




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

**Observatorio de la Salud de la Infancia y Adolescencia:
un nuevo desafío**

Á. Gentile

Comentarios

**Aspectos éticos de la derivación de pacientes en
investigación clínica**

A. Roitman, et al.

**El diagnóstico de frenillo lingual corto y
cómo promover la lactancia materna**

N. E. Vain, et al.

Artículos originales

**Consulta de los padres a internet y redes sociales
como fuente de información sobre salud y
crianza infantil**

G. Urman, et al.

**Células autólogas de sangre de cordón umbilical y
placenta para la encefalopatía hipóxica isquémica:
estudio exploratorio de seguridad y factibilidad**

C. Solana, et al.

**Prueba de ventilación espontánea en el proceso de
liberación de la asistencia ventilatoria mecánica
en pediatría: resultados y factores predictores**

P. Taffarel, et al.

**Características de niños, niñas y adolescentes trans
y no binarios atendidos en un hospital de tercer nivel**

V. Mulli, et al.

**Intoxicación aguda por cianuro debido a ingestión
de semillas de damasco**

M. N. Talay, et al.

**Brote epidémico de dengue 2023: experiencia de
un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires**

C. Ordoñez, et al.

Artículo especial

La fibra en la nutrición enteral: ¿por qué y para qué?

A. Fernández, et al.

Reportes de casos

**Encefalitis equina del oeste, reporte de dos casos en
pacientes pediátricos**

F. Saúl, et al.

**Trasplante hepático para tumores hepáticos primarios
en pediatría. Serie de casos**

E. M. Selzer Soria, et al.

**Encefalitis equina del oeste: a propósito de un
caso pediátrico**

P. González Pannia, et al.

**Lupus eritematoso sistémico pediátrico asociado a un
error de la inmunidad innata: ¿una enfermedad
o varias?**

M. N. Lorenzo, et al.

**Acalasia esofágica: a propósito de un caso en
una adolescente**

F. Prado, et al.

Pediatría práctica

Frenillo lingual, anquiloglosia y lactancia materna

N. E. Rossato

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

Eritroblastosis fetal por inmunización al factor A

H. J. Notti, et al.

Revisores de los trabajos recibidos durante el año 2024

Comentario de libro

Libro violeta de desarrollo infantil

Guía de seguimiento en el primer nivel de atención

C. G. Wahren

Sociedad Argentina de Pediatría

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

**Recomendaciones sobre el uso de palivizumab:
actualización 2023**

M. J. Fattore, et al.

**Sociedad Argentina
de Pediatría**



Por una niñez y
adolescencia sanas.
en un mundo mejor

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

**COMISIÓN DIRECTIVA
PERÍODO 2023-2025**

Presidente

Dr. Miguel Javier Indart de Arza

Vicepresidente 1°

Dra. Verónica Sabina Giubergia

Vicepresidente 2°

Dra. Fabiana Gabriela Molina

Secretaria General

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

Prosecretario General

Dr. Manuel Rocca Rivarola

Tesorera

Dra. Elizabeth Patricia Bogdanowicz

*Secretaria de Comités y
Grupos de Trabajo*

Dra. Myriam Prieto

*Secretaria de Relaciones
Institucionales*

Dra. Constanza Paola Soto Conti

Secretario de Educación Continua

Dr. Juan Bautista Dartiguelongue

*Secretaria de Filiales y
Delegaciones*

Dra. Analía Susana Arturi

Secretario de Actas

Dr. Alejandro Eugenio Pace

*Secretario de Medios y
Relaciones Comunitarias*

Dr. Juan Pablo Mouesca

Vocal 1°

Dr. Nicolás Molina Favero

Vocal 2°

Dra. Silvina Cipriani

Vocal 3°

Dra. Silvina Elisabet Bianco

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

Producción gráfica

IDEOGRAFICA
SERVICIOS EDITORIALES

ideografica1988@gmail.com

Editor

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

Editora Asociada

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

Editores Asistentes

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

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

Dr. Pablo Durán (Montevideo, Uruguay)

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

Dr. Conrado Llapur (Tucumán, Argentina)

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

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

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

Comité Editorial

Dr. Adolfo Aguirre Correa (Mendoza, Argentina)

Dr. Luis Alberto Ahumada (Córdoba, Argentina)

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

Dr. Fernando Álvarez (Montreal, Canadá)

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

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

Dr. Raúl Bustos (Montevideo, Uruguay)

Dr. Dioclécio Campos Júnior (Brasilia, Brasil)

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

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

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

Dr. Facundo García Bournissen (Ontario, Canadá)

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

Dr. Pablo Justich (Murcia, España)

Dr. Pablo Lapunzina (Madrid, España)

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

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

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

Dr. Alberto Roseto (Compiègne, Francia)

Dr. Máximo Vento (Valencia, España)

Consejo Asesor

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

Dr. Ramón Exeni (San Justo, Argentina)

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

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

Secretaría: *Cecilia Marcos y Analía Lorena Cerracchio*

Corrección de estilo: *Roxana Carbone*

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

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

Publicación bimestral.

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

Tirada de esta edición: -- ejemplares.

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

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

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

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

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

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

Editorial**Observatorio de la Salud de la Infancia y Adolescencia: un nuevo desafío***Ángela Gentile* e202410505**Comentarios****Aspectos éticos de la derivación de pacientes en investigación clínica***Adriel Roitman, Cecilia Serrano, Adriana Domínguez, Leonardo Perelis, María F. Ossorio* e202410499**El diagnóstico de frenillo lingual corto y cómo promover la lactancia materna***Néstor E. Vain, Constanza P. Soto Conti* e202410508**Artículos originales****Consulta de los padres a internet y redes sociales como fuente de información sobre salud y crianza infantil***Gabriela Urman, Sabrina Avilez Díaz, Jorge Urman, Arnoldo Grosman* e202410451**Células autólogas de sangre de cordón umbilical y placenta para la encefalopatía hipóxico isquémica: estudio exploratorio de seguridad y factibilidad***Claudio Solana, Nora Balanian, Sandra Machado, Victoria Binda, Silvina Kuperman, Cecilia Gamba, Valeria Roca* e202410366**Prueba de ventilación espontánea en el proceso de liberación de la asistencia ventilatoria mecánica en pediatría: resultados y factores predictores***Pedro Taffarel, Jorge Palmeiro, Yamila Nociti, Verónica Laulhé, Laura Giménez, Laura Lambertini, Marina Erviti, Juliana Fassola, Lourdes Lisciotto, Soledad López Cottet, Mónica Dos Santos, Paula Doi, Claudia Meregalli, Facundo Jorro Barón* e202410399**Características de niños, niñas y adolescentes trans y no binarios atendidos en un hospital de tercer nivel***Valeria Mulli, María Zabalza, Alfredo Eymann, Guillermo Alonso, María M. Bellomo, María C. Bertini, María F. Kuspiel, María N. Ormaechea, Cristina Catsicaris, Julio Busaniche* e202410359**Intoxicación aguda por cianuro debido a ingestión de semillas de damasco***Mehmet N. Talay, Emre Güngör, Özhan Orhan* e202410390**Brote epidémico de dengue 2023: experiencia de un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires***Carolina Ordoñez, Sofía S. Carril, Elisa Espinosa Charris, Antonella Antonelli Sanz, Christian Vergara, Laura Talarico, Alicia S. Mistchenko, Eduardo L. López* e202410417**Artículo especial****La fibra en la nutrición enteral: ¿por qué y para qué?***Adriana Fernández, María del Carmen Toca, Gabriel Vinderola, Patricia Sosa* e202310274**Reportes de casos****Encefalitis equina del oeste, reporte de dos casos en pacientes pediátricos***Fernando Saúl, M. Victoria Alessandrini, Milagros Maggi, Francina Lombardi, M. Soledad Martiren* e202410383**Trasplante hepático para tumores hepáticos primarios en pediatría. Serie de casos***Erika M. Selzer Soria, Ariel González Campaña, Alejandro Siaba Serrate, Mariana Varela, Cecilia Lagues, Martín Fauda, Ivone Malla* e202310222**Encefalitis equina del oeste: a propósito de un caso pediátrico***Paula González Pannia, Leonardo De Lillo, Mónica Roldán, Laura Miño, Florencia Pruscino, Eliana Farias, Ximena Juárez* e202410392**Lupus eritematoso sistémico pediátrico asociado a un error de la inmunidad innata: ¿una enfermedad o varias?***Mariano N. Lorenzo, Dolores Artese, Melina Perdiz, Natalia P. Álvarez, Guillermo N. Ledo, María V. Cohen, Juana I. Romero* e202410370**Acalasia esofágica: a propósito de un caso en una adolescente***Federico Prado, Emiliano Gigliotti, Paula González Pannia, Leonardo De Lillo* e202410364**Pediatría práctica****Frenillo lingual, anquiloglosia y lactancia materna***Norma E. Rossato* e202410507**Artículos seleccionados****Resúmenes y comentarios** e202410484**Archivos hace 75 años****Eritroblastosis fetal por inmunización al factor A***Humberto J. Notti, Luis F. Sepich* e202410609**Revisores de los trabajos recibidos durante el año 2024**

e202410610

Comentario de libro**Libro violeta de desarrollo infantil****Guía de seguimiento en el primer nivel de atención***Carlos G. Wahren* e202410557**Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo****Recomendaciones sobre el uso de palivizumab: actualización 2023***María J. Fattore, Alejandro J. A. Maccarrone, Mariana Brusadin, María S. Arbio¹, Gladys Saá, Grupo Palivizumab SAP* e202410430

Editorial

The Child and Adolescent Health Observatory: a new challenge

Ángela Gentile **e202410505**

Comments

Ethics of patient referral in clinical research

Adriel Roitman, Cecilia Serrano, Adriana Domínguez, Leonardo Perelis, María F. Ossorio **e202410499**

The diagnosis of short lingual frenulum and how to promote breastfeeding

Néstor E. Vain, Constanza P. Soto Conti **e202410508**

Original articles

Parents' use of the Internet and social media as a source of information on health and parenting

Gabriela Urman, Sabrina Avilez Díaz, Jorge Urman, Arnoldo Grosman **e202410451**

Using autologous umbilical cord blood and placental cells for hypoxic-ischemic encephalopathy: an exploratory safety and feasibility study

Claudio Solana, Nora Balanian, Sandra Machado, Victoria Binda, Silvina Kuperman, Cecilia Gamba, Valeria Roca **e202410366**

Spontaneous breathing trial in the weaning process from mechanical ventilation in pediatrics: outcome and predictive factors

Pedro Taffarel, Jorge Palmeiro, Yamila Nociti, Verónica Laulhé, Laura Giménez, Laura Lamberti, Marina Erviti, Juliana Fassola, Lourdes Lisciotta, Soledad López Cottet, Mónica Dos Santos, Paula Doi, Claudia Meregalli, Facundo Jorro Barón **e202410399**

Characteristics of trans and non-binary children and adolescents who attended a tertiary hospital

Valeria Mulli, María Zabalza, Alfredo Eymann, Guillermo Alonso, María M. Bellomo, María C. Bertini, María F. Kuspiel, María N. Ormaechea, Cristina Catsicaris, Julio Busaniche **e202410359**

Acute cyanide intoxication due to apricot seed ingestion

Mehmet N. Talay, Emre Güngör, Özhan Orhan **e202410390**

2023 epidemic dengue fever outbreak: the experience of a pediatric hospital in the City of Buenos Aires

Carolina Ordoñez, Sofía S. Carril, Elisa Espinosa Charris, Antonella Antonelli Sanz, Christian Vergara, Laura Talarico, Alicia S. Mistchenko, Eduardo L. López **e202410417**

Special article

Fiber in enteral nutrition: why and what for?

Adriana Fernández, María del Carmen Toca, Gabriel Vinderola, Patricia Sosa **e202310274**

Case reports

Western equine encephalitis, a report of two cases in pediatric patients

Fernando Saúl, M. Victoria Alessandrini, Milagros Maggi, Francina Lombardi, M. Soledad Martiren **e202410383**

Liver transplantation for primary liver tumors in pediatrics. A case series

Erika M. Selzer Soria, Ariel González Campaña, Alejandro Siaba Serrate, Mariana Varela, Cecilia Lagues, Martín Fauda, Ivone Malla **e202310222**

Western equine encephalitis: a pediatric case report

Paula González Pannia, Leonardo De Lillo, Mónica Roldán, Laura Miño, Florencia Pruscino, Eliana Fariás, Ximena Juárez **e202410392**

Childhood-onset systemic lupus erythematosus associated with inborn errors of immunity:

One or several conditions?

Mariano N. Lorenzo, Dolores Artese, Melina Perdíz, Natalia P. Álvarez, Guillermo N. Ledo, María V. Cohen, Juana I. Romero **e202410370**

Esophageal achalasia: A case report in an adolescent

Federico Prado, Emiliano Gigliotti, Paula González Pannia, Leonardo De Lillo **e202410364**

Practical pediatrics

The lingual frenulum, ankyloglossia, and breastfeeding

Norma E. Rossato **e202410507**

Selected papers from current literature

Abstracts and commentaries **e202410484**

Archivos 75 years ago

Erythroblastosis fetalis due to immunization with factor A

Humberto J. Notti, Luis F. Sepich **e202410609**

Reviewers of manuscripts received during 2024

e202410610

Books

Libro violeta de desarrollo infantil

Guía de seguimiento en el primer nivel de atención
Carlos G. Wahren **e202410557**

SAP Committees and Working Group

Recommendations on the use of palivizumab: update 2023

María J. Fattore, Alejandro J. A. Maccarrone, Mariana Brusadin, María S. Arbio, Gladys Saá, Grupo Palivizumab SAP **e202410430**

Observatorio de la Salud de la Infancia y Adolescencia: un nuevo desafío

Ángela Gentile¹ 

Observar implica “*mirar algo o a alguien con mucha atención y detenimiento para adquirir algún conocimiento sobre su comportamiento o sus características*”. ¿Y por qué enfocarse en la infancia y la adolescencia? Porque son las edades más vulnerables de la vida. La probabilidad de que un niño muera o vea disminuida su calidad de vida aumenta significativamente cuando su entorno socioeconómico y ambiental no cubre las necesidades básicas, cuidado y atención de la salud adecuada o cuando existen fallas en la calidad de los servicios prestados. Esto se evidencia en las últimas cifras de causas reducibles de mortalidad, que aún superan el 60 % en nuestro país.

Según fuentes de la Secretaría de Extensión Universitaria de la Facultad de Derecho de la Universidad de Buenos Aires, los observatorios contribuyen a la mejora de políticas y servicios sanitarios. Estos espacios no solo favorecen la creación y formación de consensos, sino que también generan propuestas orientadas a fortalecer y mejorar el funcionamiento del sistema de salud del país. Su finalidad esencial es defender el derecho a la salud, asegurando el acceso efectivo por parte de los sectores más vulnerables.

La Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), en el marco de acuerdos conjuntos con UNICEF, tiene una larga trayectoria en este ámbito. Desde hace más de una década, publica el

boletín “*Salud Materno Infanto Juvenil en Cifras*”, una iniciativa de la Dra. María Luisa Ageitos que desde 1991 se distribuye en todo el país. Este material ha sido utilizado para discutir las realidades locales a nivel nacional en diversas actividades de la SAP, como talleres, jornadas y congresos. En el año 2009 surgieron los “*Talleres de Salud materno infantil más allá de las cifras*”, con el propósito de conocer, crear conciencia y analizar la situación de la mortalidad materno-infantil en las diferentes regiones del país.

En el año 2013 y hasta el 2015 se establecieron las bases para el desarrollo de un observatorio, en el marco de un acuerdo SAP-UNICEF. Este observatorio, a través del análisis de datos oficiales, refleja el estado de la infancia y adolescencia en Argentina, considerando indicadores demográficos, sociales, ambientales, sanitarios, educacionales y de recursos humanos en el ámbito de la salud. Fue recién durante la gestión del Dr. Omar Tabacco como presidente de la SAP, con el apoyo de las Comisiones Directivas subsecuentes, que esta idea se concretó plenamente. Así se creó una herramienta que tiene como objetivos ayudar a detectar las necesidades de nuestra infancia y adolescencia, impulsar las labores de promoción de la salud y evaluar los progresos en la prestación de servicios de inmunización, salud, agua y saneamiento.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10505>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10505.eng>

Cómo citar: Gentile Á. Observatorio de la Salud de la Infancia y Adolescencia: un nuevo desafío. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410505.

¹ *Directora Observatorio SAP-UNICEF; Ex-Presidente SAP 2013-2015.*

Correspondencia para Ángela Gentile: angelagentile21@gmail.com



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

¿Por qué es importante contar con un Observatorio de la Infancia y Adolescencia? El lema de la SAP “Por un niño y adolescente sano en un mundo mejor” no sólo señala la mirada integradora de la pediatría, sino también su compromiso con una realidad histórico-social que le confía su futuro. Este compromiso de la Sociedad Argentina de Pediatría con los niños, niñas y adolescentes (NNyA) de nuestro país y la salud pública es esencial para garantizar un desarrollo saludable y equitativo para las generaciones futuras. El desafío es generar información que brinde a los pediatras herramientas útiles para la atención de la salud, comprender cómo impactan los determinantes sociales sobre los resultados de salud e instalar en la agenda pública eventos de importancia para la salud de NNyA.

El Observatorio genera información a través de fuentes de datos oficiales producida por distintos organismos gubernamentales de nuestro país. Opera en tres dimensiones: determinantes socioeconómicos y ambientales, educación y salud. Analiza inequidades según la mortalidad infantil e indicadores de pobreza económica y/o estructural por jurisdicciones del país y en los distintos grupos etarios. Actualiza permanentemente esos indicadores en el portal de la SAP y elabora informes especiales sobre temas priorizados por la Sociedad, como coberturas de vacunación, situación de la adolescencia, y nutrición y lactancia, junto con los comités y subcomisiones respectivos. Además, de acuerdo a problemáticas identificadas y priorizadas por la SAP en cada uno de los informes, se elaboran encuestas específicas generadas en colaboración entre el Observatorio

y comités y subcomisiones involucradas. Posteriormente, son administradas en conjunto con cada una de las filiales aprovechando herramientas adecuadas para la captura de los datos (RedCap). Los resultados obtenidos a partir de la participación activa de los pediatras de todo el país, se comparten con las diferentes filiales en talleres y jornadas regionales. Estas actividades sirven como punto de partida para el trabajo conjunto con las autoridades gubernamentales de cada jurisdicción, brindando información útil para la toma de decisiones en salud en cada uno de los rincones de nuestro país.

El “Estado Mundial de la Infancia” es un informe publicado por UNICEF que examina cada año, a través de datos y estadísticas, los temas más apremiantes que afectan a los niños. Cada edición de este informe profundiza una problemática infantil de alcance global, destacando la importancia de los datos estadísticos para apoyar acciones a favor de la infancia y exponer la inequidad en el acceso a los servicios y sistemas de protección.

El análisis de la situación de la niñez y la adolescencia en Argentina debe realizarse con un agudo enfoque en el cumplimiento de los derechos enunciados en la Convención sobre los Derechos del Niño (CDN), en los compromisos asumidos por el país a nivel internacional y en el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM).

Pero lo más valioso es nuestro compromiso como pediatras, los mejores interlocutores de los niños y sus familias.

¿Y si todos tuviéramos las mismas oportunidades? Nuestro horizonte... lo más importante... ¡Que nadie se quede atrás! ■

The Child and Adolescent Health Observatory: a new challenge

Ángela Gentile¹ 

Observing implies “looking at something or someone very carefully and closely to acquire knowledge about their behavior or characteristics.” Moreover, why focus on childhood and adolescence? Because they are the most vulnerable ages of life. The probability of a child dying or seeing their quality of life diminished increases significantly when their socioeconomic and environmental surroundings do not cover basic needs, care, and adequate health care or when there are failures in the quality of services provided. This is evidenced in the latest figures for reducible causes of mortality, which still exceed 60% in our country.

According to sources from the Secretariat of University Extension of the Law School of the University of Buenos Aires, the observatories contribute to improving healthcare policies and services. These spaces not only favor the creation and formation of consensus but also generate proposals aimed at strengthening and improving the functioning of the country’s health system. Their essential purpose is to defend the right to health, ensuring effective access by the most vulnerable sectors.

The Sociedad Argentina de Pediatría (SAP, by its Spanish acronym), within the framework of joint agreements with UNICEF, has a long history in this field. For over a decade, it has published the bulletin *Salud Materno Infanto Juvenil en Cifras*, an initiative of Dr. María Luisa Ageitos, distributed

throughout the country since 1991. This material has been used to discuss local realities at a national level in various SAP activities, such as workshops, conferences, and congresses. In 2009, the “Talleres de Salud maternoinfantil más allá de las cifras” (Workshops on maternal and infant health beyond the numbers) were created to increase awareness and analyze the situation of maternal and infant mortality in the different regions of the country.

In 2013 and until 2015, the basis for developing an observatory was established within the framework of an SAP-UNICEF agreement. This Observatory, through the analysis of official data, reflects the state of childhood and adolescence in Argentina, considering demographic, social, environmental, sanitary, educational, and human resources indicators in the health field. This idea was fully realized only during Dr. Omar Tabacco’s term as president of the SAP, with the support of subsequent Steering Committees. Thus, a tool was created to help detect the needs of our children and adolescents, promote health promotion efforts, and evaluate progress in providing immunization, health, water, and sanitation services.

Why is it essential to have a Child and Adolescent Observatory? The motto of the SAP, “For a healthy child and adolescent in a better world,” shows the integrative view of pediatrics and its commitment to a historical

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10505>.eng

To cite: Gentile Á. The Child and Adolescent Health Observatory: a new challenge. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410505.

¹ Director SAP-UNICEF Observatory; SAP’s Former President 2013-2015.

Correspondence to Ángela Gentile: angelagentile21@gmail.com



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

and social reality that entrusts its future to it. This commitment of the Sociedad Argentina de Pediatría to the children and adolescents of our country and public health is essential to guarantee healthy and equitable development for future generations. The challenge is to generate information that provides pediatricians with valuable tools for health care, to understand how social determinants impact health outcomes, and to place events of importance for the health of children and adolescents on the public agenda.

The Observatory generates information through official data sources from different governmental agencies in our country. It operates in three dimensions: 1) socioeconomic and environmental determinants, 2) education, and 3) health. It analyzes inequalities according to infant mortality and economic and structural poverty indicators by jurisdictions of the country and in different age groups. It permanently updates these indicators in the SAP portal. It prepares special reports on topics the Society prioritizes, such as vaccination coverage, the situation of adolescents, nutrition and breastfeeding, and the respective committees and sub-commissions. In addition, according to the problems identified and prioritized by the SAP in each report, specific surveys are generated in collaboration between the Observatory and the committees and subcommittees involved. Subsequently, they are managed jointly, and each subsidiary

takes advantage of appropriate data capture tools (RedCap). The results obtained from the active participation of pediatricians from all over the country are shared with the different affiliates in workshops and regional conferences. These activities serve as a starting point for joint work with the governmental authorities of each jurisdiction, providing helpful information for health decision-making in every corner of our country.

The *State of the World's Children* is a report published by UNICEF that examines the most pressing issues affecting children yearly through data and statistics. Each edition of this report takes an in-depth look at a child issue of global scope, highlighting the importance of statistical data in supporting actions in favor of children and exposing inequity in access to services and protection systems.

The analysis of the situation of children and adolescents in Argentina must focus sharply on fulfilling the rights outlined in the Convention on the Rights of the Child, the commitments assumed by the country at the international level, and the fulfillment of the Millennium Development Goals.

However, what is most valuable is our commitment as pediatricians, the best interlocutors for children and their families.

What if we all had the same opportunities? Our horizons –the most important thing– let no one be left behind! ■

Aspectos éticos de la derivación de pacientes en investigación clínica

Adriel Roitman^{1,2}, Cecilia Serrano^{1,3}, Adriana Domínguez^{1,4}, Leonardo Perelis^{1,5}, María F. Ossorio⁶

Un elemento fundamental de los estudios de investigación clínica radica en la posibilidad de reclutar a los participantes necesarios para el proyecto, de acuerdo al tamaño muestral calculado, con miras a responder al objetivo establecido con la precisión deseada. El reclutamiento de participantes es un paso importante –y a la vez crítico– para llevar a cabo cualquier estudio de investigación en seres humanos. Sin una muestra adecuada de sujetos, reunida mediante procesos éticamente válidos, la investigación simplemente no podría realizarse, o bien carecería de validez científica. Por lo tanto, las estrategias y los métodos de reclutamiento condicionan directamente la viabilidad y la calidad de todo el proceso investigativo.

La necesidad de obtener respuestas rápidamente y la lógica general de la competencia entre centros de investigación (en ocasiones, de todo el mundo) hacen que se imponga reunir la muestra requerida en el menor tiempo posible. Las instituciones de salud que sirven cotidianamente a una gran población habitualmente no tienen problemas en cumplir con esta premisa.

Por el contrario, también existen centros de investigación estructurados para ese solo fin, sin servir a la población blanco como prestadores de

salud. Este esquema los obliga a emplear otros métodos para reclutar a los participantes en las investigaciones. Aunque no resulta habitual en nuestro medio, en algunos casos se utiliza publicidad masiva, como ocurrió durante la evaluación de las vacunas contra el COVID. En otros casos, se recurre a profesionales, comúnmente llamados “médicos derivadores”, que suelen desempeñarse en hospitales públicos de elevada demanda, para que interesen a sus pacientes en diferentes investigaciones. Esta realidad motiva varias consideraciones.

En Argentina, una parte sustancial del sector público de salud cuenta con infraestructura, personal y regulaciones suficientes y adecuadas para desarrollar la mayoría de las investigaciones y, al mismo tiempo, velar mejor que nadie por los pacientes que habitualmente confían en ellos su salud. Por lo contrario, al ser derivado para una investigación, el paciente pasa a ser asistido en un ámbito que no es el habitual.

Los profesionales que asumen este rol “derivador” habitualmente reciben un estipendio por cada paciente que refieren a los centros de investigación, que se obtiene solo si el sujeto es efectivamente incorporado al estudio.

Es importante diferenciar la derivación orgánica y desinteresada de pacientes a estudios

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10499>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10499.eng>

Cómo citar: Roitman A, Serrano C, Domínguez A, Perelis L, Ossorio MF. Aspectos éticos de la derivación de pacientes en investigación clínica. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410499.

