privado Universitario de Córdoba (CM); Servicio de Neonatología, Hospital de Agudos Juan A. Fernández, CABA (DS); Cátedra de Fisiología, Universidad de Mendoza (GS); Servicio de Neonatología, Hospital Público Materno Infantil (HPMI), Salta (ES).

Material suplementario disponible en: [https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2024/10404\\_Subc\\_Toca\\_Anexo.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2024/10404_Subc_Toca_Anexo.pdf)

## REFERENCIAS

- Meyer R, Venter C, Bognanni A, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Wegrzyn A, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and rationale for action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update-VII- Milk elimination and reintroduction in the diagnostic process of cow's milk allergy. *World Allergy Organ J.* 2023;16(7):100785.
- Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(3):293-300.
- Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M, Indrio F, Lapillonnès A, Pienar C, et al. An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78(2):386-413.
- Espín Jaime B, Díaz Martín J, Blesa Baviera L, Claver Monzón A, Hernández Hernández A, García Burriel J, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr.* 2019;90(3):193. e1-11

5. Toca MC, Morais M, Vázquez-Frias R, Decker-Cuevas D, Boggio-Marzet C, Delgado-Carbajal L, et al. Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. *Rev Gastroenterol Méx.* 2022;87(2):235-50.
6. Martín-Muñoz MF, Pineda F, García Parrado G, Guillén D, Rivero D, Belver T, et al. Food allergy in breastfeeding babies. Hidden allergens in human milk. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016;48(4):123-8.
7. Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer D, Vieira M, Du Toit G, Vandenplas Y, et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants- An EAACI Position Paper. *Allergy.* 2020;75(1):14-32.
8. Bahna SL. Food challenge procedures in research and in clinical practice. *Pediatr Allergy Immunol.* 1995;6(Suppl 8):49-53.
9. Özdoğan E, Melek HE, Büyüktiryaki B, Tekin Nacaroglu H, Dut R, Soyer Ö, et al. Over restrictive elimination of foods in children with food allergy. *Turk J Pediatr.* 2021;63(1):109-17.
10. Yilmaz O, Kacar AS, Gogebakan E, Can C, Necef I, Mutluer T, et al. The relationship between dietary elimination and maternal psychopathology in breastfeeding mothers of infants with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(1):e13670.
11. Toca M, Fernandez A, Orsi M, Tabacco O, Vinderola G. Intolerancia a la lactosa. Mitos y verdades. Actualización. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(1):59-66.
12. Dupont C, Bocquet A, Tomé D, Bernard M, Campeotto F, Dumond P, et al. Hydrolyzed Rice Protein-Based Formulas, a Vegetal Alternative in Cow's Milk Allergy. *Nutrients.* 2020;12(9):2654.
13. D'Auria E, Salvatore S, Acunzo M, Peroni D, Pendezza E, Di Profio E, et al. Hydrolysed Formulas in the Management of Cow's Milk Allergy: New Insights, Pitfalls and Tips. *Nutrients.* 2021;13(8):2762.
14. Fiocchi A, Barrio-Torres J, Dupont C, Howells H, Shamir R, Venter C, et al. Hydrolyzed rice formula for dietary management of infants with cow's milk allergy. *World Allergy Organ J.* 2022;15(12):100717.
15. Vandenplas Y, Brough HA, Fiocchi A, Miqdady M, Munasir Z, Salvatore S, et al. Current Guidelines and Future Strategies for the Management of Cow's Milk Allergy. *J Asthma Allergy.* 2021;14:1243-56.
16. Natale M, Bisson C, Monti G, Peltran A, Perono Garoffo L, Valentini S, et al. Cow's milk allergens identification by two-dimensional immunoblotting and mass spectrometry. *Mol Nutr Food Res.* 2004;48(5):363-9.
17. Osterballe M, Mortz CG, Hansen TK, Andersen K, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in young adults. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(7):686-92.
18. Bhatia J, Greer F; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics.* 2008;121(5):1062-8.
19. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr.* 2002;140(2):219-24.
20. Petriz N, Antonietti C, Parente C, Mehaudy R, Parrales Villacreses M, Ursino F, et al. Estudio epidemiológico de alergia alimentaria en una población de niños argentinos. *Arch Argent Pediatr.* 2020;118(6):418-26.
21. Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, Burks A Jr, Harden K, Noone S, et al. Soy allergy in infant and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr.* 1999;134(5):614-22.
22. Awazuhara H, Kawai H, Baba M, Matsui T, Komiyama A. Antigenicity of the proteins in soy lecithin and soy oil in soybean allergy. *Clin Exp Allergy.* 1998;28(12):1559-64.
23. Resolución Conjunta 11-E/2017. Artículo 235 séptimo "Rotulado de alérgenos y sustancias capaces de producir reacciones adversas en individuos susceptibles", del Capítulo V "Normas para la rotulación y publicidad de los alimentos" del Código Alimentario Argentino. Boletín Oficial de la República Argentina, Ciudad de Buenos Aires, 29 de septiembre de 2017.
24. Burris A, Burris J, Järvinen K. Cow's Milk Protein Allergy in Term and Preterm Infants: Clinical Manifestations, Immunologic Pathophysiology, and Management Strategies. *Neoreviews.* 2020;21(12):e795-808.
25. Nakasone R, Fujioka K, Suga S, Abe S, Ashina M, Nishida K, et al. A Preterm Case of Cow's Milk Allergy Presenting with Recurrent Ascites Treated with Donor Breast Milk. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(3):1187.
26. Henderickx J, Zwitterink R, van Lingen R, Knol J, Belzer C. The Preterm Gut Microbiota: A Inconspicuous Challenge in Nutritional Neonatal Care. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:85.
27. Sarkar A, Yoo J, Ozorio Dutra S, Morgan K, Groer M. The Association between Early-Life Gut Microbiota and Long-Term Health and Diseases. *J Clin Med.* 2021;10(3):459.
28. Verduci E, D'Elia S, Cerrato L, Comberiati P, Calvani M, Palazzo S, et al. Cow's Milk Substitutes for Children: Nutritional Aspects of Milk from Different Mammalian Species, Special Formula and Plant-Based Beverages. *Nutrients.* 2019;11(8):1739.
29. Vandenplas Y, De Mulder N, De Greef E, Huysentruyt K. Plant-based formulas and liquid feedings for infants and toddlers. *Nutrients.* 2021;13(11):4026.
30. Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet JC, Gomes E, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(7):628-40.
31. Kattan J, Konstantinou G, Cox A, Nowak-Węgrzyn A, Giménez G, Sampson H, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):215-8.
32. Perea-Valle P, Delgado-Aguirre CJ, Villafuerte-Domínguez BG, Del Río-Navarro BE. Anafilaxia causada por vacunas. *Rev Alerg Mex.* 2022;69 Suppl 1:s1-14.
33. Karakaş N, Arslan A, Atalay E, Ayil I, Bağcı ZI, Cesaretti S, et al. May rotavirus vaccine be affect food allergy prevalence? *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(8):1952-6.
34. Comité Nacional de Infectología, Comité Nacional de Alergia. Recomendaciones para la vacunación segura en niños con riesgo de padecer reacciones alérgicas a componentes vacunales. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(Suppl 2):s34-47.
35. Burgos T, Herrero T, Martínez J, Tabacco O, Vinderola G. Inmunomodulación con bióticos y alergia alimentaria en pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(4):274-80.
36. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics: A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(2):238-50.
37. Gonzalez Ballesteros LF, Ma NS, Gordon RJ, Ward L, Backeljauw P, Wasserman H, et al. Unexpected widespread hypophosphatemia and bone disease associated with elemental formula use in infants and children. *Bone.* 2017;97:287-92.
38. Nowak S, Wang H, Schmidt B, Jarvinen KM. Vitamin D and iron status in children with food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(1):57-63.