¹ Comité Central de Ética en Investigación, Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina; ² Comité de Ética en Investigación, Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Comité de Ética en Investigación, Clínica Olivos, Buenos Aires, Argentina; ³ Investigadora independiente, Carrera de Investigación, Centro de Investigaciones Sociales (CIS), Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Neurología Cognitiva, Hospital César Milstein e Ineba, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ⁴ Comité de Ética en Investigación, Hospital General de Agudos A. Zubizarreta, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ⁵ Comité de Ética en Investigación, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Comité de Ética en Investigación, Buenos Aires, Argentina; ⁶ Comité de Ética en Investigación, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para María F. Ossorio: mossorio@intramed.net



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

de investigación de aquella que se realiza en el marco de acuerdos previos y a cambio de una retribución económica. La primera situación, donde un profesional de la salud, al conocer los criterios de un estudio, simplemente informa a su paciente sobre la posibilidad de participar sin esperar nada a cambio, no presenta mayores cuestionamientos. Se trata de facilitar el acceso a la investigación de manera transparente y desinteresada.

Sin embargo, cuando existe una vinculación entre los médicos e instituciones de investigación y se promete una retribución económica por cada paciente derivado que logre ser reclutado, surgen importantes dilemas éticos que deben ser cuidadosamente evaluados. Este tipo de incentivos económicos pueden conducir a un sesgo en el juicio clínico del profesional, que lleve a forzar a sus pacientes a participar en estudios, atentando contra el principio de autonomía y el consentimiento verdaderamente informado y voluntario. Además, estos arreglos financieros pueden tentar al profesional a relajar los criterios de elegibilidad con el fin de aumentar el número de derivaciones “exitosas” y maximizar sus ingresos, poniendo en riesgo tanto la validez científica de la investigación como la seguridad de los eventuales participantes. Incluso si no existe una intención manifiesta de manipular al paciente, los incentivos económicos pueden introducir sesgos inconscientes en la evaluación de los candidatos.

Tal como se expresa en las “Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos” (CIOMS 2017), “un sueldo o comisión puede llevar a los investigadores –con o sin intención– a interpretar los criterios de inclusión o exclusión de un estudio con demasiada flexibilidad, con lo que podría exponer a los participantes a riesgos excesivos o comprometer la validez científica de la investigación”.¹

Desde un punto de vista estrictamente jurídico, por ejemplo, en la Ciudad de Buenos Aires, la Ley 3301 sobre Protección de Derechos de Sujetos en Investigaciones en Salud contiene una prohibición directa “para la utilización de cualquier incentivo a investigadores/as para forzar a través de cualquier medio la inclusión de sujetos a una investigación” (art. 5 inc. 10). Efectivamente, se trata de un impedimento estrechamente ligado a un grupo específico de personas, definidas por su carácter de investigadores/as, sin que pueda extenderse dicha prohibición a los profesionales

que no se encuentren directamente vinculados al proyecto. Sin aludir con especificidad al sistema de derivaciones, la ley veda la posibilidad de que se fuerce la inclusión de sujetos a cambio de un incentivo.²

Lo dicho implica que el pago de honorarios a profesionales de la salud que puedan detectar en su práctica habitual posibles candidatos a participar en una investigación no constituye por sí mismo un comportamiento contrario al derecho vigente. Sin embargo, existen conflictos desde el punto de vista ético que podrían requerir la atención y/o evaluación del Comité de Ética en Investigación. A modo de ejemplo:

- Debe considerarse que el monto prometido no tiene que constituir un “premio por reclutamiento”, sino que debe equivaler a una compensación razonable a cambio de las labores adicionales del médico para evaluar si un posible candidato cumple con los criterios de inclusión en un estudio. Por ende, este pago debe ser efectuado independientemente de su inclusión o no en el estudio, para limitar la posibilidad de ejercer una influencia indebida sobre sus pacientes.³
- El honorario prometido no debe ser equiparable a un “incentivo indebido”, sino que debe representar un valor justo de mercado.

Los Comités de Ética en Investigación tienen la misión de supervisar los procesos de reclutamiento para garantizar que el procedimiento sea claro, transparente y no coactivo. Además, tienen amplias competencias para garantizar que las potenciales derivaciones no representen conductas reñidas con la ética en investigación, de acuerdo a la normativa local y a las guías internacionales sobre la materia.

La investigación clínica es una actividad fundamental para el progreso de la medicina y la participación de voluntarios es imprescindible. La difusión de las investigaciones disponibles redundaría en un beneficio para la población, pero la publicidad en forma rentada por parte de médicos a sus propios pacientes es susceptible de colisionar con los principios éticos básicos de la profesión. La Asociación Médica Americana (*American Medical Association*, AMA) considera a esta práctica antiética (“Ofrecer o aceptar pagos por derivar pacientes a estudios de investigación –honorarios de búsqueda o *finder’s fee*– tampoco es ético”) y la incluye dentro de la participación de honorarios (*fee splitting*).⁴ Aunque no en una manera tan explícita para investigación, nuestra Asociación Médica Argentina establece que

la participación de honorarios “es un proceso contrario a la ética”.⁵ En el ámbito específico de la pediatría, la Academia Americana de Pediatría establece taxativamente que esta práctica no está permitida: “... se debe prohibir el pago de «honorarios de búsqueda» monetarios u otros incentivos financieros por reclutar o derivar niños a investigaciones clínicas”.⁶

Desde otro enfoque, puede considerarse que verificar criterios de elegibilidad en los participantes en un estudio forma parte de la investigación. En esa línea, los profesionales se comportan como investigadores –al menos en el rol referido al reclutamiento– y su comportamiento debe ser regido por las regulaciones propias de la investigación. Desde esta perspectiva, cabe concluir entonces que, así como se le suele informar que un estudio cuenta con patrocinio privado, el eventual participante debería saber que el médico cobrará una retribución por esa actividad.⁷

El hecho de que algunas actividades del reclutamiento y la evaluación de elegibilidad preliminar sean realizadas por personal externo o ajeno al equipo central de investigación no las exime de ser consideradas parte integral del proceso investigativo. Estos profesionales derivadores deben ser vistos como extensiones del equipo investigador y, por lo tanto, sujetos a los mismos estándares éticos y regulaciones. De lo contrario, se abre un resquicio para evadir los controles éticos sobre aspectos críticos del estudio.

Por todas estas razones, los procesos de reclutamiento y todas las actividades conexas, independientemente de quién las realice o cómo se las remunere, deben ser considerados inequívocamente como componentes integrales del proceso global de investigación. Como tales, requieren ser ética y rigurosamente evaluados, regulados y monitoreados en forma continua por el Comité de Ética en Investigación correspondiente a la institución donde el sujeto será contactado.

Por lo dicho, es posible concluir que el camino idóneo para lograr captar un número significativo de participantes para una investigación, fuera del centro principal, parece ser el diseño de estudios multicéntricos o de redes de investigación debidamente establecidas que incluyan a diferentes investigadores y sus instituciones. Este camino, aunque pueda ser más complejo desde el punto de vista logístico, es seguramente más

conveniente para los participantes, en particular en sectores especialmente sensibles por la vulnerabilidad de los potenciales participantes, como en las áreas de atención pediátrica.

En última instancia, la integridad de la investigación clínica y el bienestar de los participantes deben ser siempre la prioridad absoluta. El progreso de la ciencia médica no debe lograrse a expensas de la confianza del paciente o la integridad profesional. Por ello, entendemos que es responsabilidad de todos los que estamos involucrados en alguno de los procesos o etapas de la investigación clínica garantizar que cada aspecto, desde el reclutamiento hasta la publicación de resultados, se adhiera a los más altos estándares éticos. Solo así podremos asegurar que la búsqueda del conocimiento sirva verdaderamente al bien común y respete la dignidad fundamental de cada participante en la investigación. ■

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud, Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pauta 25: Conflictos de intereses. En: OPS -CIOMS. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. 4ta ed. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016:107-10. [Consulta: 7 de mayo de 2024]. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf
2. Ley N° 3301 sobre Protección de Derechos de Sujetos en Investigaciones en Salud. Boletín Oficial de la República Argentina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 20 de enero de 2010. [Consulta: 7 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://buenosaires.gob.ar/areas/salud/dircap/investigacion/ley3301.pdf>
3. Nixon-Peabody. Ethical and Regulatory Implications of Payments for the Referral of Research Participants. 2002. [Consulta: 29 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.nixonpeabody.com/insights/articles/2002/09/01/ethical-and-regulatory-implications-of-payments-for-the-referral-of-research-participan>
4. AMA Council on Ethical and Judicial Affairs. The American Medical Association Code of Medical Ethics' Opinions on the Physician as Businessperson: Opinion 6.03 - Fee Splitting: Referrals to Health Care Facilities. *Virtual Mentor*. 2013;15(2):139.
5. Asociación Médica Argentina. Los honorarios del equipo de salud. Art. 309. En: Asociación Médica Argentina. Código de Ética para el equipo de salud. 2da ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: AMA; 2011:86. [Consulta: 29 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.ama-med.org.ar/images/uploads/files/ama-codigo-etica-castellano.pdf>
6. Shaddy RE, Denne SC, Committee on Drugs and Committee on Pediatric Research. Clinical report—guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics*. 2010;125(4):850-60.
7. Rao JN, Cassia LJ. Ethics of undisclosed payments to doctors recruiting patients in clinical trials. *BMJ*. 2002;325(7354):36-7.

Ethics of patient referral in clinical research

Adriel Roitman^{1,2} , Cecilia Serrano^{1,3} , Adriana Domínguez^{1,4} , Leonardo Perelis^{1,5} , María F. Ossorio⁶ 

A key aspect of clinical research studies lies in the possibility of recruiting the necessary participants for the project, according to the calculated sample size, to respond to the established objective with the desired precision. Recruitment of participants, is an important –and at the same time critical– step in conducting any research study on human subjects. Without an adequate sample of subjects gathered through ethically valid procedures, research could not be conducted or would lack scientific validity. Therefore, recruitment strategies and methods directly affect the feasibility and quality of the entire research process.

The need to obtain answers quickly and the logic of competition between research centers (sometimes from all over the world) make it necessary the required sample in the shortest possible time to gather. Health institutions that serve a large population usually have no problem complying with this premise.

On the contrary, some research centers are structured for that purpose alone, without serving the target population as health providers. This scheme forces them to use other methods to recruit research participants. Although uncommon in our country, mass publicity is sometimes used to recruit participants, as was the case during

the evaluation of COVID-19 vaccines. In other cases, professionals, commonly called “referring physicians”, who usually work in high-demand public hospitals, are used to interest their patients in different investigations. This matter motivates several considerations.

In Argentina, a substantial part of the public health sector has sufficient infrastructure, personnel, and regulations to carry out most research and, simultaneously, to better care for the patients who routinely entrust their health to them. On the contrary, when a patient is referred for an investigation, they are assisted in a setting that is not the usual for them.

The professionals who assume this “referral” role usually receive a stipend for each patient they refer to the research centers, which is obtained only if the subject is effectively recruited into the study.

It is essential to distinguish between organic and desinterested referral of patients to research studies, and referral that is carried out within the framework of prior agreements and in exchange for financial compensation.

The first situation, where a health professional, knowing the criteria of a study, simply informs their patient the possibility of participating, without expecting anything in return, does not

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10499>

To cite: Roitman A, Serrano C, Domínguez A, Perelis L, Ossorio MF. Ethics of patient referral in clinical research. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410499.

¹ Central Research Ethics Committee, Ministry of Health, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina; ² Research Ethics Committee, Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina. Research Ethics Committee, Clínica Olivos, Buenos Aires, Argentina; ³ Independent Researcher, Research Career, Center for Social Research (CIS), Ministry of Health, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Cognitive Neurology, Hospital César Milstein and Ineba, City of Buenos Aires, Argentina; ⁴ Research Ethics Committee, Hospital General de Agudos A. Zubizarreta, City of Buenos Aires, Argentina; ⁵ Research Ethics Committee, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, City of Buenos Aires, Argentina. Research Ethics Committee, Buenos Aires, Argentina; ⁶ Research Ethics Committee, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to María F. Ossorio: mossorio@intramed.net



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

raise any significant questions. It is a matter of facilitating access to research transparently and disinterestedly.

However, when there is a link between referring physicians and research institutions, and a financial reward is promised for each referred patient who is actually recruited, critical ethical dilemmas arise that must be carefully evaluated. This type of financial incentive can lead to a bias in the professional's clinical judgment, forcing their patients to participate in studies, violating the principle of autonomy and genuinely informed and voluntary consent. Moreover, these financial arrangements may tempt the referring physician to relax the eligibility criteria to increase the number of "successful" referrals and maximize his income, jeopardizing the scientific validity of the research and the safety of eventual participants. Even if there is no overt intention to manipulate the patient, economic incentives may introduce unconscious biases in evaluating candidates.

As expressed in the *International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Human Subjects* (CIOMS, 2016)... "a salary or "finder's fee" may lead researchers –intentionally or unintentionally– to interpret the inclusion or exclusion criteria of a study too flexibly, thereby potentially exposing participants to excessive risks or compromising the scientific validity of the research."¹ From a strictly legal point of view, for example, in the City of Buenos Aires, Law 3301 on the Protection of the Rights of Subjects in Health Research contains a direct prohibition "on the use of any incentive to researchers to force, by any means, the inclusion of subjects in research" (art. 5, para. 10). Indeed, this is an impediment closely linked to a specific group of persons, defined by their nature as researchers, without the possibility of extending such prohibition to professionals that are not directly linked to the project. Without explicitly alluding to the referral system, the law prohibits the possibility of forcing the inclusion of subjects in exchange for an incentive.²

The above described implies that the payment of fees to health professionals who may detect in their usual practice possible candidates to participate in research does not constitute a behavior contrary to the law in force. However, there are conflicts from the ethical point of view that may require the attention and evaluation of the Research Ethics Committee. By way of example:

- It should be considered that the amount promised does not have to constitute a

"recruitment reward." However, it should amount to reasonable compensation in exchange for the physician's additional work in assessing whether a potential candidate meets the criteria for inclusion in a study. Therefore, this payment should be made regardless of whether or not they are actually recruited in the study to limit the possibility of exerting undue influence on their patients.³

- The promised fee should not be an "undue inducement" but represent fair market value.

The Research Ethics Committees are tasked with overseeing the recruitment processes to ensure the procedure is clear, transparent, and non-coercive. In addition, they have broad powers to ensure that potential referrals do not represent conduct contrary to research ethics by local regulations and international guidelines on the subject.

Clinical research is a fundamental activity for the progress of medicine, and volunteer participation is essential. Dissemination of available research benefits the public and is also of great value.

Paid advertising by physicians to their patients is likely to collide with the fundamental ethical principles of the profession. The American Medical Association (AMA) considers this practice unethical ("Offering or accepting payment for referring patients to research studies -finder's fee- is also unethical") and includes it within fee splitting.⁴ Although not in such an explicit way for research, the Argentine Medical Association establishes that fee splitting "is an unethical process."⁵ In the specific field of pediatrics, the American Academy of Pediatrics categorically states that this practice is not allowed: "...a monetary finder's fees' or other financial incentives for recruiting or referring children to clinical investigations should be prohibited."⁶

From another approach, verifying eligibility criteria for participants in a study is part of the research. In this line, professionals act as researchers -at least in the role referred to recruitment- and the research regulations must govern their behavior. From this perspective, it can be concluded that, just as the participant is usually informed that a study is sponsored by a pharmaceutical company, the potential participant should know that the physician will be paid for this activity.⁷

Some recruitment and preliminary eligibility assessment activities are performed by personnel external to the core research team, but this

does not exempt them from being considered an integral part of the research process. These referring professionals should be regarded as extensions of the research team and, therefore, subject to the same ethical standards and regulations. Otherwise, a loophole is opened to evade ethical controls on critical aspects of the study.

For all these reasons, recruitment processes and all related activities, regardless of who performs them or how they are remunerated, must be unequivocally considered integral components of the overall research process. As such, that activities must be rigorously evaluated, regulated, and monitored by the Research Ethics Committee continuously of the institution where the subject will be contacted.

From what has been said, it is possible to conclude that the ideal way to attract a significant number of research participants outside the main center is the design of multicenter studies or duly established research networks that include different researchers and their institutions. Although it may be more complex from a logistical point of view, this path is undoubtedly more convenient for participants, particularly in populations that are especially sensitive due to the vulnerability of participants, such as in pediatric care areas.

Ultimately, the integrity of clinical research and the well-being of the participants must always be the top priority. Progress in medical science should not be achieved at the expense of patient trust or professional integrity. Therefore, we understand that it is the responsibility of all of us involved in any of the processes or stages of clinical research to ensure that every aspect, from recruitment to publication of results, adheres to the

highest ethical standards. Only in this way can we ensure that the pursuit of knowledge truly serves the common good and respects the fundamental dignity of each research participant. ■

REFERENCES

1. Pan American Health Organization, Council of International Organizations of Medical Sciences. Guideline 25: Conflicts of interest. In: PAHO-CIOMS. International ethical guidelines for health-related research involving human subjects. 4th ed. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2016:107-10. [Accessed on: May 7, 2024]. Available at: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf.
2. Law No. 3301 on the Protection of the Rights of Subjects in Health Research. Official Gazette of the Argentine Republic. Autonomous City of Buenos Aires, January 20, 2010. [Accessed on: May 7, 2024]. Available at: <https://buenosaires.gob.ar/areas/salud/dircap/investigacion/ley3301.pdf>.
3. Nixon-Peabody. Ethical and Regulatory Implications of Payments for the Referral of Research Participants. 2002. [Accessed on: April 29, 2024]. Available at: <https://www.nixonpeabody.com/insights/articles/2002/09/01/ethical-and-regulatory-implications-of-payments-for-the-referral-of-research-participants>.
4. AMA Council on Ethical and Judicial Affairs. The American Medical Association Code of Medical Ethics' Opinions on the Physician as Businessperson: Opinion 6.03 - Fee Splitting: Referrals to Health Care Facilities. *Virtual Mentor*. 2013;15(2):139.
5. Argentine Medical Association. The fees of the health team. Art. 309. In: Argentine Medical Association. Code of Ethics for the health team. 2nd ed. Autonomous City of Buenos Aires: AMA; 2011:86. [Accessed on: April 29, 2024]. Available at: <https://www.ama-med.org.ar/images/uploads/files/ama-codigo-etica-castellano.pdf>
6. Shaddy RE, Denne SC, Committee on Drugs and Committee on Pediatric Research. Clinical report--guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics*. 2010;125(4):850-60.
7. Rao JN, Cassia LJ. Ethics of undisclosed payments to doctors recruiting patients in clinical trials. *BMJ*. 2002;325(7354):36-7.

El diagnóstico de frenillo lingual corto y cómo promover la lactancia materna

Néstor E. Vain¹ , Constanza P. Soto Conti² 

Promover la lactancia materna es un compromiso de todas y todos. Estamos convencidos que esta frase refleja lo que siente casi el 100 % de los lectores de *Archivos Argentinos de Pediatría*. ¿Pero cómo lograrlo?

Lo primero que se nos ocurre es “acompañando a la familia”. Es claro que esto es muy inespecífico. Para acompañar hay que saber cómo y a lo largo de muchos años hemos aprendido el rol relevante de los grupos de apoyo y asesoramiento a la lactancia materna.¹ Estos equipos trabajan sobre los aspectos más importantes que con frecuencia necesitan las madres, y sobre los cuales la evidencia científica demuestra efectividad, tales como contacto piel a piel e inicio de la lactancia en las primeras dos horas después del nacimiento en la sala de partos o el quirófano, alimentaciones frecuentes y a libre demanda (con las implicancias que este concepto supone para la familia y la sociedad), evitar suplementos de fórmula precoces, posicionamiento del bebé durante el amamantamiento, descansos e hidratación/nutrición de la madre, etc.

También quienes promovemos la lactancia debemos ser respetuosos con las madres que no pueden o no quieren amamantar. Presionar, generar culpa y no atender la historia personal

de la puerpera son errores frecuentes que las y los profesionales de la salud perinatal podemos y tenemos que evitar.

El excelente artículo de Rossato en este número de Archivos² trae a colación un tema menos considerado como causa de fracaso de la lactancia: el frenillo corto/ la anquiloglosia. Los autores de este editorial no nos sentimos expertos en el tema, pero si conocemos el prolongado y enorme compromiso de los equipos de apoyo a la lactancia de nuestras instituciones, con excelentes resultados documentados en el seguimiento de los pacientes. Reflexionando sobre nuestra experiencia acerca de algún caso en que se haya implicado en nuestras instituciones al frenillo corto como causa del fracaso de la lactancia en un bebé sin malformaciones craneofaciales evidentes nos cuesta recordar alguno. ¿Implica esto un típico “si no lo vi, no existe”? No, de ninguna manera. Pero nos inquieta el hecho de que recientemente aparezcan bebés que en la primera semana de vida frente a dificultades para la prenda al pecho reciban rápidamente la derivación a “especialistas” en el tema del frenillo y en muchos casos hayan sido intervenidos para cortarlo (con métodos desde sofisticados como láser hasta otros caseros y que parecen cuentos como una

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10508>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10508.eng>

Cómo citar: Vain NE, Soto Conti CP. El diagnóstico de frenillo lingual corto y cómo promover la lactancia materna. *Arch Argent Pediatr*. 2025;123(1):e202410508.

¹ Servicio de Neonatología, Sanatorios de la Trinidad Palermo, San Isidro y Ramos Mejía, Argentina; ² Servicio de Neonatología, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Néstor E. Vain: nestorvain@gmail.com



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

tijera). A esto se agregan las recomendaciones posteriores de masaje, estiramiento, etc. y los riesgos inherentes a cualquier procedimiento quirúrgico de los cuales la frenotomía no está excluida.³

Tal como lo comenta Rossato y lo demuestra el estudio de Feldens con una importante experiencia en Brasil, la anquiloglosia no es excepcional pero los casos graves son muy infrecuentes. Aun los casos más importantes no son la causa principal de la dificultad para amamantar en esos niños y de hecho en esa serie de pacientes ninguno fue tratado con frenotomía y la lactancia fue altamente exitosa.⁴ Una revisión sistemática tampoco encontró relación entre frenillo corto y fracaso de la lactancia.⁵ Por eso es importante reconocer el riesgo de una “epidemia” de frenotomías innecesarias, por razones comerciales o de simplificación de problemas complejos.⁶

Entendemos que puede existir un paciente con evidencia de anquiloglosia grave que requiera tratamiento, en muchos casos asociado a malformaciones craneofaciales, y por lo tanto es bueno que existan equipos capaces de resolverlo quirúrgicamente de la manera más segura. Simultáneamente es crucial comprender que el diagnóstico anatómico de un frenillo corto no implica una indicación quirúrgica ya que raramente dicho aspecto físico resulta en la verdadera causa de un trastorno funcional que dificulte la lactancia.

En 2024, el lema para la Semana Mundial de la Lactancia es “Disminuyamos la brecha, apoyemos la lactancia entre todos”. A los equipos de profesionales que atienden los

nacimientos, las etapas iniciales de instalación de la lactancia y su sostén nos convoca a trabajar interdisciplinariamente para lograrlo, acompañando con todo lo aprendido y con decisiones basadas en la evidencia.

El éxito de la lactancia depende de muchos aspectos y la anquiloglosia no parece ser una causa de impedimento. Aun si así lo fuera, son muchos los aportes que distintas disciplinas pueden hacer *antes* de decidir una cirugía.

Debe preocuparnos la difusión en redes sociales y en los medios del frenillo corto como causa de fracaso de la lactancia. La búsqueda de soluciones rápidas y de apariencia simple y fácil puede llevar a un aumento de tratamientos con riesgos innecesarios, y con la postergación de la utilización de los instrumentos más eficientes y con verdadera evidencia para el apoyo de la lactancia materna. ■

REFERENCIAS

1. Pados BF, Camp L. Physiology of Human Lactation and Strategies to Support Milk Supply for Breastfeeding. *Nurs Womens Health*. 2024;S1751-4851(24)00124-7.
2. Rossato NE. Frenillo lingual, anquiloglosia y lactancia materna. *Arch Argent Pediatr*. 2024;e202410507. Primero en Internet 15-AGO-2024.
3. Hale M, Mills N, Edmonds L, Dawes P, Dickson N, Barker D, et al. Complications following frenotomy for ankyloglossia: a 24-month prospective New Zealand Paediatric Surveillance Unit study. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(4):557-62.
4. Feldens CA, Heck ABS, Rodrigues PH, Coelho EMRB, Vítolo MR, Kramer PF. Ankyloglossia and Breastfeeding Duration: A Multicenter Birth Cohort Study. *Breastfeed Med*. 2024;19(1):17-25.
5. Nakhsh R, Wasserteil N, Mimouni FB, Kasirer YM, Hammerman C, Bin-Nun A. Upper Lip Tie and Breastfeeding: A Systematic Review. *Breastfeed Med*. 2019;14(2):83-7.
6. Eidelman AI. Breastfeeding and Tongue Tie: Business or Medical Model. *Breastfeed Med*. 2024;19(1):1-2.

The diagnosis of short lingual frenulum and how to promote breastfeeding

Néstor E. Vain¹ , Constanza P. Soto Conti² 

To promote breastfeeding is a commitment of all of us. We are convinced that this sentence reflects what almost 100% of *Archivos Argentinos de Pediatría* readers feel. But how can we achieve it?

The first thing that comes to mind is “accompanying the family”. This needs to be more specific. To accompany you must know how, and we have learned the relevant role of breastfeeding support and counseling groups over many years.¹

These teams work on the most critical aspects that mothers often need and for which scientific evidence shows effectiveness, such as skin-to-skin contact and initiation of breastfeeding in the first two hours after birth in the delivery room or operating room, frequent and on demand feedings (with the implications that this concept implies for the family and the society), avoidance of early formula supplementation, infant positioning during breastfeeding, resting time, and mother’s hydration and nutrition, among other factors.

Those of us who promote breastfeeding must also be respectful of mothers who cannot or do not want to breastfeed. Putting pressure, generating guilt, and not attending to personal history are the most common mistakes health caregivers can and must avoid.