39. Meyer R, Wright K, Vieira MC, Chong KW, Chatchatee P, Vlieg-Boerstra B, et al. International survey on growth indices and impacting factors in children with food allergies. *J Hum Nutr Diet.* 2019;32(2):175-84.
40. Sinai T, Goldberg MR, Nachshon L, Amitzur-Levy R, Yichie T, Katz Y, et al. Reduced Final Height and Inadequate Nutritional Intake in Cow's Milk-Allergic Young Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(2):509-15.
41. Dupont C, Chouraqui JP, Linglart A, Bocquet A, Darmaun D, Feillet F, et al. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update. *Arch Pediatr.* 2018;25(3):236-43.
42. Institute of Medicine (US), Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Ross A, Taylor C, Yacktine A, Del Valle H (Eds). Dietary reference intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
43. Bird JA, Leonard S, Groetch M, Assa'ad A, Cianferoni A, Clark A, et al. Conducting an Oral Food Challenge: An Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):75-90.e17.
44. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21 Suppl 21:1-125.
45. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Reeve K, Chebar-Lozinsky A, et al. The challenge of home allergen re-introductions using the ladder approach in children with non-IgE mediated gastrointestinal food allergy. *Front Allergy.* 2021;2:721686.
46. Venter C, Meyer R, Ebisawa M, Athanasopoulou P, Mack D. Food allergen ladders: A need for standardization. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(1):e13714.
47. Pajno GB, Fernández-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2018;73(4):799-815.
48. Ogata M, Kido J, Nakamura K. Oral immunotherapy for children with cow's milk allergy. *Pathogens.* 2021;10(10):1328.
49. Martorell Calatayud C, Muriel Garcia A, Martorell Aragonés A, De La Hoz Caballer B. Safety and efficacy profile and immunological changes associated with oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy in children: systematic review and meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24(5):298-307.

**Sociedad Argentina  
de Pediatría**



Por una niñez y  
adolescencia sanas,  
en un mundo mejor