Rossato’s excellent article in this issue of *Archives*² brings up a topic less considered as a cause of lactation failure: short frenulum and ankyloglossia. The authors of this editorial feel we are not experts on the subject. Still, we know of the longstanding and enormous commitment of the lactation support teams in our institutions, with excellent documented results in patients’ follow-ups. Reflecting on our experience with any case in which the short frenulum has been implicated in our institutions as a cause of breastfeeding failure in an infant without obvious craniofacial malformations is hard for us to remember. Does this imply a typical “If I did not see it, it does not exist”? No, not at all. But we are concerned about the fact that recently, there have been babies who, in the first week of life, faced with difficulties in latching on to the breast, have been rapidly referred to “specialists” on the frenulum and, in many cases, have undergone surgery to cut it (with methods ranging from sophisticated ones such as laser to others that are homemade and seem cruel such as scissors). Added to this are the subsequent recommendations for massage and stretching, among others, and the risks inherent to any surgical procedure from which frenotomy is not excluded.³

As commented by Rossato and demonstrated

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10508>.eng

To cite: Vain NE, Soto Conti CP. The diagnosis of short lingual frenulum and how to promote breastfeeding. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410508.

¹ Neonatology Service, Sanatorios de la Trinidad Palermo, San Isidro and Ramos Mejía, Argentina; ² Neonatology Service, Hospital Ramón Sardá Maternity Hospital, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Néstor E. Vain: nestorvain@gmail.com



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

by Feldens's study, which was conducted with a vast experience in Brazil, ankyloglossia is not exceptional, but severe cases are very infrequent. Even the most critical cases are not the leading cause of breastfeeding difficulty in these children, and, in this series of patients, none was treated with frenotomy, and breastfeeding was highly successful.⁴ A systematic review found no relationship between short frenulum and breastfeeding failure.⁵ It is essential to recognize the risk of an "epidemic" of unnecessary frenotomies for commercial reasons or to simplify complex problems.⁶

We understand that there may be a patient with evidence of severe ankyloglossia requiring treatment, in many cases associated with craniofacial malformations. Therefore, it is good that teams can resolve the problem surgically and safely. Simultaneously, it is crucial to understand that the anatomical diagnosis of a short frenulum does not imply a surgical indication since such a physical aspect rarely results in the actual cause of a functional disorder that hinders breastfeeding.

In 2024, the slogan for World Breastfeeding Week is "Bridging the Gap, Support Breastfeeding for All." As professionals on teams that assist births, the initial stages of breastfeeding and its support call us to work interdisciplinary to achieve them based on everything we have learned and with evidence-based decisions.

The success of breastfeeding depends on many aspects, and ankyloglossia is not an impediment. Even if it were, different disciplines can contribute before deciding on surgery.

We should be concerned about the diffusion in social networks and in the media of short frenulum as a cause of breastfeeding failure. The search for quick solutions with a simple and easy appearance can lead to an increase in treatments with unnecessary risks and to the postponement of the use of the most efficient instruments with actual evidence to support breastfeeding. ■

REFERENCES

1. Pados BF, Camp L. Physiology of Human Lactation and Strategies to Support Milk Supply for Breastfeeding. *Nurs Womens Health*. 2024;S1751-4851(24)00124-7.
2. Rossato NE. The lingual frenulum, ankyloglossia, and breastfeeding. *Arch Argent Pediatr*. 2024;e202410507. Online ahead of print 15-AUG-2024.
3. Hale M, Mills N, Edmonds L, Dawes P, Dickson N, Barker D, et al. Complications following frenotomy for ankyloglossia: a 24-month prospective New Zealand Paediatric Surveillance Unit study. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(4):557-62.
4. Feldens CA, Heck ABS, Rodrigues PH, Coelho EMRB, Vítolo MR, Kramer PF. Ankyloglossia and Breastfeeding Duration: A Multicenter Birth Cohort Study. *Breastfeed Med*. 2024;19(1):17-25.
5. Nakhsh R, Wasserteil N, Mimouni FB, Kasirer YM, Hammerman C, Bin-Nun A. Upper Lip Tie and Breastfeeding: A Systematic Review. *Breastfeed Med*. 2019;14(2):83-7.
6. Eidelman AI. Breastfeeding and Tongue Tie: Business or Medical Model. *Breastfeed Med*. 2024;19(1):1-2.

Consulta de los padres a internet y redes sociales como fuente de información sobre salud y crianza infantil

Gabriela Urman¹ , Sabrina Avilez Díaz¹ , Jorge Urman¹ , Arnoldo Grosman¹ 

RESUMEN

Introducción. La llegada de internet y las redes sociales ha revolucionado el acceso a la información sobre temas de salud y crianza. Las consultas virtuales se extienden en el mundo, van en aumento y representan un desafío para el ejercicio profesional.

Objetivo. Caracterizar el uso, por parte de madres y padres, de internet y redes sociales como fuente de información sobre la salud y/o crianza de sus hijos.

Población y métodos. Estudio descriptivo, transversal en un centro pediátrico ambulatorio de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires para conocer hábitos de consulta en línea de cuidadores de niños sanos o con problemas de salud.

Resultados. Se analizaron 201 encuestas, respondidas predominantemente por madres de niños sanos. El 70,6 % realiza búsquedas en línea sobre temas de salud y/o crianza; de ellos, el 80 % consulta más de una vez al mes. Si bien el 36 % de las familias usa la información en forma complementaria a la consulta médica, el 95 % no reemplazaría la consulta pediátrica por la búsqueda en línea. Los participantes no tienen el hábito de seguir páginas oficiales ni suelen verificar la veracidad de los contenidos. Los temas de búsqueda se relacionan con la edad del niño y la satisfacción con los resultados de la información se modifican según el niño sea sano o tenga un problema de salud. Solo el 4,7 % respondió que la búsqueda siempre responde sus dudas.

Conclusiones. Los cuidadores buscan información en línea sobre crianza y salud con alta frecuencia, pero las fuentes no siempre son confiables. Aunque la consulta con pediatras no se ve desplazada, desconocemos el impacto de la información en línea en la toma de decisiones sobre la salud. Los pediatras podemos intervenir y orientar hacia fuentes seguras.

Palabras clave: acceso a internet; redes sociales; pediatría; padres.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10451>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10451.eng>

Cómo citar: Urman G, Avilez Díaz S, Urman J, Grosman A. Consulta de los padres a internet y redes sociales como fuente de información sobre salud y crianza infantil. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410451.

¹ Carrera de Especialista en Pediatría, Departamento de Salud Materno Infantil, Universidad Maimónides, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Gabriela Urman: urman.gabriela@maimonides.edu

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-5-2024

Aceptado: 3-7-2024



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

INTRODUCCIÓN

La llegada de internet representó uno de los mayores adelantos tecnológicos de la historia. Antes, los médicos representaban la única fuente de información confiable sobre salud. La aparición de internet causó una revolución por la facilidad y rapidez de acceso que ofrece.¹ Mundialmente se realizan más de cinco mil millones de búsquedas virtuales diarias. Esta información influye en el comportamiento y en la toma de decisiones, tanto en la web como fuera de línea.²

Para muchos adultos, la crianza representa un desafío para el que no siempre cuentan con suficiente información o recursos. Tradicionalmente, la guía provenía de profesionales de la salud y del entorno. Esto cambió por completo. Los padres consultan internet por su salud y en nombre de otros, y encuentran allí no solo información, sino apoyo social.³ En una muestra de padres encuestados, el 97,9 % usaba internet para buscar información de salud sobre sus hijos.⁴ En algunas publicaciones, los registros de búsqueda de los padres fueron significativamente superiores a los de la población general, lo que podría resultar en automedicación o demora en la búsqueda de atención profesional.^{3,5-8}

El término *cibermedicina* describe la aplicación de tecnologías de internet a la medicina y a la salud pública, mientras que *ciberpaciente* define a quien busca información de salud en línea o utiliza herramientas digitales para temas de salud.⁹

Según la Organización Panamericana de la Salud la *infodemia* representa “una cantidad excesiva de información correcta o no, que dificulta encontrar fuentes confiables y orientación fidedigna”, que genera ansiedad, depresión y agobio.¹⁰ Autores como Lim agregan además la instancia de la “exposición pasiva” a posts y publicidad sobre temas de salud que los usuarios encuentran mientras buscan o navegan otros contenidos.¹¹

La información sobre salud en internet puede contribuir a tomar decisiones informadas, aumentar la autonomía del paciente y reforzar los mensajes de prevención y adherencia a tratamientos. Por otra parte, a pesar de numerosos intentos por validar la información sobre salud en línea, hay desventajas, como la dudosa calidad de los contenidos, la ansiedad que genera la diversidad de opiniones y las expectativas desmedidas sobre nuevos tratamientos o terapias alternativas. Los pacientes

pueden confiar en información engañosa o tomar decisiones basadas en historias sensacionalistas o emocionalmente cargadas que no son relevantes para su contexto. Los peligros asociados a consulta de las redes sociales sobre temas de salud se asocian al exceso de “ruido” y la falta de voces autorizadas, lo que lleva a algunos autores a preguntarse si estamos ante una mina de oro o un campo minado.^{4,12-14}

Pocos estudios recientes exploran el uso de internet y las redes sociales como fuente de información por parte de los padres acerca de su salud y de la de sus hijos. Conocer los hábitos y dimensionar por qué y cómo los padres se informan y evalúan la relevancia y credibilidad de la información nos permitirá asesorarlos para tomar mejores decisiones.

Se llevó a cabo un estudio exploratorio con el objetivo de caracterizar el uso, por parte de madres y padres, de internet y redes sociales como fuente de información sobre la salud y/o crianza de sus hijos.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional, realizado en un centro pediátrico ambulatorio de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, entre septiembre y noviembre de 2023. Se aplicó una encuesta anónima, autoadministrada en una muestra por conveniencia compuesta por padres de pacientes que acudían a consultas programadas (se cubrieron días y horarios diversos para convocar a familias que asistían a controles pediátricos o a turnos con especialistas).

Las variables analizadas fueron características sociodemográficas, condiciones de salud de los hijos, frecuencia de consulta en internet o redes sociales de temas relacionados a la salud del cuidador y la salud y/o crianza de sus hijos, fuentes de consulta, nivel de satisfacción con la información y cotejo de veracidad de esta. Solo se aceptó una encuesta por grupo familiar.

Para el diseño de la encuesta, se realizó consulta bibliográfica y un grupo focal con padres. Al no existir un estándar de oro para evaluar las fuentes de información en la crianza, las preguntas fueron validadas mediante su revisión por un comité de 5 expertos, compuesto por pediatras y especialistas en educación médica.

La comprensión del cuestionario fue testada mediante una prueba piloto aplicada a 25 familias ajenas al proyecto.

Se realizó el análisis estadístico utilizando el *software* para ciencias sociales SPSS, versión 25.

Las variables fueron descritas por sus frecuencias absolutas y relativas. La prueba estadística usada fue la razón de prevalencias (RP) con su intervalo de confianza (IC). Todas las pruebas se llevaron a cabo con un nivel de confianza de 0,95 (95 %) y una significación (α) de 0,05 (5 %).

El estudio contó con la aprobación del Centro de Estudios Biomédicos Básicos, Aplicados y Desarrollo de la Universidad Maimónides (Res 21/23 septiembre 2023).

RESULTADOS

Respondieron 201 familias de las 238 convocadas (tasa de respuesta del 84,4 %). Todos los cuidadores contaban con redes sociales y conexión a internet. La *Tabla 1* muestra la distribución de los participantes según su vínculo con el niño/a, la edad del cuidador y el niño/a, cantidad de hijos, nivel de instrucción del cuidador y condición de salud del niño que acudía

ese día a consulta.

El 70,6 % de los encuestados tiene el hábito de buscar en internet o redes sociales temas relacionados a salud en caso de cuidadores y salud o crianza para los niños. Entre ellos, el 9,6 % lo hace a diario; el 14,4 %, varias veces por semana; el 7,2 % una vez a la semana; el 19,1 %, varias veces al mes; y el 20,1 %, una vez al mes. El 29,4 % restante nunca busca temas de salud en línea.

En promedio, los cuidadores consultan 2,5 fuentes diferentes. Los 201 encuestados realizaron en total 516 consultas. La *Figura 1* muestra la distribución de respuestas según las fuentes utilizadas en relación con la frecuencia de consulta.

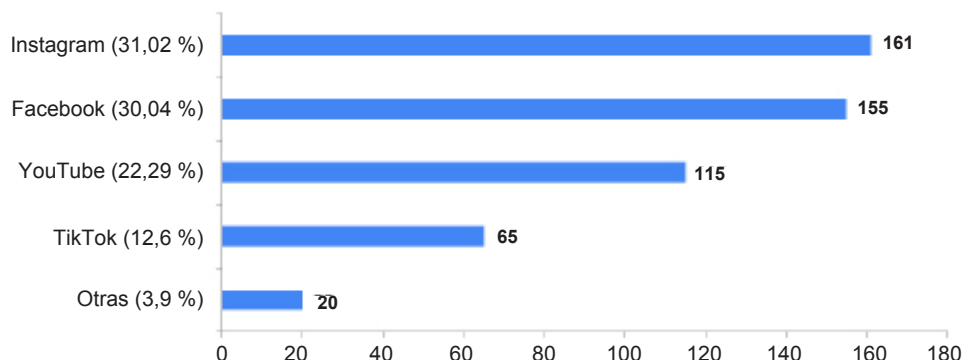
Entre los cuidadores que respondieron buscar temas de crianza o salud en internet o redes ($n = 142$), no se encontró una diferencia significativa respecto a la edad, pero sí

TABLA 1. Características de cuidadores y niños

Número total de participantes: 201	n (%)
Relación con el paciente	
Padre	32 (15,9 %)
Madre	159 (79,1 %)
Otro cuidador	10 (5 %)
Edad del encuestado en años	
20-30	27 (13,4 %)
31-40	108 (53,7 %)
41-50	61 (30,4 %)
>51	5 (2,5 %)
Nivel de instrucción	
Primario completo	19 (9 %)
Secundario completo	80 (40 %)
Terciario/universitario	102 (51 %)
Número de hijos	
1	59 (29,3 %)
2	77 (38,3 %)
3	48 (23,9 %)
4 o más	17 (8,5 %)
Condición de salud del niño/a que acude a consulta	
No padece ninguna condición de salud.	105 (52,2 %)
Problema mayor, requiere consultas múltiples por especialistas.	26 (13 %)
Problema menor, requiere consultas ocasionales por especialista.	70 (34,8 %)
Edad del niño/a que acude a consulta	
Menor de 6 meses	6 (3 %)
De 5 a 24 meses	14 (7 %)
Entre 2 y 5 años	41 (20,4 %)
Entre 6 y 12 años	97 (48,2 %)
Mayor de 13 años	43 (21,4 %)

Fuente: elaboración propia.

FIGURA 1. Fuentes de consulta



Fuente: elaboración propia.

encontramos una tendencia que indicaba que, a mayor edad, mayor frecuencia de consulta ($p = 0,49$). Tampoco hubo asociación significativa entre la edad y la fuente de consulta preferida.

Se definió como patrón de alta frecuencia de búsqueda en internet o redes a quienes respondieron hacerlo a diario o varias veces por semana; y como patrón de baja frecuencia, a quienes buscan una vez a la semana o varias veces al mes. La prevalencia global de alta frecuencia de consultas fue del 34 %. Para cuidadores con hijos menores a 2 años, la frecuencia fue del 53 %, mientras que para el resto fue del 31 % con una RP = 1,67, IC95% 1,02-2,75 y un valor de $p = 0,0432$. No se encontraron diferencias significativas entre patrón de búsqueda y número de hijos ($p = 0,3134$).

Entre los cuidadores de niños con algún problema de salud de base, se encontró una prevalencia global de alta frecuencia de consultas del 30 %. Para padres con niños que padecen problemas mayores (definidos como necesidad

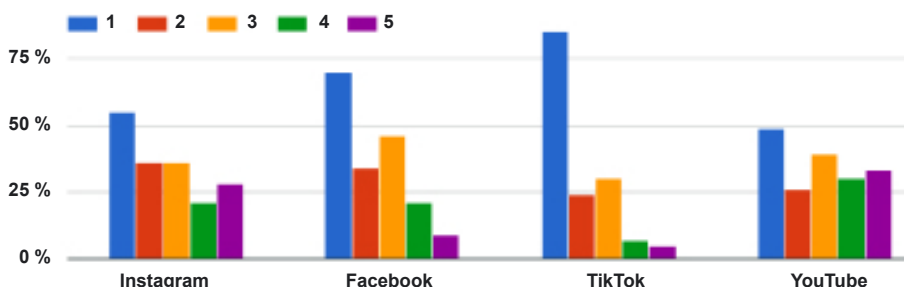
de consultas múltiples por especialistas) fue del 53 % y para aquellos con problemas menores (definidos como necesidad de consultas ocasionales por especialistas) fue del 22 %. La razón de prevalencias resultó de 2,38 con un IC95% 1,22-4,66 y un valor de p de 0,0112.

Se solicitó a los cuidadores que ponderasen en una escala de 1 a 5 (1 es “nada” y 5 es “en gran medida”) la utilidad de cada red para brindar información sobre la salud y/o crianza de los niños. Los resultados se muestran en la *Figura 2*.

El 97 % de los encuestados no reemplaza las consultas con el pediatra por aquellas que realiza en línea. Sin embargo, un 36 % suele complementar la información recibida en la consulta con información de internet o redes.

Sobre si siguen alguna red social de pediatras que dan consejos de salud y/o crianza, 122 (60,7 %) no siguen ninguna, 69 (34,3 %) siguen entre 1 y 5, y 10 (5 %) siguen 6 o más. Solo el 33,3 % de los encuestados sigue páginas oficiales de sociedades científicas o ministerios.

FIGURA 2. Utilidad de fuentes de consulta sobres temas de salud y/o crianza



En la escala, el 1 representa “para nada” y el 5 “en gran medida”.

TABLA 2. Frecuencia de consulta por temática

	Muy frecuentemente	Ocasionalmente	Muy rara vez	Nunca
Crianza	25	56	11	50
Síntomas/diagnósticos	24	75	12	31
Interpretación de estudios	17	63	8	54
Prevención de enfermedades	22	71	7	42
Vacunas	12	61	11	58
Dieta/alimentación sana	47	67	4	24
Viaje seguro	13	48	8	73
Efectos adversos de drogas	29	57	8	48
Psicología/conducta	28	58	6	50
Sexualidad	13	40	16	73
Hábitos de sueño	18	44	7	73

Fuente: elaboración propia.

Los temas consultados varían según las edades de los hijos/as; entre 0 y 24 meses predominan “viaje seguro” (53 %) y “síntomas y diagnósticos” (33 %); los padres de preescolares (2-5 años) consultan más temas de “dietas y alimentación saludable” 22 % y “prevención de enfermedades” 18 %. En la *Tabla 2* se presenta la frecuencia de consulta por temática.

El 26,1 % de los cuidadores siempre comprueba la veracidad de los contenidos que encuentra, mientras que el 39,4 % lo hace ocasionalmente y el 34,5 % nunca lo verifica. Los cuidadores que más verifican la información suelen ser padres de niños/as con problemas de salud. En cuidadores de niños sanos, la prevalencia de verificación fue del 38 %, mientras que para aquellos que padecen un problema mayor de salud fue del 65 %. La RP resultó de 1,69 con un IC95% 1,06- 2,69 y un valor de *p* de 0,026.

Se solicitó luego que indicaran en una escala de 1 a 5 la satisfacción con las consultas de salud/ crianza realizadas. En la escala, el 1 representó “nunca encuentro lo que busco” y el 5 “siempre responden a mi duda”. Independientemente de la edad, el nivel educativo o el número de hijos, el nivel de satisfacción se distribuyó de la siguiente manera: el 14,9 % de los encuestados respondieron 1; el 27,9 % respondieron un valor de 2 en la escala; el 38,8 % respondió 3; el 13,7 % respondió 4 y el 4,7 % respondió 5.

DISCUSIÓN

Este estudio analiza las características de acceso a información en línea sobre crianza y salud por parte de un grupo de cuidadores evaluando frecuencia, satisfacción, temas prevalentes, credibilidad y su relación con la edad

de padres e hijos, nivel educativo y presencia de problemas de salud. En nuestra muestra, más del 70 % de los cuidadores (fundamentalmente representados por madres de niños sanos o con problemas menores de salud) tienen el hábito de buscar en internet o redes temas relacionados con crianza y/o salud. Si bien el porcentaje es similar al descrito por autores de diversas partes del mundo, al comparar con el 46 % de prevalencia en el reporte de Melamud en Argentina en 2007, se nota un franco incremento.¹⁵ Al igual que en el estudio de Kubb, no obtuvimos diferencias entre la búsqueda por parte de los cuidadores para sí mismos y para sus hijos.²

Llama la atención la alta frecuencia de búsqueda (el 80 % consulta más de una vez al mes). Instagram y Facebook fueron las fuentes más consultadas. Sin embargo, los usuarios confían más en la información que encuentran en YouTube. Desconocemos en el presente estudio la causa de esta disociación. TikTok fue la red con menores niveles de confianza.

Fierloos y colaboradores encontraron que, a mayor edad de padres e hijos, menor búsqueda.¹⁶ En nuestra muestra, hubo una tendencia de mayor frecuencia de búsqueda conforme aumentaba la edad del cuidador.

La presencia de problemas mayores de salud en el niño determinó no solo una mayor frecuencia de consultas por parte del cuidador, sino también mayores niveles de insatisfacción con los resultados hallados. Un estudio realizado en Australia en 2022 concluyó que todos los padres buscaron información de salud en línea, sin diferencias según edad, nivel educativo y socioeconómico. Los padres de niños/as con enfermedades crónicas tenían más

probabilidades de unirse a grupos de apoyo y redes sociales.¹⁷ Alsem estudió un grupo de padres de niños con discapacidad que, a pesar de haber recibido el consejo de sus médicos de cabecera de evitar buscar información en línea, habían encontrado contención y apoyo de quienes atravesaban problemas similares.¹⁸

Asimismo, independientemente de su propia edad, cantidad de hijos o nivel educativo, los padres de niños menores de 24 meses recurren más a internet y redes por temas de salud.

De forma similar a lo reportado por Benedicta,¹⁴ si bien los padres no reemplazan las consultas con el pediatra por búsquedas en línea, utilizan la información para complementar consultas con profesionales de la salud. Resta para futuros análisis evaluar cómo se modifican los hábitos de crianza o cuidado de la salud. Hay estudios que demuestran que, si bien los padres confían más en el médico de su hijo que en la información en línea, sus decisiones pueden modificarse después de acceder a la web.^{3,19,20} Al respecto, Marín Torres¹ encontró en una muestra de jóvenes y adultos que hasta el 53 % refirió que alguna vez internet cambió su forma de pensar sobre su salud y el 30 % realizó cambios de comportamiento.

Bryan y colaboradores, en EE. UU., exploraron la percepción de 258 padres sobre internet como fuente de información de salud de sus hijos. Más del 90 % buscaba información en línea, pero menos del 50 % verificaba la información o la comentaba con el pediatra.⁸ El grupo de Yardi, en Australia, reportó que el 61 % de los usuarios entendían la información que encontraban y el 57 % averiguaba si los sitios eran confiables.²¹ Por nuestra parte, encontramos que un tercio de los cuidadores nunca verifican la información y solo un 25 % lo hace siempre. El hábito de verificar la veracidad de la información se relacionó de manera significativa con la presencia de una enfermedad de base en el niño.

Un tercio de nuestra muestra sigue páginas oficiales para informarse sobre salud y/o crianza, algo por encima de lo reportado por Pehora, donde los padres preferían motores de búsqueda abiertos como fuente y usaban menos sitios específicos para niños administrados por profesionales de la salud.⁴

Si bien los temas de interés y búsqueda variaron significativamente según la edad de los niños, dieta y alimentación saludable, prevención de enfermedades, síntomas y diagnósticos fueron los más consultados, mientras que entre los

menos consultados se encontraron viaje seguro, hábitos de sueño y sexualidad.

La disponibilidad casi ilimitada de información ofrecida por internet y las redes sociales representa un nuevo desafío para nuestro ejercicio profesional. Su consulta para temas de crianza y salud está instalada en todas las edades y niveles educativos. Si bien no pareciera estar desplazando la consulta con el pediatra, desconocemos su impacto final sobre la toma de decisiones.

Lejos de competir contra un hábito tan instalado, podemos abrir la conversación sobre la importancia de acceder a información de calidad evitando que las familias se sientan juzgadas desde una mirada paternalista. Comprender los patrones de búsqueda de información en línea de los cuidadores puede ayudarnos a generar recomendaciones para lograr un acceso a fuentes seguras a la hora de pedir ayuda o tomar decisiones. El sitio de la Sociedad Argentina de Pediatría o el del Ministerio de Salud podrían ser buenos canales para el acceso a información para estas familias.

CONCLUSIÓN

Encontramos una alta frecuencia de búsqueda por parte de los cuidadores, para sí mismos y para los niños a su cargo. Este hábito no se relacionó con el hecho de seguir cuentas oficiales, lo que implica cantidades de información provenientes de fuentes no confiables y que son tomadas como válidas sin previa verificación. ■

REFERENCIAS

1. Marín-Torres V, Valverde Aliaga J, Sánchez Miró I, Sáenz del Castillo MI, Polentinos-Castro E, Garrido-Castro A. Internet como fuente de información sobre salud en pacientes de atención primaria y su influencia en la relación médico-paciente. *Aten Primaria*. 2013;45(1):46-53.
2. Kubb C, Foran HM. Online Health Information Seeking for Self and Child: An Experimental Study of Parental Symptom Search. *JMIR Pediatr Parent*. 2022;5(2):29618.
3. Moon RY, Mathews A, Oden R, Carlin R. Mothers' perceptions of the internet and social media as sources of parenting and health information: qualitative study. *J Med Internet Res*. 2019;21(7):e14289.
4. Pehora C, Gajaria N, Stoute M, Fracassa S, Serebale-O'Sullivan, Matava CT. Are parents getting it right? A survey of parents' internet use for children's health care information. *Interact J Med Res*. 2015;4(2):e12.
5. Moorhead SA, Hazlett DE, Harrison L, Carroll JK, Irwin A, Hoving C. A new dimension of health care: systematic review of the uses, benefits, and limitations of social media for health communication. *J Med Internet Res*. 2013;15(4):e85.
6. Ballesteros-Aguayo L, Chaparro-Escudero M. Plataformas digitales y bulos en salud: el caso de# SaludSinBulos. *Estud Mensaje Period*. 2022;28(2):249-59.
7. Sanz-Lorente M, Castejón Bolea R. Redes sociales:

- Recursos interactivos y la información sobre salud. *Hosp Domic*. 2019;3(4):269-77.
8. Bryan MA, Evans Y, Morishita C, Midamba N, Moreno M. Parental perceptions of the internet and social media as a source of pediatric health information. *Acad Pediatr*. 2020;20(1):31-8.
 9. Karatas C, Caldwell PH, Scott KM. How paediatricians communicate with parents who access online health information. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(12):2169-76.
 10. González Barberá M, Menárguez Puche JF, Mérida-Nicolich ED, Tello Royloa C, Sánchez Sánchez A, Alcántara Miño PA, et al. Información sanitaria en la red. Necesidades, expectativas y valoración de la calidad desde la perspectiva de los pacientes. Investigación cualitativa con grupos focales. *Rev Clin Med Fam*. 2021;14(3):131-9.
 11. Lim MSC, Molenaar A, Brennan L, Reid M, McCaffrey T. Young Adults' Use of Different Social Media Platforms for Health Information: Insights from Web-Based Conversations. *J Med Internet Res*. 2022;24(1):e23656.
 12. Tonsaker T, Bartlett G, Trpkov C. Health information on the Internet: gold mine or minefield? *Can Fam Physician*. 2014;60(5):407-8.
 13. Fox S, Duggan M. Health Online 2013. Pew Research Center. Washington, 2013 Jan 15. [Consulta: 8 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.pewresearch.org/internet/2013/01/15/health-online-2013/>
 14. Benedicta B, Caldwell PH, Scott KM. How parents use, search for and appraise online health information on their child's medical condition: a pilot study. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(2):252-8.
 15. Melamud A, Puiggari J, Goldfarb G, Cairoli H, Otero P. Información sobre salud en Internet: su empleo por pediatras y padres de pacientes. *Arch Argent Pediatr*. 2007;105(6):513-6.
 16. Fierloos IN, Windhorst DA, Fang Y, Mao Y, Crone AR, Hosman CM, et al. Factors associated with media use for parenting information: A cross-sectional study among parents of children aged 0–8 years. *Nurs Open*. 2022;9(1):446-57.
 17. Yudianto B, Caldwell PH, Nanan R, Barnes EH, Scott KM. Patterns of parental online health information-seeking behaviour. *J Paediatr Child Health*. 2023;59(5):743-52.
 18. Asem MW, Ausems F, Jongmans MJ, Meily-Visser JM, Ketelaar M. Information seeking by parents of children with physical disabilities: An exploratory qualitative study. *Res Dev Disabil*. 2017;60:125-34.
 19. Reifegerste D, Bachl M, Baumann E. Surrogate health information seeking in Europe: Influence of source type and social network variables. *Int J Med Inform*. 2017;103:7-14.
 20. Walsh AM, Hamilton K, White KM, Hyde MK. Use of online health information to manage children's health care: a prospective study investigating parental decisions. *BMC Health Serv Res*. 2015;15:131.
 21. Yardi S, Cadwell PH, Barnes EH, Scott KM. Determining parents' patterns of behaviour when searching for online information on their child's health. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(11):1246-54.

Parents' use of the Internet and social media as a source of information on health and parenting

Gabriela Urman¹ , Sabrina Avilez Díaz¹ , Jorge Urman¹ , Arnoldo Grosman¹ 

ABSTRACT

Introduction. The Internet and social media have revolutionized access to information on health and parenting issues. Virtual consultations are spreading worldwide, are increasing, and represent a challenge for professional practice.

Objective. To characterize the use of the Internet and social media by mothers and fathers as a source of information on the health and parenting of their children.

Population and methods. A descriptive, cross-sectional study in an outpatient pediatric center in the City of Buenos Aires to determine the online consultation habits of caregivers of healthy children or children with health problems.

Results. Two hundred-one surveys were analyzed, and the answers were predominantly from mothers of healthy children; 70.6% search online for health and parenting topics; 80% consult more than once a month. Although 36% of the families use the information to complement the medical consultation, 95% would not replace the pediatric consultation with the online search. The participants are not in the habit of following official pages, nor do they tend to verify the veracity of the contents. The search topics are related to the child's age, and satisfaction with the information results are modified according to whether the child is healthy or has a health problem. Only 4.7% responded that the search always answers their questions.

Conclusions. Caregivers frequently seek online parenting and health information, but the sources are not always reliable. Although consultation with pediatricians is not displaced, we need to know the impact of online information on health decision-making. Pediatricians can intervene and guide caregivers to safe sources.

Keywords: internet access; social media; pediatrics; parents.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10451>.eng

To cite: Urman G, Avilez Díaz S, Urman J, Grosman A. Parents' use of the Internet and social media as a source of information on health and parenting. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410451.

¹ Pediatrics Specialist Career, Department of Maternal and Child Health, Universidad Maimónides, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Gabriela Urman: urman.gabriela@maimonides.edu

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-22-2024

Accepted: 7-3-2024



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

INTRODUCTION

The advent of the Internet represented one of the most significant technological advances in history. Previously, doctors were the only source of reliable health information. The emergence of the Internet caused a revolution due to its ease and speed of access.¹ Worldwide, more than five billion virtual searches are performed every day. This information influences behavior and decision-making, both online and offline.²

For many adults, parenting represents a challenge for which they only sometimes have sufficient information or resources. Traditionally, guidance came from health professionals and the environment. This has changed completely. Parents consult the Internet for their health and, on behalf of others, find information and social support.³ In a sample of parents surveyed, 97.9% searched the Internet for health information about their children.⁴ In some publications, parents' search records were significantly higher than the general population's, which could result in self-medication or delay in seeking professional care.^{3,5-8}

Cybermedicine describes the application of Internet technologies to medicine and public health, while *cyberpatient* defines someone who searches for health information online or uses digital tools for health terms.⁹

According to the Pan American Health Organization, an infodemic represents "an excessive amount of correct or incorrect information, making it difficult to find reliable sources and trustworthy guidance", which generates anxiety, depression, and overwhelm.¹⁰ Authors such as Lim also add the instance of "passive exposure" to posts and advertisements on health topics that users find while searching or browsing other content.¹¹

Internet health information can contribute to informed decision-making, increasing patient autonomy and reinforcing prevention and treatment adherence messages. On the other hand, despite numerous attempts to validate online health information, there are disadvantages, such as the dubious quality of the content, the anxiety generated by the diversity of opinions, and the excessive expectations about new treatments or alternative therapies. Patients may rely on misleading or deceptive information or make decisions based on sensational or emotionally charged stories irrelevant to their context. The dangers associated with consulting social media on health issues are related to

excessive "noise" and a lack of authorized voices, leading some authors to wonder whether we are dealing with a gold mine or a minefield.^{4,12-14}

Few recent studies have explored the Internet and social media as a source of information for parents about their health and that of their children. Knowing the habits, and measuring why and how parents inform themselves and evaluate the relevance and credibility of the information will allow us to advise them to make better decisions.

An exploratory study was carried out to characterize mothers' and fathers' use of the Internet and social media as a source of information on their children's health and parenting.

POPULATION AND METHODS

A descriptive, observational study was conducted in an outpatient pediatric center in the City of Buenos Aires between September and November 2023. An anonymous, self-administered survey was applied to a convenience sample of parents of patients attending scheduled consultations (different days and times were covered to summon families attending pediatric check-ups or appointments with specialists).

The variables analyzed were socio-demographic characteristics, health conditions of the children, frequency of consultation on the Internet or social media on topics related to the health of the caregiver and the health and parenting of their children, sources of consultation, level of satisfaction with the information and verification of its integrity. Only one survey per family group was accepted.

For the survey design, bibliographic consultation and a focus group with parents were conducted. Since there is no gold standard for evaluating sources of information on parenting, the questions were validated through review by a committee of 5 experts, composed of pediatricians and specialists in medical education.

The questionnaire's comprehension was tested through a pilot test applied to 25 families outside the project.

Statistical analysis was performed using the SPSS® social science software, version 25.

The variables were described by their absolute and relative frequencies. The statistical test used was the prevalence ratio (PR) with its confidence interval (CI). All tests were performed with a confidence level of 0.95 (95%) and a significance (α) of 0.05 (5%).

The Center for Basic and Applied Biomedical

Research and Development at the Universidad Maimónides approved the study (Res. 21/23 September 2023).

RESULTS

Two hundred-one families responded out of 238 (84.4% response rate). All caregivers had social media and internet connections. *Table 1* shows the distribution of participants according to their relationship with the child, the age of the caregiver and the child, the number of children, the educational level of the caregiver, and the health condition of the child who came for consultation that day.

Of respondents, 70.6% have the habit of searching the Internet or social media for topics related to health for caregivers and health or parenting for children. Of these, 9.6% do it daily, and 14.4% do it several times per week; 7.2% once a week; 19.1%, several times a month; and

20.1%, once a month. The remaining 29.4% never search for health topics online.

On average, caregivers consult 2.5 different sources. The 201 respondents made a total of 516 consultations. *Figure 1* shows the distribution of responses according to the sources used for the consultation frequency.

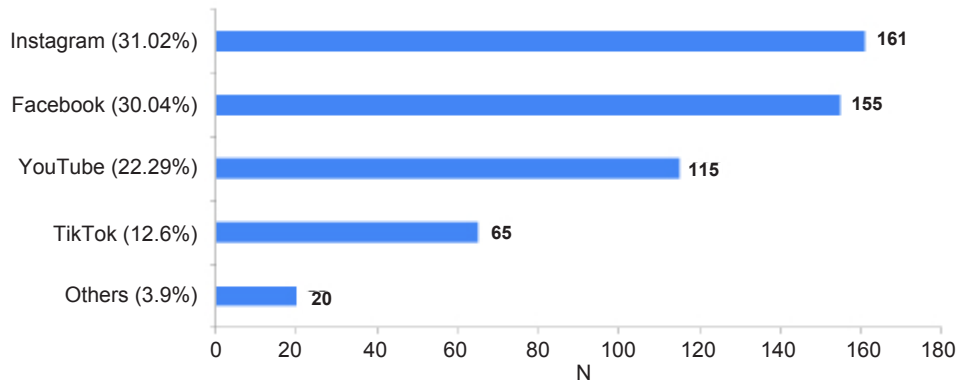
No significant difference was found concerning age among caregivers who responded that they searched for parenting or health topics on the Internet or social media ($n = 142$). Still, we found a trend indicating that the older the person, the higher the frequency of consultation ($p = 0.49$). There was also no significant association between age and preferred source of consultation.

A high-frequency pattern of searching the Internet or social media was defined as those who responded that they searched daily or several times a week, and a low-frequency pattern was defined as those who searched once a week or

TABLE 1. Characteristics of caregivers and children

Participants (N = 201)	n (%)
Relationship with the patient	
Father	32 (15.9)
Mother	159 (79.1)
Other caregivers	10 (5)
Respondent's age (years)	
20-30	27 (13.4)
31-40	108 (53.7)
41-50	61 (30.4)
>51	5 (2.5)
Level of education	
Primary completed	19 (9)
Secondary completed	80 (40)
Tertiary/university	102 (51)
Number of children	
1	59 (29.3)
2	77 (38.3)
3	48 (23.9)
4 or more	17 (8.5)
Health condition of the child attending the consultation	
He does not suffer from any health condition.	105 (52.2)
Major problem, requires multiple consultations by specialists.	26 (13)
Minor problem, requires occasional specialist consultation.	70 (34.8)
Age of the child attending the consultation	
<6 months	6 (3)
6-24 months	14 (7)
2-5 years	41 (20.4)
6-12 years old	97 (48.2)
>13 years old	43 (21.4)

Source: prepared by the authors.

FIGURE 1. Sources of consultation

Source: prepared by the authors.

several times a month. The overall prevalence of high frequency of consultation was 34%. For caregivers with children under 2 years of age, the frequency was 53%, while for the rest, it was 31%, with a PR = 1.67, a 95%CI of 1.02-2.75 and a p -value of 0.0432. No significant differences were found between the search patterns and the number of children ($p = 0.3134$).

The overall prevalence of high-frequency consultations among caregivers of children with an underlying health problem was 30%. For parents with children suffering from major problems (defined as the need for multiple consultations by specialists), it was 53%. For those with minor problems (defined as needing occasional consultations by specialists), it was 22%. The prevalence ratio was 2.38, with a 95%IC of 1.22-4.66 and a p -value of 0.0112.

Caregivers were asked to weigh on a scale of 1 to 5 (1 being “not at all” and 5 being “to a great extent”) the usefulness of each social media in providing information about children’s health and

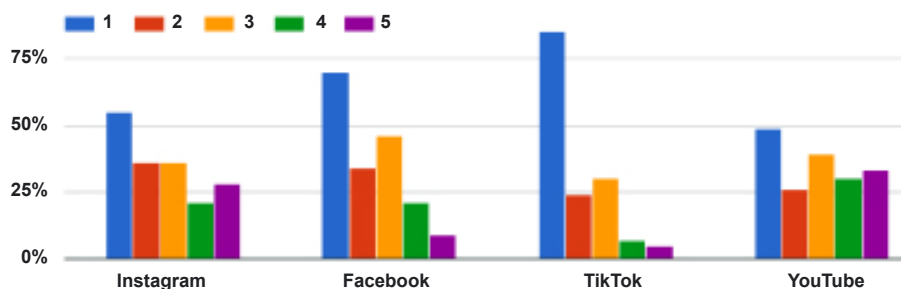
parenting. The results are shown in *Figure 2*.

Of respondents, 97% do not replace consultations with their pediatricians with online consultations. However, 36% often supplement the information received at the consultation with details from the Internet or social media.

As to whether they follow any social media of pediatricians who give health and parenting advice, 122 (60.7%) do not follow any, 69 (34.3%) follow between 1 and 5, and 10 (5%) follow 6 or more. Only 33.3% of the respondents follow the official pages of scientific societies or ministries.

The topics consulted vary according to the age of the children; between 0 and 24 months, “safe travel” (53%) and “symptoms and diagnoses” (33%) predominate; parents of preschoolers (2-5 years) consult more on “diets and healthy eating” (22%) and “disease prevention” (18%). *Table 2* shows the frequency of consultation by topic.

Of the caregivers, 26.1% always check the integrity of the content they find, while 39.4% do so occasionally, and 34.5% never check it. Most

FIGURE 2. The usefulness of sources of consultation on health and parenting issues

On the scale, 1 represents “not at all” and 5 “greatly”.

TABLE 2. Frequency of consultation by subject matter

Topic	Very frequently	Occasionally	Very rarely	Never
Breeding	25	56	11	50
Symptoms/diagnosis	24	75	12	31
Interpretation of studies	17	63	8	54
Disease prevention	22	71	7	42
Vaccines	12	61	11	58
Diet/healthy food	47	67	4	24
Safe travel	13	48	8	73
Adverse drug effects	29	57	8	48
Psychology/behavior	28	58	6	50
Sexuality	13	40	16	73
Sleep habits	18	44	7	73

Source: prepared by the authors.

caregivers who check the information are parents of children with health problems. In caregivers of healthy children, the prevalence of verification was 38%, while for those with a major health problem, it was 65%. The PR resulted from 1.69 with a 95%CI of 1.06-2.69 and a p -value of 0,026.

They were then asked to indicate on a scale of 1 to 5 their satisfaction with the health/parenting consultations they received. On the scale, 1 represented "I never find what I am looking for" and 5 represented "They always answer my question". Regardless of age, educational level, or number of children, the level of satisfaction was distributed as follows: 14.9% of respondents answered 1; 27.9% answered a value of 2 on the scale; 38.8% answered 3; 13.7% responded 4, and 4.7% responded 5.

DISCUSSION

This study analyzes the characteristics of access to online parenting and health information by a group of caregivers by assessing frequency, satisfaction, prevalent topics, credibility, relationship with parents' and children's age, educational level, and presence of health problems. In our sample, more than 70% of caregivers (mainly represented by mothers of healthy children or children with minor health problems) have the habit of searching the Internet or social media for topics related to parenting and health. Although the percentage is similar to that described by authors from different parts of the world, compared to the 46% prevalence in Melamud's report in Argentina in 2007, an apparent increase is noted.¹⁵ As in Kubb's study, we did not find differences between the search by caregivers for themselves and their children.²

The high search frequency is striking (80%

consult more than once a month). Instagram and Facebook were the sources that were consulted the most. However, users rely more on the information they find on YouTube. The present study does not know the cause of this dissociation. TikTok was the social media with the lowest levels of trust.

Fierloos et al. found that the older the parents and children, the lower the search frequency.¹⁶ In our sample, there was a trend of higher search frequency as the caregiver's age increased.

The presence of major health problems in the child determined a higher frequency of consultations by the caregiver and higher levels of dissatisfaction with the results found. A study conducted in Australia in 2022 concluded that all parents searched for health information online, with no differences according to age, education, or socioeconomic status. Parents of chronically ill children were more likely to join support groups and social media.¹⁷

Alsem studied a group of parents of children with disabilities who, despite being advised by their primary care physicians to avoid seeking information online, had found support and encouragement from others with similar problems.¹⁸

Likewise, regardless of their age, number of children, or educational level, parents of children under 24 months old use the Internet and social media more for health issues.

Similar to Benedicta's report,¹⁴ although parents do not replace pediatrician consultations with online searches, they use the information to complement consultations with health professionals. Future analysis is needed to evaluate how parenting or healthcare habits are modified. Studies have shown that, although

parents trust their child's doctor more than online information, their decisions can be modified after accessing the web.^{3,19,20} In this regard, Marín Torres¹ found in a sample of young people and adults that up to 53% reported that the Internet had changed their way of thinking about their health, and 30% made behavioral changes.

In the USA, Bryan et al. explored 258 parents' perceptions of the Internet as a source of health information for their children. More than 90% searched for information online, but less than 50% verified it or discussed it with their pediatrician.⁸ Yardi's group in Australia reported that 61% of users understood the information they found, and 57% checked whether the sites were reliable.²¹ We found that one-third of the caregivers never verified the information, and only 25% always did. The habit of verifying the integrity of information was significantly related to the presence of a baseline disease in the child.

One-third of our sample follows official sites for information on health and parenting, somewhat above that reported by Pehora, where parents preferred open search engines as a source and used fewer child-specific sites run by health professionals.⁴

While the topics of interest and searches varied significantly by the children's age, diet, and healthy eating, disease prevention, symptoms, and diagnoses were the most common and the most consulted, while safe travel, sleep habits, and sexuality were among the less consulted.

The almost unlimited availability of information offered by the Internet and social media represents a new challenge for our professional practice. Internet use for parenting and health issues is installed in all ages and educational levels. Although it does not replace consultation with the pediatrician, we have yet to determine its final impact on decision-making.

Far from competing against such an established habit, we can open the conversation about the importance of accessing quality information without making families feel judged from a paternalistic point of view. Understanding caregivers' online information-seeking patterns can help us generate recommendations for accessing safe sources when asking for help or making decisions. The Sociedad Argentina de Pediatría site or the Ministry of Health could be good channels for accessing information for these families.

CONCLUSION



We found a high frequency of caregivers searching for themselves and the children in their care. This habit was not related to following official accounts, which implies amounts of information coming from unreliable sources and taken as valid without prior verification. ■

REFERENCES

1. Marín-Torres V, Valverde Aliaga J, Sánchez Miró I, Sáenz del Castillo MI, Polentinos-Castro E, Garrido-Castro A. Internet as a source of health information in primary care patients and its influence on the doctor-patient relationship. *Aten Primaria*. 2013;45(1):46-53.
2. Kubba C, Foran HM. Online Health Information Seeking for Self and Child: An Experimental Study of Parental Symptom Search. *JMIR Pediatr Parent*. 2022;5(2):29618.
3. Moon RY, Mathews A, Oden R, Carlin R. Mothers' perceptions of the Internet and social media as sources of parenting and health information: qualitative study. *J Med Internet Res*. 2019;21(7):e14289.
4. Pehora C, Gajaria N, Stoute M, Fracassa S, Serebale-O'Sullivan, Matava CT. Are parents getting it right? A survey of parents' internet use for children's health care information. *Interact J Med Res*. 2015;4(2):e12.
5. Moorhead SA, Hazlett DE, Harrison L, Carroll JK, Irwin A, Hoving C. A new dimension of health care: systematic review of the uses, benefits, and limitations of social media for health communication. *J Med Internet Res*. 2013;15(4):e85.
6. Ballesteros-Aguayo L, Chaparro-Escudero M. Digital platforms and hoaxes in health: the case of #SaludSinBulos. *Estud Mensaje Period*. 2022;28(2):249-59.
7. Sanz-Lorente M, Castejón Bolea R. Social networks: Interactive resources and health information. *Hosp Domic*. 2019;3(4):269-77.
8. Bryan MA, Evans Y, Morishita C, Midamba N, Moreno M. Parental perceptions of the Internet and social media as a source of pediatric health information. *Acad Pediatr*. 2020;20(1):31-8.
9. Karatas C, Caldwell PH, Scott KM. How paediatricians communicate with parents who access online health information. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(12):2169-76.
10. González Barberá M, Menárguez Puche JF, Mérida-Nicolich ED, Tello Royloa C, Sánchez Sánchez A, Alcántara Miño PA, et al. Health information in the network. Needs, expectations and quality assessment from the patients' perspective. Qualitative research with focus groups. *Rev Clín Med Fam*. 2021;14(3):131-9.
11. Lim MSC, Molenaar A, Brennan L, Reid M, McCaffrey T. Young Adults' Use of Different Social Media Platforms for Health Information: Insights from Web-Based Conversations. *J Med Internet Res*. 2022;24(1):e23656.
12. Tonsaker T, Bartlett G, Trpkov C. Health information on the Internet: gold mine or minefield? *Can Fam Physician*. 2014;60(5):407-8.
13. Fox S, Duggan M. Health Online 2013. Pew Research Center. Washington, 2013 Jan 15. [Accessed on: July 8, 2024]. Available from: <https://www.pewresearch.org/internet/2013/01/15/health-online-2013/>.
14. Benedicta B, Caldwell PH, Scott KM. How parents use, search for and appraise online health information on their child's medical condition: a pilot study. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(2):252-8.
15. Melamud A, Puiggari J, Goldfarb G, Cairoli H, Otero P. Health information on the Internet: its use by

- pediatricians and parents of patients. *Arch Argent Pediatr.* 2007;105(6):513-6.
16. Fierloos IN, Windhorst DA, Fang Y, Mao Y, Crone AR, Hosman CM, et al. Factors associated with media use for parenting information: A cross-sectional study among parents of children aged 0-8 years. *Nurs Open.* 2022;9(1):446-57.
 17. Yudianto B, Caldwell PH, Nanan R, Barnes EH, Scott KM. Patterns of parental online health information-seeking behaviour. *J Paediatr Child Health.* 2023;59(5):743-52.
 18. Alsem MW, Ausems F, Jongmans MJ, Meily-Visser JM, Ketelaar M. Information seeking by parents of children with physical disabilities: An exploratory qualitative study. *Res Dev Disabil.* 2017;60:125-34.
 19. Reifegerste D, Bachl M, Baumann E. Surrogate health information seeking in Europe: Influence of source type and social network variables. *Int J Med Inform.* 2017;103:7-14.
 20. Walsh AM, Hamilton K, White KM, Hyde MK. Use of online health information to manage children's health care: a prospective study investigating parental decisions. *BMC Health Serv Res.* 2015;15:131.
 21. Yardi S, Cadwell PH, Barnes EH, Scott KM. Determining parents' patterns of behaviour when searching for online information on their child's health. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(11):1246-54.

Células autólogas de sangre de cordón umbilical y placenta para la encefalopatía hipóxico isquémica: estudio exploratorio de seguridad y factibilidad

Claudio Solana¹ , Nora Balanian¹, Sandra Machado¹, Victoria Binda², Silvina Kuperman³ , Cecilia Gamba³ , Valeria Roca^{3,4} 

RESUMEN

Introducción. La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) causada por la falta de oxígeno y/o perfusión al cerebro puede provocar daño neurológico agudo en el recién nacido. La hipotermia terapéutica (HT) es el tratamiento más eficaz y seguro. Sin embargo, la mortalidad sigue siendo alta y con numerosas secuelas a largo plazo. Las terapias celulares y, en particular, la sangre de cordón umbilical (SCU) se estudian como terapias alternativas. El objetivo de este trabajo es evaluar la factibilidad y seguridad de la infusión de células autólogas de la sangre de cordón junto con la hipotermia moderada.

Población y métodos. Se incorporaron 12 bebés de 36 semanas o más de gestación con diagnóstico de EHI moderada o grave y que contaban con colecta de SCU. La SCU se redujo en volumen y se obtuvieron hasta 4 dosis, que fueron infundidas en las primeras 72 horas posnatales. Se evaluó el tiempo a la primera infusión y posibles reacciones adversas a la infusión.

Resultados. Entre los años 2014 y 2019, 12 bebés fueron incluidos en el protocolo (HT + SCU), 9 con diagnóstico de EHI moderada y 3 con EHI grave. En todos los casos, se obtuvo al menos 1 dosis de SCU para infundir. En todos los casos, fue posible infundir la primera dosis antes de las 24 horas y no hubo reacciones adversas atribuibles a la infusión.

Conclusiones. La colecta, preparación e infusión de sangre de cordón umbilical autóloga fresca para su uso en recién nacidos con EHI es factible y segura en nuestras condiciones.

Palabras clave: encefalopatía hipóxico-isquémica; tratamiento basado en trasplante de células y tejidos; sangre de cordón umbilical; estudios de factibilidad; seguridad.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10366>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10366.eng>

Cómo citar: Solana C, Balanian N, Machado S, Binda V, Kuperman S, Gamba C, et al. Células autólogas de sangre de cordón umbilical y placenta para la encefalopatía hipóxico isquémica: estudio exploratorio de seguridad y factibilidad. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410366.

¹ Servicio de Neonatología, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ² Consultorio de Neurodesarrollo, Consultorios Externos de Pediatría, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ³ Banco Público de Referencia Nacional de Sangre de Cordón Umbilical, Centro Regional de Hemoterapia, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ⁴ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Valeria Roca: vroca@garrahan.gov.ar

Registro de investigaciones: Código RENIS: IS004271

Financiamiento: Este trabajo fue parcialmente financiado por PrEHI Comunidad (antes Fundación Delfina Baratelli).

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 8-3-2024

Aceptado: 10-7-2024



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

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una causa de daño neurológico agudo en el recién nacido. La incidencia es de 1 a 8 cada 1000 nacidos en países desarrollados y asciende hasta 25 cada 1000 nacidos en países en desarrollo.¹

La EHI puede desencadenarse por diversas causas antes y durante el trabajo de parto. Los eventos centinela más frecuentes durante el parto son bradicardia fetal, desprendimiento de placenta, prolapso del cordón umbilical, etc. Mientras que, el evento centinela preparto más importante es la edad gestacional: ≥ 41 semanas.²

Actualmente, la hipotermia terapéutica (HT) total o cefálica es un tratamiento eficaz y seguro.³⁻⁶ Esta intervención no conlleva un riesgo relevante para el bebé, siempre que se aplique en unidades de nivel terciario y siguiendo protocolos adecuados de enfriamiento y recalentamiento. Sin embargo, la mortalidad sigue siendo alta especialmente en las formas graves de EHI y aproximadamente la mitad de los bebés sobrevivientes desarrollan deterioro neurológico en sus primeros años.^{7,8} Además, los recién nacidos con depresión al nacer no suelen beneficiarse de la transfusión placentaria postnatal, al realizarse una ligadura inmediata del cordón umbilical, debido a la necesidad de maniobras de reanimación. Por estos motivos, se siguen investigando distintos enfoques para nuevos tratamientos, entre ellos las terapias celulares.

En particular, la sangre de cordón umbilical (SCU) es una fuente importante de células madre y progenitoras con potencial terapéutico.⁹ El efecto de la administración de SCU se ha evaluado en numerosos estudios en modelos animales de EHI, con efectos beneficiosos.¹⁰⁻¹² Además, ya se han realizado ensayos clínicos de fase I que demuestran la seguridad y viabilidad de la administración intravenosa de SCU autóloga.^{13,14}

En este trabajo, se evaluó la factibilidad y seguridad de la infusión de células autólogas de la sangre de cordón junto con la hipotermia moderada, inmediatamente después del daño hipóxico al sistema nervioso central.

En particular, se evaluó la factibilidad a partir de 2 ventanas temporales, la primera, la inclusión de los bebés en HT dentro de las 6 horas posnatales y, la segunda, la posibilidad de obtener la colecta de sangre de cordón,

transportarla al Banco de Sangre de Cordón (BSCU) del Hospital Garrahan y nuevamente a la Maternidad Sardá luego del procesamiento, idealmente dentro de las 12 horas posnatales del bebé y hasta las 24 horas.

En cuanto a la seguridad, se evaluaron las reacciones adversas a la infusión intravenosa.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Este protocolo fue aprobado por los Comités de Ética del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, del Hospital de Pediatría Garrahan (Protocolo N.º 748) y por el Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) (Resolución N.º 273/13). Es un estudio clínico fase I de diseño abierto, con un tamaño muestral estándar ($n = 12$) para evaluar factibilidad y seguridad.

Los bebés, nacidos en la Maternidad Sardá, eran elegibles inicialmente si tenían 36 semanas o más de gestación con EHI moderada o grave y colecta de SCU. Luego, la edad se modificó a 35 semanas.² Los criterios clínicos de hipotermia incluyen: a) resultados de gases en SCU o de la primera hora posnatal con $\text{pH} \leq 7,0$ o déficit de base ≥ -16 , b) antecedentes de un evento perinatal agudo, c) Apgar a los 10 minutos de ≤ 5 , d) necesidad de ventilación con presión positiva iniciada al nacer y continuada durante ≥ 10 minutos.

La presencia de encefalopatía moderada o grave se definió por la presencia de convulsiones o la presencia de signos en 3 de las 6 categorías de la clasificación de Sarnat y Sarnat: nivel de conciencia, actividad espontánea, tono, postura, reflejos primitivos y función autónoma.

Se consideraron criterios de exclusión: a) presencia de anomalías cromosómicas conocidas, b) presencia de malformaciones congénitas importantes, c) limitación grave del crecimiento intrauterino (menor a 1800 g), d) recién nacidos moribundos, e) padres que no prestaron consentimiento.

Una vez diagnosticados, los pacientes ingresaron al protocolo de HT mediante un colchón servocontrolado (Amrraterm HTF[®]) donde se mantiene la temperatura central del niño en $33,5 \text{ }^\circ\text{C} (\pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C})$ durante 72 horas, para luego restituir la normotermia progresivamente.

Colecta de sangre de cordón y procesamiento

Al inicio del protocolo, se capacitó al personal interviniente de ambos hospitales. En

particular, al personal de partos, quienes eran los responsables de identificar los posibles casos de EHI y realizar las colectas de SCU. El personal del BSCU realizó la validación del procesamiento, fraccionamiento, transporte y almacenamiento del producto de terapia celular para este protocolo.¹⁵

La colecta de SCU fue realizada por personal capacitado. Inmediatamente después del nacimiento y antes del alumbramiento, se procedió a la asepsia del cordón con solución de limpieza. Se utilizó una bolsa de colecta de SCU aprobada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para punzar la vena umbilical y coleccionar la sangre por gravedad. Durante la recolección, la sangre se mezcló con anticoagulante (CPD).

Una vez en el laboratorio del BSCU, se utilizó el equipo Sepax para el procesamiento automático para reducir el volumen de plasma y de glóbulos rojos de la unidad, en un sistema cerrado, minimizando el riesgo de contaminación. El producto final, un concentrado de células nucleadas enriquecido en células mononucleadas (o *buffy coat*), se fraccionó en hasta 4 dosis (5×10^7 células/kg) según el peso del bebé, se empaquetó en jeringas en doble bolsa estéril y se almacenó a 4-8 °C hasta su infusión.

Todos los procedimientos se realizaron siguiendo los procedimientos operativos estándares (POE) del BSCU; habilitado por INCUCAI y acreditado por la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB).

Para cada unidad, se determinó el número de células nucleadas totales (CNT), la viabilidad celular, el porcentaje de células CD34+ y la esterilidad (aerobios y anaerobios) de la preparación. Además, se tomaron muestras de la unidad y de sangre materna para el análisis de serología y biología molecular para hepatitis A, B y C, virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1 y HIV-2), virus linfotrópicos de células T humanas (HTLV-1 y HTLV-2), citomegalovirus (CMV), brucelosis, sífilis, toxoplasmosis y Chagas.

Infusión

Previo a cada infusión de SCU autóloga, se administró 1 mg/kg de hidrocortisona intravenosa. Los bebés recibieron un máximo de 4 dosis distribuidas de acuerdo a los siguientes esquemas:¹³ A) si la 1.^{ra} dosis se infunde antes de las 12 horas posnatales, la 2.^{da}, 3.^{ra} y 4.^{ta} dosis se infunden a las 24, 48 y 72 horas posnatales respectivamente. B) Si la primera dosis se infunde entre las 12 y 24 horas posnatales, la

2.^{da} y 3.^{ra} dosis se infunden a las 48 y 72 horas respectivamente.

En caso de obtener menos de 4 dosis, las dosis obtenidas se infundirán respetando el mismo esquema y tiempos.

Controles y seguimiento de los pacientes

Entre los controles estándares, se encuentran signos vitales, estado metabólico, y condiciones respiratorias, cardiovascular, renal, neurológica y hematológica. Además, se incluye el registro de reacciones adversas, si las hubiese, a la infusión de sangre.

En cuanto a los controles de seguimiento, se propusieron: resonancias magnéticas (RMN) entre los 7-28 días posnacimiento (preferentemente entre los 7 y 14) y entre los 4-6 meses; análisis visual y audiológico; test psicométrico a los 4-6 meses y 9-12 meses, y exámenes neurológicos.

Entre las pruebas realizadas, destacamos el Test de Aprendizaje y Desarrollo Infantil (TADI),¹⁶ test de pesquisa, realizado a los 3-6-9-15 meses, que permite evaluar el desarrollo y aprendizaje según 4 dimensiones: lenguaje, cognitiva, socioemocional y motriz. Los resultados se expresan como superior, normal, en riesgo y retraso. En segunda instancia, se realizó el test diagnóstico de Bayley III,¹⁷ entre los 12 y 18 meses de edad, que evalúa el desarrollo cognitivo, motor y lingüístico.

RESULTADOS

Entre 2014 y 2019, 12 bebés fueron incluidos en el protocolo (HT + SCU), 9 con diagnóstico de EHI moderada y 3 con EHI grave (*Tabla 1*). Los 3 bebés que presentaron la forma grave de la patología fallecieron en la unidad de cuidados intensivos. La edad gestacional promedio fue de 38-39 semanas; 8/12 partos fueron vaginales y 4/12, cesáreas. Entre los eventos centinelas, podemos destacar la edad gestacional (4/12) y la bradicardia fetal (3/12).

Características de las unidades

En todos los casos se obtuvo al menos 1 dosis de sangre de cordón. El volumen de sangre colectada promedio fue de 44,8 ml (con un mínimo de 24 ml), mientras que el recuento de CNT promedio fue de $50,16 \times 10^7$ cél. (con un mínimo de $14,38 \times 10^7$ cél.). En 11/12 casos, la viabilidad superó el 95 % (*Tabla 2*).

En cuanto a la esterilidad, los hemocultivos para microorganismos aerobios y anaerobios

TABLA 1. Resumen de casos incorporados al protocolo

HI	Año	EG	Peso (g)	Parto	Evento centinela	Encefalopatía	Egreso
02	2014	39	2990	Vaginal	BF	Moderada	Vivo
03	2015	35	2265	Cesárea	DPNI	Moderada	Vivo
04	2016	36	2765	Vaginal	BF	Moderada	Vivo
08	2016	40	3725	Vaginal	no	Moderada	Vivo
09	2016	41	3320	Cesárea	PP	Grave	Falleció
06	2017	40	3400	Fórceps	PP	Moderada	Vivo
11	2017	41	3625	Vaginal	BF	Moderada	Vivo
12	2018	37	3150	Vaginal	PC	Grave	Falleció
13	2018	41	3885	Vaginal	No	Moderada	Vivo
14	2018	40	3060	Cesárea	LAM	Grave	Falleció
16	2019	36	2380	Cesárea	DPNI	Moderada	Vivo
17	2019	41	4150	Vaginal	PP	Moderada	Vivo

HI: código interno de codificación de pacientes; EG: edad gestacional; BF: bradicardia fetal; DPNI: desprendimiento prematuro de la placenta normoinserta; PP: parto prolongado; PC: prociencia de cordón; LAM: líquido amniótico meconial.

TABLA 2. Características de las unidades de sangre de cordón umbilical

	media ± DE n (%)
Vol. colectado (ml)	44,8 ± 10,47
CNT (× 10 ⁷)	50,16 ± 24,78
Viabilidad (%)	97,22 ± 1,97
CD34 + (%)	0,51 ± 0,29
N de dosis	
4	3 (25)
3	4 (33,3)
2	4 (33,3)
1	1 (8,3)
Tiempo a la 1.ª infusión (h:m)	8:16 ± 3:05
<12 h	10 (83)
<24 h	2 (17)

DE: desviación estándar; N: número; CNT: células nucleadas totales; h: hora; m: minutos.

posprocesamiento fueron negativos (12/12). El análisis de serología y biología molecular para infecciones transmisibles mostró resultados positivos para sífilis en 2 casos (HI-13 y HI-14, HI: código interno de codificación de pacientes). Ambas madres tuvieron resultados positivos durante el embarazo que indicaba infección reciente, por lo que recibieron tratamiento.

Factibilidad

La factibilidad depende de la participación de distintos actores en una ventana temporal acotada: 6 horas para iniciar HT y hasta 24 horas para la infusión de la primera dosis. En la *Tabla 2* se observa que, en 10/12 casos logramos completar el circuito en menos de 12 horas posnatales. En 2 casos, donde los nacimientos se produjeron a la noche (23:46 y 23:25) de un

sábado y un domingo respectivamente, logramos cumplir con la ventana temporal de 24 horas.

Seguridad y seguimiento

No se observaron reacciones adversas agudas atribuibles a la infusión de sangre autóloga.

En cuanto al seguimiento, de los 9 bebés que egresaron vivos, uno de ellos se mudó (HI-04) y 2 de ellos (HI-03 y HI-13), aún en seguimiento, presentaron poca adherencia a los controles. Se planteó como objetivo realizar al menos 2 RMN, una en el primer mes de vida y una entre los 4 y 6 meses de vida. Todos los bebés completaron este estudio durante el primer mes (uno de ellos al mes y 6 días), con resultado normal en 6 casos y patológico en los 3 restantes (*Tabla 3*). En cuanto a las lesiones observadas, podemos destacar hiperintensidad en los ganglios basales

TABLA 3. Seguimiento de los pacientes

EHI	RMN		Examen auditivo	Examen visual	Test psicométrico		Exámenes neurológicos	Otros estudios
	7-28 días	4-6 meses			4-6 meses	9-12 meses		
HI-02	Normal	-	Normal	Normal	Normal	Riesgo	Normal	EEG: Normal
HI-03*	Patológico	-	Patológico	Patológico	Riesgo	Riesgo	Patológico	EEG: Patológico (2015). Normal (2016)
HI-04**	Normal	-	-	-	-	-	-	-
HI-08	Patológico	-	Normal	Patológico	Riesgo	Riesgo	Normal	EEG: Patológico
HI-06	Normal ***	-	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	EEG: Normal
HI-11	Normal	-	Patológico	Patológico	Riesgo	Normal	Normal	EEG: Normal
HI-13*	Normal	-	Normal	Normal	-	-	Normal	EEG: Patológico
HI-16	Normal	-	Normal	Patológico	Riesgo	Riesgo	Normal	EEG: Patológico
HI-17	Patológico	-	Normal	Patológico	Normal	Normal	Normal	EEG: Patológico

HI-E: encefalopatía hipóxica-isquémica; * poca adherencia; ** se mudó; *** 1 mes y 6 días; EEG: electroencefalograma; RMN: resonancia magnética nuclear.

y ambos tálamos, lesión en la sustancia blanca periventricular y lesión en área posterior del hipocampo con restricción en la secuencia de difusión. En ningún caso se realizó la RMN prevista entre los 4 y 6 meses.

En los estudios auditivos se observaron resultados normales en 6/8 casos. Solo un paciente fue diagnosticado con hipoacusia neurosensorial moderada bilateral, mientras que otro mostró alteraciones en la configuración del trazado. En los exámenes visuales, 3 niños mostraron resultados normales y 5 niños evidenciaron alteraciones en los valores de latencia y amplitud para la onda P100.

En relación con la evaluación del desarrollo, en los estudios psicométricos entre los 4 y 6 meses, se observaron resultados normales en 3/7 casos, mientras que, entre los 9 y 12 meses, si bien también se observan resultados normales en 3/7, 2 bebés mantuvieron el nivel (HI-06 y HI-17), 1 mejoró (HI-11) y 1 empeoró (HI-02) (Tabla 3). Se consideró examen patológico a la aparición de trastornos motores o la mala progresión del crecimiento del perímetro cefálico.

En el caso del examen neurológico físico, se observaron resultados normales en 7/8 casos. Cuando se analizan los electroencefalogramas, 5/8 presentan resultados patológicos y solo uno de ellos revierte este resultado en un EEG posterior (Tabla 3). Cuatro niños fueron diagnosticados con epilepsia focal según los criterios de la ILAE 2017,¹⁸ 3 de ellos con resolución de crisis clínicas.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que la colecta, preparación e infusión intravenosa de SCU autóloga fresca reducida en volumen y glóbulos rojos es factible, teniendo en cuenta ambas ventanas temporales, y segura en nuestras condiciones.

La hipotermia terapéutica es el mejor tratamiento disponible para bebés con EHI moderada o grave. Sin embargo, la mortalidad sigue siendo alta; los bebés que sobreviven presentan alteraciones del desarrollo neurológico moderadas o graves y no ha habido mejoras en estos índices en los últimos años en países de ingresos bajos y medios.^{8,19}

Estos datos han motivado la investigación de distintas estrategias, en particular de terapias celulares. En este sentido, numerosos trabajos preclínicos han mostrado mejoras con el uso de SCU,¹² mientras que un metaanálisis mostró que las células mesenquimales (MSC) podrían mejorar la función neurológica.²⁰ A partir de estos resultados, se han desarrollado ensayos clínicos de fases I y II, tanto con SCU¹³⁻¹⁴ como con MSC.¹⁹

A pesar de los esfuerzos, aún no hay resultados provenientes de ensayos aleatorizados (fase III) que evalúen el efecto beneficioso o los daños de estas intervenciones, para la prevención de la morbilidad y la mortalidad después de la EHI en recién nacidos.⁹

Más allá de la discusión sobre el tipo celular, esta experiencia nos ha permitido corroborar puntos relevantes a la hora de diseñar y llevar

adelante ensayos clínicos.²¹ En primer lugar, estandarizar las variables de los ensayos clínicos permitirá mejorar la potencia de los resultados y, por ende, mejorar la interpretación de estos. Nuestro protocolo se basa en el protocolo publicado por Cotten y colaboradores¹³ en cuanto al número de dosis (hasta 4), tiempos de infusión (12, 24, 48 y 72 horas) y concentración definida de células nucleadas, pero difiere del publicado por Tsuji y colaboradores,¹⁴ que consta de 3 dosis, dentro de las primeras 72 horas, con concentraciones variables (células totales obtenidas divididas en 3 dosis). También observamos diferencias en los parámetros evaluados tanto durante la intervención como durante el seguimiento, lo cual hace que los resultados obtenidos no sean comparables.

En segundo lugar, la importancia de la evaluación del contexto para el desarrollo de estrategias de implementación y su constante revisión para cumplir los objetivos. Cotten¹³ destacó la relevancia de la comunicación efectiva en los equipos multidisciplinarios de trabajo, mientras que Tsuji¹⁴ destacó la evaluación del contexto, en particular, dónde y cómo se producen los partos de riesgo. En nuestro caso, podemos destacar tanto la comunicación entre los actores como la evaluación del contexto y los recursos, por ejemplo, en la disponibilidad de turnos para los estudios previstos.

Si bien se necesitan más estudios para explorar si la SCU o alguno de los tipos celulares tienen algún efecto beneficioso para los pacientes con EHI, la estandarización de los ensayos clínicos, la capacitación y comunicación efectiva entre los actores y mejoras en las estrategias de implementación nos permitirán seguir avanzando en la búsqueda de nuevas terapias.

CONCLUSIONES

Según los resultados obtenidos, podemos concluir que la colecta, preparación e infusión de sangre de cordón umbilical autóloga fresca para su uso en recién nacidos con EHI es factible y segura en nuestras condiciones.

La comunicación efectiva entre los distintos actores, la capacitación continua y la evaluación asertiva del contexto y los recursos disponibles son factores claves para definir las estrategias de implementación de los protocolos.

La estandarización de variables en los ensayos clínicos de terapias celulares permitirá mejorar la interpretación de los resultados, optimizando el uso de los recursos. ■

Agradecimientos





A PrEHI Comunidad (antes Fundación Delfina Baratelli) por impulsar este trabajo y su constante apoyo a lo largo de estos años. A la Dra. María de los Ángeles Procacci Ríos por su trabajo al inicio del protocolo. A los Servicios de Obstetricia, de Hemoterapia, Unidad de Terapia Intensiva de Neonatología y Neurología del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, y a los integrantes del Banco Público de Sangre de Cordón Umbilical del Hospital de Pediatría Garrahan por su participación en el estudio.

REFERENCIAS

- Papazian O. Encefalopatía hipóxica-isquémica neonatal. *Medicina (B.Aires)*. 2018;78(Supl 2):36-41.
- Grupo de Trabajo Hipotermia Terapéutica, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxica-isquémica. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(Supl 3):s38-52.
- Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(2):F127-31.
- Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy-are we there yet? *BMC Pediatr*. 2007;7:30.
- Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(10):951-8.
- Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD003311.
- Procianny RS, Corso AL, Schoenardie BO, de Oliveira G, Longo MG, Silveira RC. Outcome and Feasibility after 7 Years of Therapeutic Hypothermia in Southern Brazil. *Am J Perinatol*. 2020;37(9):955-61.
- Kukka AJ, Waheddoost S, Brown N, Litorp H, Wrammert J, Kc A. Incidence and outcomes of intrapartum-related neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2022;7(12):e010294.
- Bruschettini M, Romantsik O, Moreira A, Ley D, Thébaud B. Stem cell-based interventions for the prevention of morbidity and mortality following hypoxic-ischaemic encephalopathy in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD013202.
- Sato Y, Tsuji M. Diverse actions of cord blood cell therapy for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Int*. 2021;63(5):497-503.
- Serrenho I, Rosado M, Dinis A, Cardoso CM, Grãos M, Manadas B, Baltazar G. Stem Cell Therapy for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3142.
- Nguyen T, Purcell E, Smith MJ, Penny TR, Paton M, Zhou L, et al. Umbilical Cord Blood-Derived Cell Therapy for Perinatal Brain Injury: A Systematic Review & Meta-Analysis of Preclinical Studies. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4351.
- Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, Grotegut CA, Smith PB, Goldstein RF, et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2014;164(5):973-9.e1.
- Tsuji M, Sawada M, Watabe S, Sano H, Kanai M, Tanaka

- E, et al. Autologous cord blood cell therapy for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: a pilot study for feasibility and safety. *Sci Rep*. 2020;10(1):4603.
15. Kanashiro A, Gamba C, Kuperman S, Roca V. Validation of umbilical cord blood as a new cell therapy product for neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Medicina (B. Aires)*. 2017;76(Supl I):496.
 16. Pardo M, Gómez M, Edwards M. Test de aprendizaje y desarrollo infantil TADI. Santiago, Chile: Universidad de Chile. 2013. [Consulta: 11 de julio de 2024]. Disponible en: <https://tadi.cl/>
 17. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development®. 3rd ed. (Bayley®-III). [Database record]. Pearson, 2005.
 18. Scheffer I, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
 19. Cotten CM, Fisher K, Malcolm W, Gustafson KE, Cheatham L, Marion A, et al. A Pilot Phase I Trial of Allogeneic Umbilical Cord Tissue-Derived Mesenchymal Stromal Cells in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Stem Cells Transl Med*. 2023;12(6):355-64.
 20. Archambault J, Moreira A, McDaniel D, Winter L, Sun L, Hornsby P. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells for hypoxic ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189895.
 21. Ward MR, Abadeh A, Connelly KA. Concise review: rational use of mesenchymal stem cells in the treatment of ischemic heart disease. *Stem Cells Transl Med*. 2018;7(7):543-50.

Using autologous umbilical cord blood and placental cells for hypoxic-ischemic encephalopathy: an exploratory safety and feasibility study

Claudio Solana¹ , Nora Balanian¹, Sandra Machado¹, Victoria Binda², Silvina Kuperman³ , Cecilia Gamba³ , Valeria Roca^{3,4} 

ABSTRACT

Introduction. Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) caused by lack of oxygen and perfusion to the brain can lead to acute neurological damage in newborns. Therapeutic hypothermia (TH) is the most effective and safest treatment. However, mortality remains high with numerous long-term sequelae. Cellular therapies, particularly umbilical cord blood (UCB), are being studied as alternative therapies. The aim of this study is to assess the feasibility and safety of combining autologous cord blood cell infusion with moderate hypothermia.

Population and methods. Twelve infants of 36 weeks gestational age or older, diagnosed with moderate or severe HIE and with umbilical cord blood (UCB) collected were included. UCB was volume-reduced, and up to four doses were obtained. These doses were infused within the first 72 postnatal hours. Time to the first infusion and possible adverse reactions to the infusion were evaluated.

Results. Between 2014 and 2019, 12 infants were included in the protocol (TH + UCB), 9 with a diagnosis of moderate HIE and 3 with severe HIE. In all cases, at least one dose of UCB was obtained for infusion. In all cases, the first dose was infused within 24 hours in every case, and no adverse reactions attributable to the infusion were observed.

Conclusions. The collection, processing, and infusion of fresh autologous umbilical cord blood for use in newborns with HIE are feasible and safe under our conditions.

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy; cell and tissue transplantation-based treatment; cord blood; feasibility studies; safety.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10366>.eng

To cite: Solana C, Balanian N, Machado S, Binda V, Kuperman S, Gamba C, et al. Using autologous umbilical cord blood and placental cells for hypoxic-ischemic encephalopathy: an exploratory safety and feasibility study. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410366.

¹ Neonatology Service, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, City of Buenos Aires, Argentina; ² Neurodevelopmental Clinic, Pediatric Outpatient Clinic, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, City of Buenos Aires, Argentina; ³ National Public Reference Cord Blood Bank, Regional Hemotherapy Center, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina; ⁴ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Valeria Roca: vroca@garrahan.gov.ar

Funding: This work was partially funded by PrEHI Comunidad (formerly Fundación Delfina Baratelli).

Conflict of interest: None.

Received: 3-8-2024

Accepted: 7-10-2024



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 a cause of acute neurological damage in newborns. The incidence ranges from 1 to 8 per 1000 live births in developed countries and increases to up to 25 per 1000 live births in developing countries.¹

HIE can be triggered by various causes before and during labor. The most frequent sentinel events during labor include fetal bradycardia, placental abruption, umbilical cord prolapse, etc. The most critical antepartum sentinel event is gestational age ≥ 41 weeks.²

Currently, therapeutic hypothermia (TH), whether total body or head cooling, is an effective and safe treatment.³⁻⁶ This intervention does not pose a relevant risk to the infant, provided it is applied in tertiary-level units and follows appropriate cooling and rewarming protocols. However, mortality remains high, especially in severe forms of HIE, and approximately about half of surviving infants develop neurological impairment in their early years.^{7,8} In addition, newborns with birth depression often do not benefit from a postnatal placental transfusion, as when immediate umbilical cord clamping is often performed due to the need for resuscitative maneuvers. For these reasons, various approaches are still being explored for new treatments, including cellular therapies.

Umbilical cord blood (UCB) is an essential source of stem and progenitor cells with therapeutic potential.⁹

The effect of UCB administration has been evaluated in numerous studies in animal models of EHI, with beneficial effects.¹⁰⁻¹²

In addition, phase I clinical trials have already been conducted, demonstrating the safety and feasibility of intravenous administration of autologous UCB.^{13,14}

In this study, the feasibility and safety of infusing autologous umbilical cord blood cells in combination with moderate hypothermia were evaluated following hypoxic damage to the central nervous system.

Feasibility was specifically assessed based on two-time windows. The first one is the inclusion of infants in HT within the first six postnatal hours. The second one is the ability to collect umbilical cord blood, transport it to the Cord Blood Bank (BSCU, by its Spanish acronym) at Garrahan Pediatric Hospital for processing, and then returned to the Ramón Sardá Maternal and Pediatric Hospital for infusion, ideally within 12 postnatal hours of the baby and up to 24 hours.

Regarding safety, the adverse reactions to intravenous infusion were evaluated.

POPULATION AND METHODS

This protocol was approved by the Ethics Committees of the Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Hospital de Pediatría Garrahan (Protocol N.º 748) and by the Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) (Resolution N.º 273/13). It is an open-label phase 1 clinical study of open design, with a standard sample size ($n = 12$) to assess feasibility and safety.

Newborns delivered at the Hospital Materno Infantil Ramón Sardá were initially eligible if they had a gestational age of 36 weeks or more, presented with moderate or severe IHE and UCB collection. Subsequently, the gestational age criterion was modified to 35 weeks.² Clinical criteria for hypothermia include a) UCB or first-hour postnatal gas results with $\text{pH} \leq 7.0$ or base deficit ≥ -16 , b) history of an acute perinatal event, c) Apgar score ≤ 5 at 10 minutes, and d) need for positive pressure ventilation initiated at birth and continued for ≥ 10 min.

The presence of moderate or severe encephalopathy was defined by the occurrence of seizures or by the presence of signs in 3 out of the 6 categories of the Sarnat and Sarnat classification: level of consciousness, spontaneous activity, tone, posture, primitive reflexes, and autonomic function.

Exclusion criteria included: a) presence of known chromosomal abnormalities, b) presence of significant congenital malformations, c) severe intrauterine growth restriction (less than 1800 g), d) moribund newborns, e) parents who did not provide consent.

Once diagnosed, patients entered the HT protocol using a servo-controlled mattress (Amrraterm HTF[®]) which maintains the infant's core temperature at $33.5 \text{ }^\circ\text{C} (\pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C})$ for 72 hours, followed by a gradual return to normothermia.

Cord blood collection and processing

At the beginning of the protocol, the intervening personnel from both hospitals received training.

In particular, the delivery room staff were responsible for identifying potential cases of HIE and performing the UCB collections. Meanwhile, the BSCU staff validated the cell therapy product's processing, fractionation, transport, and storage of the cellular therapy product for this protocol.¹⁵

UCB was collected by trained personnel. Immediately after birth and before placenta

delivery, the cord was aseptically cleaned with a sterile cleaning solution. An UCB collection bag approved by the National Administration of Drugs, Food, and Medical Technology (ANMAT, by its Spanish acronym) was used to puncture the umbilical vein and collect the blood by gravity. During collection, the blood was mixed with an anticoagulant (CPD).

Once in the BSCU laboratory, Sepax system equipment was used for automatic processing to reduce the volume of plasma and red blood cells from the unit in a closed system, minimizing the risk of contamination. The final product, a nucleated cell concentrate enriched in mononuclear cells (or buffy coat), was fractionated into up to 4 doses (5×10^7 cells/kg) according to the infant's weight, packaged in sterile double-bagged syringes within double sterile bags and stored at 4-8 °C until infusion.

All procedures followed the BSCU's standard operating procedures (SOP), authorized by INCUCAI and accredited by the American Association of Blood Banks (AABB).

The number of total nucleated cells (TNCs), cell viability, the percentage of CD34+ cells and the sterility of the preparation were determined for each unit. In addition, samples were taken from the unit and maternal blood for serology and molecular biology analysis for hepatitis A, B, and C, human immunodeficiency virus (HIV-1 and HIV-2), human T-cell lymphotropic viruses (HTLV-1 and HTLV-2), cytomegalovirus (CMV), brucellosis, syphilis, toxoplasmosis, and Chagas disease.

Infusion

Before each autologous UCB infusion, 1 mg/kg intravenous hydrocortisone was administered. Infants received a maximum of four doses distributed according to the following schedules:¹³ A) If the first dose is infused before 12 hours postnatal, the second, third, and fourth doses are infused at 24, 48, and 72 hours postnatal, respectively. B) If the first dose is infused between 12 and 24 hours postnatal, second and third doses are infused at 48 and 72 hours, respectively.

If fewer than four doses were obtained, the doses will be infused according to the same schedule and times.

Monitoring and follow-up of patients

Standard monitoring include vital signs, metabolic status, and assessments of respiratory,

cardiovascular, renal, neurological, and hematological conditions. In addition, a record of adverse reactions, if any, to the blood infusion is included.

For follow-up assessments, the following were proposed: 2 magnetic resonance imaging (MRI) between 7-28 days post-birth (preferably between 7 and 14 days) and between 4-6 months; visual and audiological analysis; psychometric tests at 4-6 months and 9-12 months; and neurological examinations.

Among the tests performed, we highlight the Infant Learning and Development Test (TADI, by its Spanish acronym),¹⁶ screening test conducted at 3, 6, 9 and 15 months that allows the evaluation of development and learning according to 4 dimensions: language, cognitive, socio-emotional, and motor skills. The results are categorized as superior, normal, at risk, or delayed. Secondly, the Bayley III diagnostic test was administered,¹⁷ between the ages of 12 and 18 months, assessing cognitive, motor, and linguistic development.

RESULTS

Between 2014 and 2019, 12 infants were included in the protocol (TH + UCB), with 9 diagnosed with moderate HIE and 3 with severe HIE (*Table 1*). The 3 infants with the severe form of the pathology died in the intensive care unit. The mean gestational age was 38-39 weeks; 8/12 deliveries were vaginal and 4/12, cesarean sections. Notable sentinel events included gestational age (4/12) and fetal bradycardia (3/12).

Characteristics of the units

In all cases, at least 1 dose of cord blood was obtained. The average collected blood volume was 44.8 ml (with a minimum of 24 ml), and the average TNC count was 50.16×10^7 cells (with a minimum of 14.38×10^7 cells). In 11/12 cases, viability exceeded 95% (*Table 2*).

Regarding sterility, blood cultures for aerobic and anaerobic microorganisms post-processing were negative (12/12). Additionally serology and molecular biology analysis for transmissible infections showed positive results for syphilis in 2 cases (HI-13 and HI-14, HI: internal patient code). Both mothers tested positive during pregnancy, indicating recent infection, and thus received treatment.

TABLE 1. Summary of cases included in the protocol

HI	Year	Gestational age	Weight (g)	Delivery	Sentinel event	Encephalopathy	Discharge
02	2014	39	2990	Vaginal	FB	Mild	Alive
03	2015	35	2265	CS	DPPNI	Mild	Alive
04	2016	36	2765	Vaginal	FB	Mild	Alive
08	2016	40	3724	Vaginal	No	Mild	Alive
09	2016	41	3320	CS	PL	Severe	Died
06	2017	40	3400	Forceps	PL	Mild	Alive
11	2017	41	3625	Vaginal	FB	Mild	Alive
12	2018	37	3150	Vaginal	PC	Severe	Died
13	2018	41	3885	Vaginal	No	Mild	Alive
14	2018	40	3060	CS	MSAF	Severe	Died
16	2019	36	2380	CS	DPPNI	Mild	Alive
17	2019	41	4150	Vaginal	PL	Mild	Alive

CS: cesarean section, DPPNI: premature detachment of a normoinserted placenta, FB: fetal bradycardia, HI: internal patient code, MSAF: meconium-stained amniotic fluid, PC: prolapsed cord, PL: prolonged labour.

TABLE 2. Characteristics of the umbilical cord blood units

	Mean \pm SD n (%)
Vol. collected (ml)	44.8 \pm 10.47
TNC ($\times 10^7$)	50.16 \pm 24.78
Viability (%)	97.22 \pm 1.97
CD34 + (%)	0.51 \pm 0.29
N° of dosage	
4	3 (25)
3	4 (33.3)
2	4 (33.3)
1	1 (8.3)
Time at the 1st infusion (h:m)	8:16 \pm 3:05
<12 h	10 (83)
<24 h	2 (17)

h:m: hour:minutes, SD: standard deviation, TNC: total nucleated cells.

Feasibility

Feasibility depends on the involvement of different actors with a limited time window: 6 hours to initiate TH and up to 24 hours for the infusion of the first dose. As shown in *Table 2* in 10/12 cases, we were able to complete the process within 12 postnatal hours. In 2 cases where the births occurred at night (23:46 and 23:25) on Saturday and Sunday, respectively, we managed to meet the 24-hour time window.

Security and tracking

No acute adverse reactions were observed attributable to autologous blood infusion.

Regarding follow-up, of the 9 babies who were discharged alive, one moved away (HI 04), and two (HI 03 and HI 13), still under follow-up, showed poor adherence to the scheduled check-

ups. The goal was to perform at least 2 MRIs, one in the first month of life and another between the ages of 4 and 6 months. All the infants completed this study during the first month (one at 1 month and 6 days), with normal results in 6 cases and pathological in the remaining 3 (*Table 3*). Notable lesions included hyperintensity in the basal ganglia and both thalami, a lesion in the periventricular white matter injury, and injury in the posterior area of the hippocampus with restriction in the diffusion sequence. None of the scheduled MRIs between 4 and 6 months were performed.

Auditory studies showed normal results in 6 out of 8 cases. Only one patient was diagnosed with moderate bilateral mild sensorineural hearing loss, while another showed alterations in the tracing configuration. Visual examinations revealed normal results in 3 children, while

TABLE 3. Patients' follow-up

HIE	MRI		Auditory examination	Visual examination	Psychometric test		Neurological examinations	Other studies
	7-28 days	4-6 months			4-6 months	9-12 months		
HI-02	Normal	-	Normal	Normal	Normal	At risk	Normal	EEG: Normal
HI-03*	Pathological	-	Pathological	Pathological	At risk	At risk	Pathological	EEG: Pathological (2015) Normal (2016)
HI-04**	Normal	-	-	-	-	-	-	-
HI-08	Pathological	-	Normal	Pathological	At risk	At risk	Normal	EEG: Pathological
HI-06	Normal***	-	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	EEG: Normal
HI-11	Normal	-	Pathological	Pathological	At risk	Normal	Normal	EEG: Normal
HI-13*	Normal	-	Normal	Normal	-	-	Normal	EEG: Pathological
HI-16	Normal	-	Normal	Pathological	At risk	At risk	Normal	EEG: Pathological
HI-17	Pathological	-	Normal	Pathological	Normal	Normal	Normal	EEG: Pathological

* poor adherence; ** they moved out; *** 1 month and 6 days; EEG: electroencephalogram; HIE: hypoxic-ischemic encephalopathy; MRI: magnetic resonance imaging.

5 showed abnormalities in latency and amplitude values for the P100 wave.

In developmental assessments, psychometric studies between the ages of 4 and 6 months, normal results were observed in 3/7 cases. Between 9 and 12 months, 3 out of 7 also had normal results, with 2 babies maintaining the level (HI-06 and HI-17), 1 improved (HI-11) and 1 deteriorated (HI-02) (Table 3). Pathological examination was considered as the appearance of motor disorders or poor head circumference growth progression.

In physical neurological exams, 7 out of 8 cases showed normal results. Analyzing the electroencephalograms, 5 out of 8 had pathological results, with only one reverting to normal in a subsequent EEG (Table 3). Four children were diagnosed with focal epilepsy according to ILAE 2017 criteria,¹⁸ with 3 of them experiencing resolution of clinical seizures.

DISCUSSION

Our results show that the collection, processing, and intravenous infusion of fresh autologous UCB reduced in volume and red blood cells is feasible, within the specified time windows and safety under our conditions.

Therapeutic hypothermia is the best available treatment for infants with moderate or severe HIE. However, mortality remains high; and surviving infants present moderate or severe neurological developmental disorders, with no improvement in these rates in recent years in low- and middle-income countries.^{8,19}

These data have motivated research into various strategies, particularly cellular therapies. In this regard, numerous preclinical studies have shown improvements with the use of UCB,¹² while a meta-analysis suggested that mesenchymal stem cells (MSCs) could improve neurological function.²⁰ Based on these results, phase I and II clinical trials have been developed with both UCB¹³⁻¹⁴ and MSCs.¹⁹

Despite efforts, no results are yet available from randomized trials (phase III) still need to be evaluated, evaluating the beneficial effects or harms of these interventions for preventing morbidity and mortality following HIE in newborns.⁹

Beyond the discussion on the cell type, this experience has allowed us to corroborate relevant points when designing and conducting clinical trials.²¹ Firstly, standardizing clinical trial variables will enhance the power of the results and, consequently, improve their interpretation. Our protocol is based on the protocol published by Cotten et al.¹³ regarding the number of doses (up to 4), infusion times (12, 24, 48, and 72 hours), and defined concentration of nucleated cells. However, it differs from that published by Tsuji et al.,¹⁴ which consists of 3 doses within the first 72 hours, with variable concentrations (total cells obtained divided into 3 doses). We also observed differences in the parameters evaluated both during the intervention and follow-up, which made the results not comparable.

Second, context assessment is essential for the development of implementation strategies

and their constant review to achieve objectives. Cotton¹³ emphasized the importance of effective communication within multidisciplinary teams, while Tsuji¹⁴ emphasized the assessment of the context, particularly where and how risky deliveries occur. In our case, we emphasize both, communication among stakeholders and the evaluation of the context and resources, such as the availability of slots for the planned studies.

While further studies are needed to explore whether UCB or any of the cell types have any beneficial effect for patients with HIE, the standardization of clinical trials, effective training and communication among stakeholders, and improvements in implementation strategies will allow us to continue advancing in the search for new therapies.

CONCLUSIONS

Based on the results obtained, we can conclude that collecting, processing, and infusing fresh autologous umbilical cord blood for use in newborns with HIE are feasible and safe under our conditions.

Effective communication among the different actors, continuous training, and assertive assessment of the context and available resources are key factors in defining implementation strategies for protocols.

The standardization of variables in clinical trials of cellular therapies will enhance the interpretation of results, optimizing resource utilization. ■

Acknowledgments

To PrEHI Comunidad (formerly Fundación Delfina Baratelli) for promoting this work and its constant support throughout these years. To Dr. María de los Ángeles Procacci Ríos for her work at the beginning of the protocol. To the Obstetrics, Hemotherapy, Neonatology Intensive Care Unit and Neurology Services of the Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, and the members of the Public Umbilical Cord Blood Bank of the Hospital de Pediatría Garrahan for their participation in the study.







REFERENCES

- Papazian O. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Medicine (B. Aires)*. 2018;78(Suppl 2):36-41.
- Therapeutic Hypothermia Working Group, Committee on Feto-Neonatal Studies (CEFEN). Recommendation for hypothermia treatment in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(Suppl 3):s38-52.
- Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2006;91(2):F127-31.
- Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy-are we there yet? *BMC Pediatr*. 2007;7:30.
- Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(10):951-8.
- Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD003311.
- Procianoy RS, Corso AL, Schoenardie BO, de Oliveira G, Longo MG, Silveira RC. Outcome and Feasibility after 7 Years of Therapeutic Hypothermia in Southern Brazil. *Am J Perinatol*. 2020;37(9):955-61.
- Kukka AJ, Waheddoost S, Brown N, Litorp H, Wrammert J, Kc A. Incidence and outcomes of intrapartum-related neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2022;7(12):e010294.
- Bruschettini M, Romantsik O, Moreira A, Ley D, Thébaud B. Stem cell-based interventions for the prevention of morbidity and mortality following hypoxic-ischaemic encephalopathy in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD013202.
- Sato Y, Tsuji M. Diverse actions of cord blood cell therapy for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Int*. 2021;63(5):497-503.
- Serrenho I, Rosado M, Dinis A, Cardoso CM, Grãos M, Manadas B, Baltazar G. Stem Cell Therapy for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3142.
- Nguyen T, Purcell E, Smith MJ, Penny TR, Paton M, Zhou L, et al. Umbilical Cord Blood-Derived Cell Therapy for Perinatal Brain Injury: A Systematic Review & Meta-Analysis of Preclinical Studies. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4351.
- Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, Grotegut CA, Smith PB, Goldstein RF, et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2014;164(5):973-9.e1.
- Tsuji M, Sawada M, Watabe S, Sano H, Kanai M, Tanaka E, et al. Autologous cord blood cell therapy for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: a pilot study for feasibility and safety. *Sci Rep*. 2020;10(1):4603.
- Kanashiro A, Gamba C, Kuperman S, Roca V. Validation of umbilical cord blood as a new cell therapy product for neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Medicine (B. Aires)*. 2017;76(Suppl 1):496.
- Pardo M, Gómez M, Edwards M. Test de aprendizaje y desarrollo infantil TADI. Santiago, Chile: Universidad de Chile. 2013. [Accessed on: July 11, 2024]. Available at: <https://tadi.cl/>
- Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development®. 3rd ed. (Bayley®-III). [Database record]. Pearson, 2005.
- Scheffer I, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
- Cotten CM, Fisher K, Malcolm W, Gustafson KE, Cheatham L, Marion A, et al. A Pilot Phase I Trial of Allogeneic Umbilical Cord Tissue-Derived Mesenchymal Stromal Cells in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Stem Cells Transl Med*. 2023;12(6):355-64.
- Archambault J, Moreira A, McDaniel D, Winter L, Sun L, Hornsby P. Therapeutic potential of mesenchymal stromal

cells for hypoxic ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *PloS One*. 2017;12(12):e0189895.

21. Ward MR, Abadeh A, Connelly KA. Concise review: rational use of mesenchymal stem cells in the treatment of ischemic heart disease. *Stem Cells Transl Med*. 2018;7(7):543-50.

Prueba de ventilación espontánea en el proceso de liberación de la asistencia ventilatoria mecánica en pediatría: resultados y factores predictores

Pedro Taffarel¹ , Jorge Palmeiro² , Yamila Nociti² , Verónica Lauhé² , Laura Giménez²,
Laura Lambert², Marina Erviti², Juliana Fassola², Lourdes Lisciotto², Soledad López Cotte²,
Mónica Dos Santos², Paula Doi², Claudia Meregalli¹ , Facundo Jorro Barón^{1,3} 

RESUMEN

Introducción. La prueba de ventilación espontánea (PVE) en el proceso de liberación de la asistencia ventilatoria mecánica invasiva (AVMi) pediátrica es una práctica avalada; su positividad se sustenta en parámetros clínicos. Sin embargo, sus resultados están escasamente documentados.

Objetivo. Describir los resultados de la PVE en el proceso de liberación de la AVMi.

Población y métodos. Análisis retrospectivo. Pacientes con ≥ 48 h en AVMi del 1 de marzo de 2022 al 31 de enero de 2024.

Resultados. Se analizaron 493 PVE en 304 pacientes; el 71 % (348) fueron positivas y el 87 % (302) redundó en extubaciones exitosas. Las causas de las PVE negativas fueron mayor trabajo respiratorio (70 %), frecuencia respiratoria (57 %) y frecuencia cardíaca (27 %). En el análisis univariado, la dificultad respiratoria como motivo de ingreso, la presión inspiratoria máxima previo a la PVE y el uso de tubo en T fueron predictores de PVE negativa. En el análisis multivariado, esta asociación persistió para el ingreso por causa respiratoria, la mayor frecuencia respiratoria programada en la AVM y la modalidad tubo en T. Quienes presentaron PVE negativas permanecieron más días en AVMi [9 (7-12) vs. 7 (4-10)] y en UCIP [11 (9-15) vs. 9 (7-12)].

Conclusión. La PVE positiva predijo la extubación exitosa en un alto porcentaje. La dificultad respiratoria al ingreso, la mayor frecuencia respiratoria programada y la mayor proporción de la modalidad tubo en T fueron predictores negativos para la prueba. La PVE negativa se asoció a mayor estadía en AVMi y UCIP.

Palabras clave: unidad de cuidados intensivos pediátrica; ventilación mecánica; extubación traqueal.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10399>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10399.eng>

Cómo citar: Taffarel P, Palmeiro J, Nociti Y, Lauhé V, Giménez L, Lambert L, et al. Prueba de ventilación espontánea en el proceso de liberación de la asistencia ventilatoria mecánica en pediatría: resultados y factores predictores. Arch Argent Pediatr. 2021 ;FCFDE202410399.

¹ Unidad de Terapia Intensiva, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ² Servicio de Kinesiología, Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ³ Departamento de Calidad, Seguridad del Paciente y Gestión Clínica, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Pedro Taffarel: pedrotaffarel@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 13-4-2024

Aceptado: 10-7-2024



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

INTRODUCCIÓN

En pediatría, la liberación de la asistencia ventilatoria mecánica invasiva (AVMi) es un proceso que culmina con el retiro del tubo endotraqueal (TET), y se considera fallido si este es reinsertado dentro de las 48 horas.¹ La AVMi prolongada, al igual que los fracasos de extubación (FE), se asocian a resultados clínicos adversos;^{2,3} de aquí la importancia de optimizar los recursos tendientes a minimizar ambas eventualidades, identificando correctamente los pacientes candidatos a ser extubados.

La guía de liberación de la AVMi recomienda la realización de una prueba de ventilación espontánea (PVE) como parte de la preparación para la extubación.⁴ Dicha PVE debe estar precedida de un conjunto de elementos que determinan la elegibilidad del candidato y constituyen la prueba de preparación.¹

Las PVE se segmentan en aquellas sin soporte alguno (TT: tubo en T) y aquellas con soporte parcial [presión soporte (PS) o presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)] o total (PS + CPAP). No existe ninguna modalidad de PVE que garantice el éxito de la extubación; las pruebas soportadas, al ser menos exigentes, podrían albergar la posibilidad de falsos positivos.^{5,6} La guía vigente recomienda utilizar soporte total o parcial en niños sin riesgo de fracaso de extubación, mientras que reserva el uso de CPAP sin PS a pacientes con riesgo.⁴ Los distintos relevamientos de la práctica habitual reportan preferencia de las PVE con soporte total, con una tasa de uso entre el 60 % y el 80 %.^{7,8}

El propósito de este estudio fue describir la PVE en el proceso de liberación de la AVMi en nuestro ámbito, evaluar su resultado y determinar la existencia de factores predictores de PVE negativas y su impacto.

OBJETIVOS

Principal

Analizar el resultado de las PVE y su impacto en el proceso de liberación de la AVMi en la UCIP del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE).

Secundarios

Describir y comparar los datos demográficos y características clínicas de los pacientes con PVE positiva versus negativa; y las variables relacionadas con la PVE a fin de determinar predictores de negatividad.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño y población

Análisis retrospectivo secundario de la base de datos del estudio: "Implementación de un protocolo de liberación de la ventilación mecánica invasiva en una unidad de terapia intensiva pediátrica de Argentina",⁹ efectuado en la UCIP del HGNPE. La UCIP es polivalente, nivel 1, con 22 camas, que reciben pacientes desde el mes de vida hasta los 18 años con distintas patologías, excepto cuidados posquirúrgicos cardiovasculares y postrasplante.

Ingresaron de forma consecutiva todos los pacientes que requirieron AVM durante más de 48 horas en el período comprendido entre el 1 de marzo de 2022 y el 31 de enero de 2024. Se excluyeron los pacientes fallecidos, quienes requirieron derivación a otra institución y aquellos con traqueostomía.

Se analizaron las características demográficas de los pacientes (edad, peso, causa de ingreso, presencia de comorbilidades e índice de mortalidad preestablecida [PIM III: *Paediatric Index of Mortality 3*])¹⁰ y las variables relacionadas con la PVE (tipo, duración y estado ventilatorio previo, gasometría y parámetros de AVM).

En nuestra UCIP, la PVE se encuentra protocolizada desde enero de 2022, empleándose soporte total (CPAP y PS de 5 cmH₂O, respectivamente) en los pacientes de riesgo (*Figura 1*), en quienes la extubación es a ventilación no invasiva (VNI) preventiva, y en TT para el resto de los casos. La duración de la PVE es de 30 a 120 minutos (según criterio del equipo tratante).

Se definió PVE negativa si: saturación de O₂ <92 % c/fracción inspirada de O₂ >50 %; volumen corriente espirado <5 ml/kg; frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca mayor al 30 % y al 20 % de la basal respectivamente, aumento del trabajo respiratorio (uso de músculos accesorios: retracciones costales, esternales y/o supraclaviculares) y/o agitación, diaforesis, ansiedad.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como valores absolutos o porcentajes, mientras que las variables continuas se expresaron como medidas de posición y dispersión en función de sus distribuciones paramétricas o no paramétricas. Para el análisis de distribución, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk, histogramas de frecuencia, métricas de curtosis y asimetría.

Al comparar grupos, se realizó análisis bivariado, utilizando la prueba de Pearson de chi-cuadrado para variables discretas y la prueba de la *t* de Student o Wilcoxon *rank-sum* (Mann-Whitney) para variables cuantitativas (según se cumplieran criterios de normalidad).

Se realizó una regresión logística, donde la variable dependiente fue la presencia de una PVE negativa en cualquier momento de la internación y las variables independientes fueron las variables demográficas y de resultados de los pacientes. En una segunda regresión logística de los eventos de PVE, se consideró como variable dependiente la PVE negativa y las variables independientes fueron las relacionadas con el estado ventilatorio previo a la prueba y las relacionadas con las características de la PVE.

Se estableció una significancia estadística con valores de $p < 0,05$. El análisis de datos se realizó utilizando STATA 13.0 para Mac (StataCorp LLC).

Aspectos bioéticos

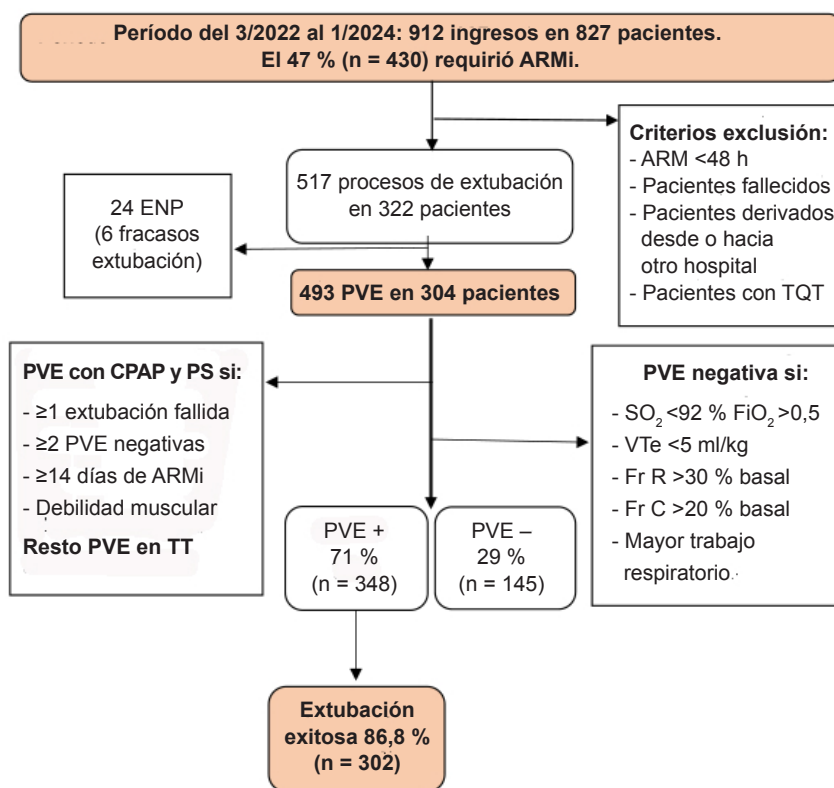
Se solicitó la excepción del consentimiento informado para la realización del estudio, ya que el protocolo de desvinculación de la AVM se constituyó en un estándar de cuidado. Se anonimizó la información registrada de los pacientes.

El presente trabajo es un análisis secundario de los datos del proyecto aprobado por el Comité de Ética y por el Departamento de Docencia e Investigación del HGNPE e inscripto en el Registro de Proyectos de Investigación de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (n.º 7026).

RESULTADOS

En el período se registraron 912 ingresos de 827 pacientes; el 47 % (430) requirió AVMi. Cumplieron los criterios de inclusión 322 pacientes (*Figura 1*). La mediana de edad de los pacientes al ingreso fue de 9 meses (3-

FIGURA 1. Flujo de pacientes



n: número; ARMi: asistencia respiratoria mecánica invasiva; h: horas; ENP: extubaciones no planeadas; PVE: prueba de ventilación espontánea; CPAP: presión continua en vía aérea; PS: presión soporte; TT: tubo en T; TQT: traqueotomía; SO₂: saturación arterial de O₂; FiO₂: fracción inspirada de O₂; VTe: volumen corriente espirado; Fr R: frecuencia respiratoria; Fr C: frecuencia cardíaca.

31), con un PIM 3 de 0,89 (0,52-4,45). El 24 % presentó comorbilidades (n = 78); la dificultad respiratoria fue la causa principal de ingreso (85 %, n = 274).

De los 517 procesos de extubación analizados, 493 estuvieron precedidos de una PVE, 24 pacientes tuvieron extubación no planificada (ENP), con 6 FE. El 71 % de las PVE fueron positivas (n = 348) y el 87 % (n = 302) resultó en una extubación exitosa. La modalidad TT fue la más utilizada (80,5 %, n = 397). Las causas de PVE negativas (n = 145) fueron el mayor trabajo respiratorio (70 %, n = 102), el aumento de la frecuencia respiratoria y cardíaca (57 % y 27 % respectivamente, n = 83 y 39), el sensorio deprimido (12 %, n = 17) y la desaturación de O₂ (4 %, n = 6).

En el análisis univariado, la dificultad respiratoria al ingreso, la presión inspiratoria máxima (PIM) previa a la PVE y la mayor proporción de utilización de PVE en TT fueron predictores de prueba negativa (*Tablas 1 y 2*). En el análisis multivariado de las características de los pacientes (*Tabla 3*) y de las variables relacionadas con la PVE (*Tabla 4*), dicha asociación persistió para la dificultad respiratoria como motivo de ingreso, la mayor frecuencia respiratoria en AVM previa a la prueba y la modalidad de la PVE en TT.

Los pacientes que en el proceso de liberación

tuvieron PVE negativas presentaron más estancia en AVMi y en UCIP (*Tabla 1*).

Finalmente, la tasa de FE del período incluidas las ENP fue del 14 % (52/372).

DISCUSIÓN

La PVE es un elemento clave en el proceso de liberación de la AVMi, aunque sus resultados han sido escasamente reportados en el ámbito pediátrico. Con este fin realizamos el presente estudio, documentando que, en nuestra práctica, la PVE positiva redundó en un alto porcentaje de extubaciones exitosas.

Existe discrepancia en el modo de realizar la PVE. La opción soportada pretende aumentar la sensibilidad en busca de mayores oportunidades de extubación, y conlleva riesgo de fracaso. Esta práctica encuentra sustento en las guías de liberación pediátrica y respaldo en los estudios epidemiológicos. Un relevamiento sobre 555 intensivistas pediátricos (380 UCIP) reportó que la PVE con soporte total fue el abordaje más frecuente (80 %), y la mitad de los encuestados configuraban la PS en relación con el tamaño del TET.^{7,11} A nivel nacional, una encuesta sobre 80 UCIP objetivó el uso de soporte total en un 58 %.⁸

En nuestra Unidad, el proceso de liberación se encuentra protocolizado, siendo la PVE de preferencia el TT, mientras que la modalidad con

TABLA 1. Comparación de pacientes con pruebas de ventilación espontánea negativas en el proceso de extubación versus pacientes sin pruebas de ventilación espontánea negativas

Variables	Pacientes sin PVE negativas en el proceso (n = 201)	Pacientes con PVE negativa en el proceso (n = 103)	p
Características demográficas			
Edad (meses)	10 (3-36)	8 (3-24)	0,303 *
Peso (kg)	8,25 (6-14)	8 (5-14)	0,409 *
Sexo masculino	60 % (120)	58 % (60)	0,790 #
PIM III	0,91 (0,51-3,66)	0,88 (0,55-3,17)	0,519 *
Motivo ingreso respiratorio	81 % (163)	92 % (95)	0,008 #
Comorbilidades	26 % (52)	21 % (22)	0,411 #
Fracaso de extubación previo	13,2 % (26)	19,4 % (20)	0,150#
Resultados			
Días de AVM totales	7 (4-10)	9 (7-12)	<0,0001*
Días UCIP	9 (7-12)	11 (9-15)	<0,0001*

N y %; mediana (rango intercuartílico).

* Prueba de Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney).

Prueba de Pearson chi-cuadrado.

PVE: prueba de ventilación espontánea; PIM III: Paediatric Index of Mortality 3; AVM: asistencia ventilatoria mecánica invasiva; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátrica.

TABLA 2. Comparación de pruebas de ventilación espontánea positivas y negativas

Variables		PVE positivas (n = 348)	PVE negativas (n = 145)	p
Condiciones previas a PVE				
AVM	Modo PC	76 % (265)	79 % (115)	0,504 #
	PIM	19,2 (3,6)	20,2 (3,3)	0,002 **
	PEEP	5,4 (0,6)	5,3 (0,6)	0,713**
	Fr R	21 (4)	22 (4)	0,061 **
	FiO ₂	0,37 (0,09)	0,38 (0,09)	0,297 **
	Vte/kg	7,8 (1,6)	7,6 (1,9)	0,377 **
EAB	pH	7,45 (0,06)	7,45 (0,05)	0,935 **
	PCO ₂	42 (8)	42 (8)	0,864 **
	PO ₂	107 (34)	100 (33)	0,158 **
	HCO ₃	29,2 (6,5)	29,2 (5,9)	0,797 **
	PaFi	309 (129)	279 (120)	0,078 **
Prueba de ventilación espontánea				
Días de AVMi hasta la PVE		7 (5-10)	7 (5-10)	0,515 *
PVE en TT		77 % (268/348)	89 % (127/145)	0,0001#
PVE con PS		23 % (80/348)	11 % (16/145)	0,005 #
Duración PVE (min)		50 (30-60)	30 (30-50)	<0,0001 *

N y %; medias (desviación estándar).

Prueba de Pearson chi-cuadrado.

* Prueba de Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney).

** Prueba de la t de Student.

AVMi: asistencia ventilatoria mecánica invasiva; PC: presión control; PIM: presión inspiratoria máxima; PEEP: presión positiva de fin de espiración; Fr R: frecuencia respiratoria; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; Vte: volumen corriente espirado; EAB: estado ácido base; PCO₂: presión parcial de CO₂; PO₂: presión parcial de O₂; HCO₃: bicarbonato; PaFi: relación PO₂/FIO₂; PVE: prueba de ventilación espontánea; TT: pieza en T; PS: presión soporte.

TABLA 3. Análisis multivariado de características de los pacientes como factores de riesgo para presentar al menos una prueba de ventilación espontánea negativa

Variables	OR	IC95%	p
PIM III	1,01	0,98-1,04	0,37
Motivo de ingreso respiratorio	2,78	1,09-7,11	0,033
Comorbilidades	0,98	0,36-1,32	0,26
Peso (kg)	0,99	0,97-1,01	0,82
Fracasos de extubaciones previos	1,3	0,67-2,5	0,42

PIM III: Paediatric Index of Mortality 3; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

TABLA 4. Análisis multivariado de las condiciones previas a la prueba de ventilación espontánea y de las características relacionadas con la prueba de ventilación espontánea como factores de riesgo de presentar prueba negativa

Variables	OR	IC95%	p
Modo de AVMi en PC	1,5	0,77-3,21	0,20
PIM	1,07	0,98-1,16	0,11
Frecuencia respiratoria en AVM	1,10	1,02-1,20	0,013
PaFi	0,99	0,99-1,00	0,85
PVE en tubo en T	3,11	1,02-9,48	0,045
Duración de la PVE	0,96	0,94-0,97	<0,0001

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95 %; AVMi: asistencia ventilatoria mecánica invasiva; PC: presión control; PIM: presión inspiratoria máxima; PaFi: relación PO₂/FIO₂; PVE: prueba de ventilación espontánea.

soporte total se reserva para aquellos pacientes con riesgo de fracaso de extubación. No está claro si las PVE deberían incluir PS. El TET evita la resistencia natural de las vías respiratorias superiores, por otro lado, la resistencia es en función del flujo, por lo que, cuando este se mantiene dentro de los límites relacionados con la edad y el tamaño del TET, el aumento de la resistencia de las vías respiratorias artificiales es mínimo.^{12,13} Bajo estas premisas se sustenta nuestra elección de TT como primera elección.

Khemani determinó el esfuerzo respiratorio mediante manometría esofágica en cuatro escenarios sobre 409 pacientes: PS 10 sobre 5 cmH₂O, CPAP 5 cmH₂O y respiración espontánea 5 y 60 minutos posextubación, informando que la PS y el CPAP subestimaron el esfuerzo posextubación en un 126-147 % y un 17-25 % respectivamente, para todos los subgrupos de TET.⁵

En nuestro estudio, la PVE en TT se utilizó en mayor proporción en el grupo con PVE negativa. Existen pocos estudios en pediatría que evalúan resultados de la PVE en general y una PVE sobre otra. Chávez y col. analizaron una PVE utilizando un sistema de pieza en T/CPAP; el 92 % (59 de 64 pacientes) fueron extubados con éxito después de una PVE positiva, siendo la especificidad de la PVE del 37 % con un VP negativo del 50 %.¹⁴ Farias y col. no observaron diferencias en la tasa de reintubación (15,1 % vs. 12,7 %) en 257 niños con AVMI \geq 48 h asignados al azar a una PVE con PS vs. TT.¹⁵ Vishway col. compararon la PVE durante 2 horas con PS + CPAP (n = 121) vs. CPAP (n = 123), siendo exitosa la liberación de la AVMI después de la primera PVE en el 80,2 % del grupo PS y en el 75,6 % del grupo CPAP.¹⁶

Un reciente metaanálisis contrastó el rendimiento de la PS sobre el TT en 14 estudios y 4459 pacientes adultos y pediátricos, informando que los pacientes no tenían más probabilidades de aprobar una PVE en PS en comparación con TT; al excluir uno de estos estudios con resultados discordantes, dicha probabilidad fue un 9 % mayor para la PVE en PS, que se asoció a un mayor éxito de extubación (7 %), siendo el número necesario que tratar de 18.¹⁷

Los días de AVMI hasta la realización de la PVE en nuestra serie fueron 7; los días totales de AVMI fueron 8. Según la clasificación WIND, los procesos de destete se clasifican en cuatro grupos según la duración del destete después del primer intento de separación: sin

separación, destete corto (<24 h), destete difícil (24 h-7 días) y destete prolongado (>7 días).¹⁸ Esta segmentación, aplicada al ámbito pediátrico, se asocia a mayor mortalidad para los grupos sin separación y destete prolongado.¹⁹ Nuestra serie se ubica en un proceso de destete difícil.

Con relación a la duración de la PVE, en nuestro estudio fue de 45 minutos; fue menor en las PVE negativas. Las recomendaciones sugieren una extensión entre 30 y 120 minutos.⁴ Knox y col. analizaron 100 pacientes pediátricos y 305 PVE, de las cuales el 42 % fueron exitosas, el 32 % fracasaron en 30 minutos y el 25 % fracasaron entre 30 y 120 minutos. De los pacientes que aprobaron la PVE a los 30 minutos, el 40 % fracasó a los 120 minutos, argumentando que una PVE de 30 minutos podría no ser confiable.²⁰ Loberger compara la PVE durante 1 h versus 2 h en 305 y 218 pacientes, respectivamente; no reporta diferencias en la tasa de FE ni en la necesidad de VNI de rescate. Es mayor la tasa de aprobación en la prueba de 1 h (71 % vs. 51 %).²¹

En el presente trabajo, el 29 % de las PVE fueron negativas. Las principales causas fueron el aumento del trabajo respiratorio, la taquipnea y la taquicardia; y sus predictores, la dificultad respiratoria al ingreso, la mayor frecuencia respiratoria programada previa a la PVE y su modalidad en TT. El estudio de Knox objetivó, en los pacientes con PVE negativas, menor edad y peso, más horas de AVMI y mayor PIM previo a la PVE; los desencadenantes clínicos de fracaso de la PVE fueron el aumento de la frecuencia respiratoria (77 %), las retracciones moderadas o graves (60 %) y el aumento de la CO₂ al final de la espiración (16 %).²⁰ Miller documentó los factores condicionantes de las PVE sobre 720 eventos en 320 pacientes con cardiopatía congénita; 528 PVE fueron positivas y el 58 % (n = 306) resultaron en extubación con el 9,4 % de fracaso. Hubo diferencias significativas en la tasa de aprobación de la PVE para el modo de ventilador, la PIM, la presión de conducción, la presión media de las vías respiratorias y la relación entre el espacio muerto y el volumen corriente.²² En el estudio de Loberger, las 3 principales causas de PVE negativa fueron un volumen corriente \leq 5 ml/kg (23,6 %), aumento de la frecuencia respiratoria >30 % (21 %) y saturación de oxígeno <92 %.²¹

Un metaanálisis analizó las distintas pruebas e índices predictores de extubación sobre 41 publicaciones y 8111 pacientes pediátricos, el índice CROP (que contempla distensibilidad

dinámica, frecuencia respiratoria, índice de oxigenación y presión inspiratoria máxima) obtuvo la mayor sensibilidad y la PVE la mayor especificidad, argumentando que la baja sensibilidad de la PVE podría deberse a que en la mayoría de los estudios se realizaron PVE soportadas.²³

Todo lo antes expuesto pretende enfatizar que no existe la PVE ni indicadores que garanticen el éxito de la extubación, pero la estandarización de la PVE, su estratificación según factores de riesgo y la conducción de esta por parte de un terapeuta respiratorio se imponen como buena práctica; así lo manifiesta una reciente publicación que analizó la implementación de las distintas recomendaciones.²⁴

En el presente trabajo, la tasa de FE fue del 14 %, y se ubicó en el rango superior de lo tradicionalmente comunicado (3 % al 22 %).²⁵ Una posible explicación es que nuestro trabajo, al seleccionar pacientes con más de 48 h de ARMI, segmentó la cohorte a un proceso de liberación más complejo; por otro lado, la cohorte estaba constituida principalmente por pacientes con compromiso respiratorio como causa de ingreso.

La principal limitación del presente trabajo es que se realizó en un solo centro, por lo que la población estudiada puede tener características propias que imposibilitan extrapolar los resultados. Su diseño surge de un análisis secundario de un estudio antes y después, lo que imposibilita establecer causalidad. Si bien el estudio evalúa el resultado de la PVE, no permite calcular parámetros de validez operativa, pues ello implicaría someter a extubación a individuos con prueba negativa. Su fortaleza radica en la abultada casuística y en explorar una variable escasamente documentada, permitiendo realizar un diagnóstico de situación sobre los resultados de la PVE en nuestra práctica habitual.

CONCLUSIÓN

La PVE positiva se asoció a extubación exitosa en una alta proporción. La dificultad respiratoria como causa de ingreso, la frecuencia respiratoria programada previa a la PVE y la mayor proporción de la modalidad TT fueron predictores negativos para la prueba. Las PVE negativas en el proceso de liberación se asocian a mayor estadía en AVMI y en UCIP. ■







REFERENCIAS

1. Abu-Sultaneh S, Iyer NP, Fernández A, Gaies M, González-Dambrasuskas S, Hotz JC, et al. Operational definitions related to pediatric ventilator liberation. *Chest*. 2023;163(5):1130-43.

2. Watson RS, Beers SR, Asaro LA, Burnset C, Koh MJ, Perry MA, et al. Association of acute respiratory failure in early childhood with long-term neurocognitive outcomes. *JAMA*. 2022;327(9):836-45.
3. Khemani RG, Sekayan T, Hotz J, Flink RC, Rafferty GF, Iyer N, et al. Risk Factors for Pediatric Extubation Failure: The Importance of Respiratory Muscle Strength. *Crit Care Med*. 2017;45(8):e798-805.
4. Abu-Sultaneh S, Iyer NP, Fernández A, Gaies M, González-Dambrasuskas S, Hotz JC, et al. Executive Summary: International Clinical Practice Guidelines for Pediatric Ventilator Liberation, A Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network Document. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(1):17-28.
5. Khemani RG, Hotz J, Morzov R, Flink RC, Kamerkar A, LaFortune M, et al. Pediatric extubation readiness tests should not use pressure support. *Intensive Care Med*. 2016;42(8):1214-22.
6. Tobin MJ. Extubation and the myth of "minimal ventilator settings". *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(4):349-50.
7. Loberger JM, Campbell CM, Colleti JJr, Borasino S, Abu-Sultaneh S, Khemani RG. Pediatric ventilation liberation: a survey of international practice among 555 pediatric intensivists. *Crit Care Explor*. 2022;4(9):e0756.
8. Palmeiro J, Nociti Y, Lahlé V, Taffarel P. Práctica habitual del kinesiólogo en unidades de cuidados intensivos pediátricos y rol en el proceso de desvinculación de la ventilación mecánica invasiva. Encuesta y actualización. *Rev Arg Ter Int*. 2022;39:e839.
9. Taffarel P, Palmeiro J, Giménez L, Lambert L, et al. Impacto de la implementación de un protocolo de liberación de la ventilación mecánica en una unidad de terapia intensiva pediátrica de argentina. [Trabajo Libre N° 8866, presentación oral]. 10° Congreso Argentino de Emergencias y Cuidados Críticos en Pediatría. 24-28 de abril de 2023. C.A.B.A., Argentina.
10. Arias López M, Boada N, Fernández A, Fernández AL, Ratto ME, Siaba Serrate A, et al. Performance of the Pediatric Index of Mortality 3 Score in PICUs in Argentina: A Prospective, National Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(12):e653-61.
11. Loberger JM, Campbell CM, Colleti JJr, Borasino S, Abu-Sutaneh S, Khemani RG. Ventilation liberation practices among 380 international PICUs. *Crit Care Explor*. 2022;4(6):e0710.
12. van Dijk J, Blokpoel RGT, Abu-Sultaneh S, Newth CJL, Khemani RG, Kneyber MC. Clinical Challenges in Pediatric Ventilation Liberation: A Meta-Narrative Review. *Pediatr Crit Care Med*. 2022;23(12):999-1008.
13. Poletto E, Cavagnero F, Pettenazzo M, Visentin D, Zanatta L, Zoppelletto F, et al. Ventilation weaning and extubation readiness in children in pediatric intensive care unit: a review. *Front Pediatr*. 2022;10:867739.
14. Chavez A, dela Cruz R, Zaritsky A. Spontaneous breathing trial predicts successful extubation in infants and children. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7(4):324-8.
15. Farias J, Retta A, Alía I, Olazarri F, Esteban A, Golubicki A, et al. A comparison of two methods to perform a breathing trial before extubation in pediatric intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2001;27(10):1649-54.
16. Vishwa CR, Nallasamy K, Angurana SK, Bansal A, Jayashree M. Pressure support versus continuous positive airway pressure for predicting successful liberation from invasive ventilation in children: an open label, randomized non-inferiority trial. *Lancet Reg Health Southeast Asia*. 2023;14:100219.
17. Burns KE, Khan J, Phoophiboon V, Trivedi V, Gomes-

- Builes JC, Giammarioli B, et al. Spontaneous Breathing Trial Techniques for Extubating Adults and Children Who Are Critically Ill: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(2):e2356794.
18. Béduneau G, Pham T, Schortgen F, Piquilloud L, Zogheib E, Jonas M, et al. Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):772-83.
 19. Choi AY, Kim M, Park E, Son MH, Ryu JA, Cho J. Outcomes of mechanical ventilation according to WIND classification in pediatric patients. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):72.
 20. Knox KE, Hotz JC, Newth CJL, Khoo MCK, Khemani RG. A 30-minute spontaneous breathing trial misses many children who go on to fail a 120-minute spontaneous breathing trial. *Chest*. 2023;163(1):115-27.
 21. Loberger JM, Watson CR, Clingan EM, Petrusnek SD, Aban IB, Prabhakaran P. Pediatric Ventilator Liberation: One-Hour Versus Two-Hour Spontaneous Breathing Trials in a Single Center. *Respir Care*. 2023;68(5):649-57.
 22. Miller AG, Brown J, Marshburn O, Mattin D, Muddiman J, Kumar KR, et al. Factors Associated with Successful Extubation Readiness Testing in Children with Congenital Heart Disease. *Respir Care*. 2024;69(4):407-14.
 23. Ng P, Tan HL, Ma YJ, Sultana R, Long V, Wong J, et al. Tests and Indices Predicting Extubation Failure in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pulm Ther*. 2023;9(1):25-47.
 24. Loberger JM, Steffen K, Khemani RG, Nishisaki A, Abu-Sultaneh S. Implementing the Pediatric Ventilator Liberation Guidelines Using the Most Current Evidence. *Respir Care*. 2024;69(7):869-80.
 25. Kurachek SC, Newth CJ, Quasney MW, Rice T, Sachdeva RC, Patel NR, et al. Extubation failure in pediatric intensive care: A multiple-center study of risk factors and outcomes. *Crit Care Med*. 2003;31(11):2657-64.

Spontaneous breathing trial in the weaning process from mechanical ventilation in pediatrics: outcome and predictive factors

Pedro Taffarel¹ , Jorge Palmeiro² , Yamila Nociti² , Verónica Laulhé² , Laura Giménez²,
Laura Lambert², Marina Erviti², Juliana Fassola², Lourdes Lisciotto², Soledad López Cotte²,
Mónica Dos Santos², Paula Doi², Claudia Meregalli¹ , Facundo Jorro Barón^{1,3} 

ABSTRACT

Introduction. spontaneous breathing trial (SBT) in weaning from pediatric invasive mechanical ventilation (IMV) is an endorsed practice, its positivity is based on clinical parameters; however, its results could be better documented.

Objective. To describe the results of the SBT in the IMV weaning process.

Population and methods. Retrospective analysis. Patients with ≥ 48 h in IMV from March 1, 2022 to January 31, 2024.

Results. A total of 493 SBT were analyzed in 304 patients; 71% (348) were positive, and 87% (302) resulted in successful extubations. The causes of negative SBT were increased work of breathing (70%), respiratory rate (57%), and heart rate (27%). In univariate analysis, respiratory distress as the reason for admission, peak inspiratory pressure before SBT and T-tube use, were predictors of negative SBT. In multivariate analysis, this association persisted for admission for respiratory cause, the higher programmed respiratory rate in IMV, as the T-tube modality. Those with negative SBT stayed more days in IMV (9 [7-12] vs. 7 [4-10]) and in PICU (11 [9-15] vs. 9 [7-12]).

Conclusion. Positive SBT predicted successful extubation in a high percentage of cases. Respiratory distress on admission, higher programmed respiratory rate, and a higher proportion of T-tube mode were negative predictors of the test. Negative SBT was associated with more extended stays in IMV and PICU.

Keywords: *pediatric intensive care unit; mechanical ventilation; tracheal extubation.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10399.eng>

To cite: Taffarel P, Palmeiro J, Nociti Y, Laulhé V, Giménez L, Lambert L, et al. Spontaneous breathing trial in the weaning process from mechanical ventilation in pediatrics: outcome and predictive factors. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410399.

¹ Intensive Care Unit, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina; ² Kinesiology Service, Pediatric Intensive Care Unit, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina; ³ Department of Quality, Patient Safety and Clinical Management, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Pedro Taffarel: pedrotaffarel@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 4-13-2024

Accepted: 7-10-2024



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 pediatrics, weaning from invasive mechanical ventilation (IMV) is a process that culminates with removing the endotracheal tube (ETT) and is considered a failure if it is reinserted within 48 hours.¹ Prolonged IMV and extubation failures (EF) are associated with adverse clinical outcomes;^{2,3} hence the importance of optimizing resources to minimize eventualities and correctly identify patients who are candidates for extubation.

The IMV weaning guide recommends the performance of a spontaneous breathing trial (SBT) as part of the preparation for extubation.⁴ This SBT must be preceded by elements that determine the candidate's eligibility and constitute the preparation test.¹

SBT is segmented into those without any support (TT: T-tube) and those with partial support [pressure support (PS) or continuous positive airway pressure (CPAP)] or total support (PS + CPAP). No SBT modality guarantees extubation success; supported trials, being less demanding, could harbor the possibility of false positives.^{5,6} The current guidelines recommend using total or partial support in children without risk of extubation failure while reserving CPAP without PS for at-risk patients.⁴ The different surveys of routine practice report a preference for SBT with total support, with a use rate between 60% and 80%.^{7,8}

The purpose of this study was to describe the SBT in the IMV weaning process in our setting, evaluate its outcome and determine the existence of predictors of negative SBT and their impact.

OBJECTIVES

General

To analyze the outcome of SBT and its impact on the on the IMV release process in the PICU of the Hospital of the Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE).

Specific

To describe and compare demographic data and clinical characteristics of patients with positive versus negative SBT; and variables related to SBT, in order to determine predictors of negativity.

POPULATION AND METHODS

Design and population

Secondary retrospective database analysis of the study Implementation of a mechanical ventilation weaning protocol in a pediatric

intensive care unit in Argentina,⁹ carried out in the PICU of the HGNPE. The PICU is polyvalent, level 1, with 22 beds, receiving patients from 1 month to 18 years of age with different pathologies, except for cardiovascular and post-transplant post-surgical care.

All patients who required IMV for more than 48 hours between March 1, 2022, and January 31, 2024 were admitted consecutively. Deceased patients, those who required referral to another institution, and those with tracheostomy were excluded.

The demographic characteristics of the patients (age, weight, cause of admission, presence of comorbidities, and pre-established mortality index [PIM III: Paediatric Index of Mortality 3])¹⁰ and variables related to SBT (type, duration, previous ventilatory status, arterial blood gases, and IMV parameters) were analyzed.

In our PICU, SBT has been protocolized since January 2022, using total support (CPAP and PS of 5 cmH₂O, respectively) in patients at risk (*Figure 1*), in whom preventive noninvasive ventilation (NIV) is used after extubation and, in the other cases, a TT is used. The SBT duration is 30 to 120 minutes (according to the treating team's criteria).

SBT was defined as negative if: O₂ saturation <92% with fraction of inspired O₂ >50%; exhaled tidal volume <5 ml/kg; respiratory rate and heart rate greater than 30% and 20% of baseline, respectively; increased work of breathing (use of accessory muscles: costal, sternal and/or supraclavicular and/or supraclavicular retractions) and/or agitation, diaphoresis, and anxiety.

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as absolute values or percentages, while continuous variables were expressed as measures of position and dispersion according to their parametric or nonparametric distributions. The Shapiro-Wilk test, frequency histograms, kurtosis and skewness metrics were used for distribution analysis.

When comparing groups, bivariate analysis was performed using Pearson's chi-square test for discrete variables and Student's t-test or Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) for quantitative variables (depending on whether normality criteria were met).

A logistic regression was performed, where the dependent variable was the presence of negative SBT at any time during hospitalization, and the

independent variables were patient demographics and outcome variables. In a second logistic regression of SBT events, negative SBT was considered the dependent variable, and the independent variables were those related to pre-trial ventilatory status and those related to SBT characteristics.

Statistical significance was established at p values <0.05 . Data analysis was performed using STATA 13.0 for Mac (StataCorp LLC).

Bioethical aspects

The exception of informed consent for the study was requested since the IMV disengagement protocol was a standard of care. The recorded patient information was anonymized.

The present work is a secondary analysis of the data from the project approved by the Ethics Committee and the Department of Teaching and Research of the HGNPE and registered in the

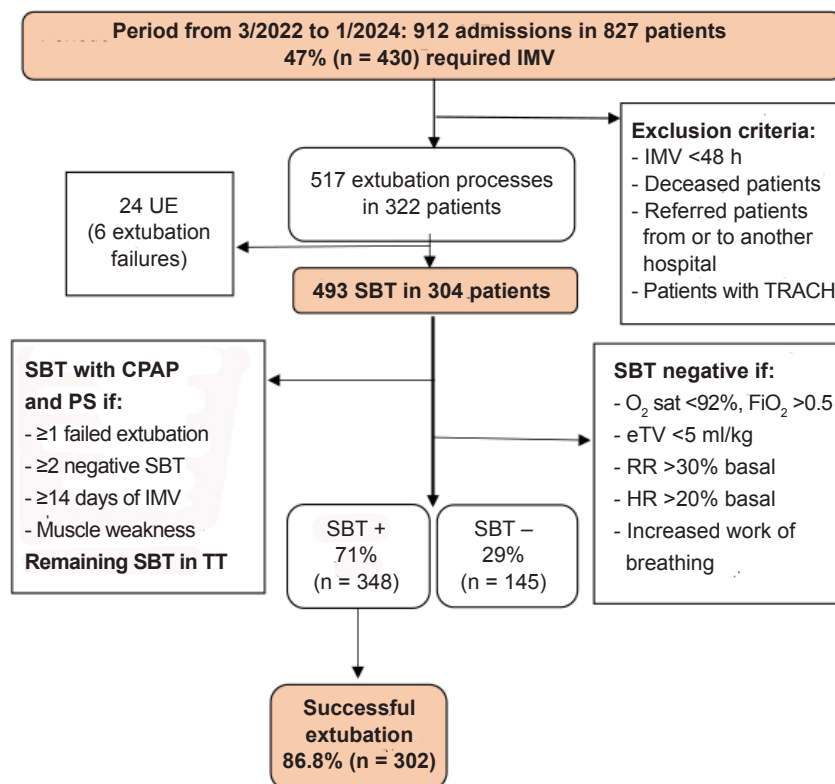
Registry of Research Projects of the Autonomous City of Buenos Aires (N.° 7026).

RESULTS

A sum of 912 admissions of 827 patients were recorded; 47% (430) required IMV. Inclusion criteria were met in 322 patients (Figure 1). The median age of the patients at admission was nine months (3-31 months), with a PIM 3 of 0.89 (0.52-4.45). Twenty-four percent had comorbidities ($n = 78$); respiratory distress was the leading cause of admission (85%, $n = 274$).

Of the 517 extubation processes analyzed, an SBT preceded 493; 24 patients had unplanned extubation (UE), with 6 EFs. Seventy-one percent of SBT were positive ($n = 348$), and 87% ($n = 302$) resulted in successful extubation. The TT modality was the most used (80.5%, $n = 397$). The causes of negative SBT ($n = 145$) were increased work of breathing (70%, $n = 102$), increased respiratory and heart rate (57% and 27% respectively, $n = 83$

FIGURE 1. Patient flow chart



n: number; IMV: invasive mechanical ventilation; h: hours; UE: unplanned extubations; SBT: spontaneous breathing trial; CPAP: continuous positive airway pressure; PS: pressure support; TT: T-tube; TRACH: tracheostomy; O₂ sat: arterial O₂ saturation; FiO₂: fraction of inspired oxygen; eTV: exhaled tidal volume; RR: respiratory rate; HR: heart rate.

and 39), depressed sensorium (12%, n = 17) and O₂ desaturation (4%, n = 6).

In the univariate analysis, respiratory distress on admission, maximum inspiratory pressure (MIP) prior to SBT, and the higher proportion of SBT using a TT were predictors of negative trials (Tables 1 and 2). In the multivariate analysis of patient characteristics (Table 3) and SBT-related variables (Table 4), this association persisted for respiratory distress as a reason for admission, higher pre-trial IMV respiratory rate, and TT SBT modality.

Patients who presented negative SBT during the weaning process had a longer stay in IMV and in the PICU (Table 1).

Finally, the EF rate for the period, included UEs, was 14% (52/372).

DISCUSSION

SBT is a critical element of the IMV weaning process, although its results have been scarcely reported in the pediatric setting. With this objective, we conducted the present study and documented that, in our practice, positive SBT resulted in a high percentage of successful extubations.

There is a discrepancy in the way in which SBT is done. The supported options aims to increase sensivity in search of more chances of successfull extubation, but carries a risk of

failure. The pediatric weaning guidelines and epidemiological studies support this practice. A survey of 555 pediatric intensivists (380 PICUs) reported that SBT with total support was the most frequent approach (80%), and half of the respondents configured PS about the size of the TET.^{7,11} Nationwide, a survey in 80 PICUs reported the use of total support at 58%.⁸

In our PICU, the weaning process is protocolized, with the TT as the SBT preferred, while the modality with total support is reserved for those patients at risk of extubation failure. It is still being determined whether SBT should include PS; EET avoids natural upper airway resistance. On the other hand, resistance is a flow function, so when the flow is kept within limits related to the age and size of the EET, the increase in artificial airway resistance is minimal.^{12,13} Under these premises, our choice of TT as the first choice is supported.

Khemani determined respiratory effort by esophageal manometry in four scenarios on 409 patients: PS 10 over 5 cmH₂O, CPAP 5 cmH₂O and spontaneous breathing 5 and 60 minutes post-extubation and reported that PS and CPAP underestimated the post-extubation effort in 126-147% and 17-25%, respectively, for all ETT subgroups.⁵

In our study, SBT in TT was used in a higher proportion in the SBT-negative group.

TABLE 1. Comparison of patients with negative spontaneous breathing trial in the extubation process versus patients without negative spontaneous trial

Variables	Patients with no negative SBT in the process (n = 201)	Patients with negative SBT in the process (n = 103)	p
Demographic characteristics			
Age (months)	10 (3-36)	8 (3-24)	0.303*
Weight (kg)	8.25 (6-14)	8 (5-14)	0.409*
Male	60% (120)	58% (60)	0.790#
PIM III	0.91 (0.51-3.66)	0.88 (0.55-3.17)	0.519*
Reason for respiratory admission	81% (163)	92% (95)	0.008#
Comorbidities	26% (52)	21% (22)	0.411#
Failure of previous extubation	13.2% (26)	19.4% (20)	0.150#
Results			
Days in IMV (total)	7 (4-10)	9 (7-12)	<0.0001*
Days in PICU	9 (7-12)	11 (9-15)	<0.0001*

Percentage (number); median (interquartile range).

* Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney).

Pearson chi-square test.

SBT: spontaneous breathing trial; PIM III: Paediatric Index of Mortality 3; IMV: invasive mechanical ventilation;

PICU: pediatric intensive care unit.

TABLE 2. Comparison between positive and negative spontaneous breathing trial

Variables	Positive SBT (n = 348)	Negative SBT (n = 145)	p
Previous conditions to SVT			
IMV			
PC mode	76% (265)	79% (115)	0.504 #
MIP	19.2 (3.6)	20.2 (3.3)	0.002 **
PEEP	5.4 (0.6)	5.3 (0.6)	0.713**
RR	21 (4)	22 (4)	0.061 **
FiO ₂	0.37 (0.09)	0.38 (0.09)	0.297 **
eTV/kg	7.8 (1.6)	7.6 (1.9)	0.377 **
ABG			
pH	7.45 (0.06)	7.45 (0.05)	0.935 **
PCO ₂	42 (8)	42 (8)	0.864 **
PO ₂	107 (34)	100 (33)	0.158 **
HCO ₃	29.2 (6.5)	29.2 (5.9)	0.797 **
PO ₂ /FiO ₂	309 (129)	279 (120)	0.078 **
Spontaneous breathing trial			
IMV days to SBT	7 (5-10)	7 (5-10)	0.515 *
SBT in TT	77% (268/348)	89% (127/145)	0.0001#
SBT with PS	23% (80/348)	11% (16/145)	0.005#
SBT duration (min)	50 (30-60)	30 (30-50)	<0.0001 *

Percentage (number); means (standard deviation).

Pearson chi-square test.

* Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney).

** Student's t-test.

IMV, invasive mechanical ventilation; PC, pressure control; MIP, maximal inspiratory pressure; PEEP, positive end-expiratory pressure; RR, respiratory rate; FiO₂, fraction of inspired oxygen; eTV, exhaled tidal volume; ABG, arterial blood gas; PCO₂, partial pressure of CO₂; PO₂, partial pressure of oxygen; HCO₃, bicarbonate; SBT: spontaneous breathing trail; TT: T-piece; PS: pressure support.

TABLE 3. Multivariate analysis of patient characteristics as risk factors for presenting at least one negative spontaneous breathing trial

Variables	OR	95%CI	p
PIM III	1.01	0.98-1.04	0.37
Reason for respiratory admission	2.78	1.09-7.11	0.033
Comorbidities	0.98	0.36-1.32	0.26
Weight (kg)	0.99	0.97-1.01	0.82
Previous extubation failures	1.3	0.67-2.5	0.42

PIM III: Pediatric Index of Mortality 3; OR: odds ratio; 95%CI: 95% confidence interval.

TABLE 4. Multivariate analysis of the conditions before the spontaneous breathing trial and the characteristics related to the spontaneous breathing trial as risk factors for presenting a negative trial

Variables	OR	95%CI	p
IMV PC mode	1.5	0.77-3.21	0.20
MIP	1.07	0.98-1.16	0.11
Respiratory rate in IVM	1.10	1.02-1.20	0.013
PO ₂ /FiO ₂	0.99	0.99-1.00	0.85
SBT in T-tube	3.11	1.02-9.48	0.045
Duration of SBT	0.96	0.94-0.97	<0.0001

OR, odds ratio; 95%CI, 95% confidence interval; MIP, maximal inspiratory pressure; PC: pressure control; SBT: spontaneous breathing trial; IMV, invasive mechanical ventilation; FiO₂, fraction of inspired oxygen; PO₂, partial pressure of oxygen.

There are few studies in pediatrics that evaluate outcomes of SBT in general and one SBT over another. Chavez et al. analyzed an SBT using a T-piece/CPAP system; 92% (59 of 64 patients) were successfully extubated after a positive SBT, being the SBT specificity 37% with a negative predictive value of 50%.¹⁴ Farias et al. observed no difference in reintubation rate (15.1% vs. 12.7%) in 257 children with IMV \geq 48 h randomized to an SBT with PS vs. TT.¹⁵ Vishwa et al. compared 2-h SBT with PS + CPAP (n = 121) vs. CPAP (n = 123), with successful IMV weaning after the first SBT in 80.2% of the PS group and 75.6% of the CPAP group.¹⁶

A recent meta-analysis compared the performance of PS over TT in 14 studies and 4459 adult and pediatric patients, reporting that patients were no more likely to pass an SBT with PS compared to TT; excluding one of these studies with discordant results, that probability was 9% higher for SBT in PS, which was associated with higher extubation success (7%), being 18 the number needed to treat.¹⁷

In our series, there were 7 days of IMV until the realization of the SBT; and there were 8 days in total of IMV.

According to the WIND classification, weaning processes are classified into four groups according to the duration of weaning after the first separation attempt: no separation, short weaning (<24 h), difficult weaning (24 h-7 days) and prolonged weaning (>7 days).¹⁸

This segmentation applied to the pediatric setting. It is associated with higher mortality for the non-separation and prolonged weaning groups.¹⁹ Our serie is set in a difficult weaning process.

Regarding the duration of the SBT, in our study, it was 45 minutes; it was shorter in negative SBT. Recommendations suggest an extension between 30 and 120 minutes.⁴

Knox et al. analyzed 100 pediatric patients and 305 SBT, of which 42% were successful, 32% failed within 30 minutes, and 25% failed between 30 and 120 minutes. In the group of the patients with successful SBT within 30 minutes, 40% failed within 120 minutes, so the 30-minute could not be reliable.²⁰ Loberger compares 1-h SBT versus 2-h in 305 and 218 patients, respectively; he reports no difference in EF rate or the need for rescue NIV. The passing rate was higher in the 1-h trial (71% vs. 51%).²¹

In the present study, 29% of the SBT were negative. The leading causes were increased

work of breathing, tachypnea, and tachycardia, and their predictors were respiratory distress on admission and higher programmed respiratory frequency prior to SBT and its modality in TT. Knox's study found that patients with negative SBT were younger and had a lower weight, more hours of IMV, and a higher MIP prior to SBT; the clinical triggers for SBT failure were increased respiratory rate (77%), moderate or severe retractions (60%), and increased end-tidal CO₂ (16%).²⁰ Miller documented the conditioning factors of SBT over 720 events in 320 patients with congenital heart disease; 528 SBT were positive, and 58% (n = 306) resulted in extubation with 9.4% failure. Significant differences were in the SBT pass rate for ventilator mode, MIP, driving pressure, mean airway pressure, and dead space to tidal volume ratio.²² In the Loberger study, the three leading causes of negative SBT were tidal volume \leq 5 ml/kg (23.6%), increased respiratory rate >30% (21%) and oxygen saturation <92%.²¹

A meta-analysis analyzed the different trials and predictor indexes of extubation on 41 publications and 8111 pediatric patients, the CROP index (which considers distensibility and dynamic, respiratory frequency, oxygenation index, and maximal inspiratory pressure) obtained the highest sensitivity and SBT the highest specificity, arguing that the low sensitivity of SBT could be because in most studies supported SBT were performed.²³

All the above is intended to emphasize that there is no SBT or indicators that guarantee the success of extubation, but the standardization of SBT, its stratification according to risk factors, and its management by a respiratory therapist is a good practice; this was stated in a recent publication that analyzed the implementation of the different recommendations.²⁴

In the present study, the EF rate was 14%, in the upper range of the rates traditionally reported (3% to 22%).²⁵ One possible explanation is that our work, by selecting patients with more than 48 h in IMV, segmented the cohort to a more complex weaning process; on the other hand, the cohort consisted mainly of patients with respiratory compromise as the cause of admission.

The main limitation of the present study is that it was carried out in a single center, so the population studied may have characteristics that make it impossible to extrapolate the results. Its design arises from a secondary analysis of a before-and-after study, which makes it

impossible to establish causality. Although the study evaluates the result of the SBT, it does not allow the calculation of operational validity parameters since this would imply subjecting individuals with a negative trial to extubation. Its strength lies in the large number of cases and in exploring a variable that is scarcely documented, allowing us to diagnose the situation regarding the results of SBT in our routine practice.











CONCLUSION

Positive SBT was associated with successful extubation in a high proportion. Respiratory distress as a cause of admission, programmed respiratory rate prior to SBT, and a higher proportion of TT modality were negative predictors for the trial. Negative SBT in the weaning process was associated with a more extended stay in IMV and PICU. ■

REFERENCES

1. Abu-Sultaneh S, Iyer NP, Fernandez A, Gaies M, Gonzalez-Dambrasuskas S, Hotz JC, et al. Operational definitions related to pediatric ventilator liberation. *Chest*. 2023;163(5):1130-43.
2. Watson RS, Beers SR, Asaro LA, Burnset C, Koh MJ, Perry MA, et al. Association of acute respiratory failure in early childhood with long-term neurocognitive outcomes. *JAMA*. 2022;327(9):836-45.
3. Khemani RG, Sekayan T, Hotz J, Flink RC, Rafferty GF, Iyer N, et al. Risk Factors for Pediatric Extubation Failure: The Importance of Respiratory Muscle Strength. *Crit Care Med*. 2017;45(8):e798-805.
4. Abu-Sultaneh S, Iyer NP, Fernandez A, Gaies M, Gonzalez-Dambrasuskas S, Hotz JC, et al. Executive Summary: International Clinical Practice Guidelines for Pediatric Ventilator Liberation, A Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network Document. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(1):17-28.
5. Khemani RG, Hotz J, Morzov R, Flink RC, Kamerkar A, LaFortune M, et al. Pediatric extubation readiness tests should not use pressure support. *Intensive Care Med*. 2016;42(8):1214-22.
6. Tobin MJ. Extubation and the myth of "minimal ventilator settings." *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(4):349-50.
7. Loberger JM, Campbell CM, Colleti J Jr, Borasino S, Abu-Sultaneh S, Khemani RG. Pediatric ventilation liberation: a survey of international practice among 555 pediatric intensivists. *Crit Care Explor*. 2022;4(9):e0756.
8. Palmeiro J, Nociti Y, Lahlé V, Taffarel P. Kinesiologist's usual practice in pediatric intensive care units and role in the process of weaning from invasive mechanical ventilation. Survey and update. *Rev Arg Ter Int*. 2022;39:e839.
9. Taffarel P, Palmeiro J, Giménez L, Lamberti L, et al. Impact of the implementation of a mechanical ventilation release protocol in a pediatric intensive care unit in Argentina. [Free Paper No. 8866, oral presentation]. 10th Argentine Congress of Emergencies and Critical Care in Pediatrics. April 24-28, 2023. CABA, Argentina.
10. Arias López M, Boada N, Fernández A, Fernández AL, Ratto ME, Siaba Serrate A, et al. Performance of the Pediatric Index of Mortality 3 Score in PICUs in Argentina: A Prospective, National Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(12):e653-61.
11. Loberger JM, Campbell CM, Colleti J Jr, Borasino S, Abu-Sultaneh S, Khemani RG. Ventilation liberation practices among 380 international PICUs. *Crit Care Explor*. 2022;4(6):e0710.
12. van Dijk J, Blokpoel RGT, Abu-Sultaneh S, Newth CJL, Khemani RG, Kneyber MC. Clinical Challenges in Pediatric Ventilation Liberation: A Meta-Narrative Review. *Pediatr Crit Care Med*. 2022;23(12):999-1008.
13. Poletto E, Cavagnero F, Pettenazzo M, Visentin D, Zanatta L, Zoppelletto F, et al. Ventilation weaning and extubation readiness in children in pediatric intensive care unit: a review. *Front Pediatr*. 2022;10:867739.
14. Chavez A, de la Cruz R, Zaritsky A. Spontaneous breathing trial predicts successful extubation in infants and children. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7(4):324-8.
15. Farias J, Retta A, Alía I, Olazarri F, Esteban A, Golubicki A, et al. A comparison of two methods to perform a breathing trial before extubation in pediatric intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2001;27(10):1649-54.
16. Vishwa CR, Nallasamy K, Angurana SK, Bansal A, Jayashree M. Pressure support versus continuous positive airway pressure for predicting successful liberation from invasive ventilation in children: an open label, randomized non-inferiority trial. *Lancet Reg Health Southeast Asia*. 2023;14:100219.
17. Burns KE, Khan J, Phoophiboon V, Trivedi V, Gomes-Builes JC, Giammaroli B, et al. Spontaneous Breathing Trial Techniques for Extubating Adults and Children Who Are Critically Ill: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(2):e2356794.
18. Béduneau G, Pham T, Schortgen F, Piquilloud L, Zogheib E, Jonas M, et al. Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):772-83.
19. Choi AY, Kim M, Park E, Son MH, Ryu JA, Cho J. Outcomes of mechanical ventilation according to WIND classification in pediatric patients. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):72.
20. Knox KE, Hotz JC, Newth CJL, Khoo MCK, Khemani RG. A 30-minute spontaneous breathing trial misses many children who go on to fail a 120-minute spontaneous breathing trial. *Chest*. 2023;163(1):115-27.
21. Loberger JM, Watson CR, Clingan EM, Petrusnek SD, Aban IB, Prabhakaran P. Pediatric Ventilator Liberation: One-Hour Versus Two-Hour Spontaneous Breathing Trials in a Single Center. *Respir Care*. 2023;68(5):649-57.
22. Miller AG, Brown J, Marshburn O, Mattin D, Muddiman J, Kumar KR, et al. Factors Associated with Successful Extubation Readiness Testing in Children with Congenital Heart Disease. *Respir Care*. 2024;69(4):407-14.
23. Ng P, Tan HL, Ma YJ, Sultana R, Long V, Wong J, et al. Tests and Indices Predicting Extubation Failure in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pulm Ther*. 2023;9(1):25-47.
24. Loberger JM, Steffen K, Khemani RG, Nishisaki A, Abu-Sultaneh S. Implementing the Pediatric Ventilator Liberation Guidelines Using the Most Current Evidence. *Respir Care*. 2024;69(7):869-80.
25. Kurachek SC, Newth CJ, Quasney MW, Rice T, Sachdeva RC, Patel NR, et al. Extubation failure in pediatric intensive care: A multiple-center study of risk factors and outcomes. *Crit Care Med*. 2003;31(11):2657-64.

Características de niños, niñas y adolescentes trans y no binarios atendidos en un hospital de tercer nivel

Valeria Mulli¹ , María Zabalza² , Alfredo Eymann¹ , Guillermo Alonso³ , María M. Bellomo¹ ,
María C. Bertini¹ , María F. Kuspiel³ , María N. Ormaechea⁴ , Cristina Catsicaris¹ , Julio Busaniche¹ 

RESUMEN

Introducción. La población trans en Argentina representa el 0,43 %. Nuestro objetivo fue describir las características de niñas, niños y adolescentes trans y no binarios.

Población y métodos. Se diseñó un estudio de corte transversal. La población fueron todas las personas menores de 24 años trans o no binarias atendidas por un equipo interdisciplinario en un hospital universitario de tercer nivel desde enero de 2019 hasta mayo de 2023. La muestra se obtuvo de la base de datos de pacientes atendidos a través de la revisión de las historias clínicas electrónicas (HCE).

Resultados. Se analizaron las HCE de 107 personas; el promedio de la primera consulta fue 15,3 años y la edad de autopercepción de identidad de género trans, 11,1 años.

El 72 % se percibió con una identidad varón trans; en el 89,7 %, su expresión de género fue acorde a su autopercepción y el 46,3 % tuvo una orientación sexual bisexual.

El 76 % reconoció tener contención familiar; el 87,3 %, contención escolar; y el 92,5 %, contención de sus pares. El 44,8 % realizó una estrategia hormonal; el 14,1 %, intervención quirúrgica; el 57,1 %, intervención con salud mental; y el 29,1 % recibió medicación psiquiátrica.

Solo 3 pacientes (2,8 %) detransicionaron su identidad de género.

Conclusión. La mayoría de las personas eran varones trans y percibieron una buena contención de sus entornos. Casi la mitad recibió una estrategia hormonal; menos de un cuarto, una intervención quirúrgica; más de la mitad, una intervención con salud mental. La detransición fue infrecuente.

Palabras clave: adolescente; personas transgénero; identidad de género; Argentina.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10359>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10359.eng>

Cómo citar: Mulli V, Zabalza M, Eymann A, Alonso G, Bellomo MM, Bertini MC, et al. Características de niños, niñas y adolescentes trans y no binarios atendidos en un hospital de tercer nivel. *Arch Argent Pediatr.* 2021 ;FCFDe202410359.

¹ Sección de Adolescencia; ² Sección de Ginecología Infantojuvenil; ³ Sección de Endocrinología Pediátrica; ⁴ Sección de Uroginecología Pediátrica; Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Valeria Mulli: valeria.mulli@hiba.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-3-2024

Aceptado: 18-7-2024



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

INTRODUCCIÓN

Los niños, niñas y adolescentes (NNyA) trans y no binarios son personas que experimentan la vivencia interna e individual de género que no corresponde con el sexo asignado al nacer.¹⁻³

Es complejo estimar la proporción de personas trans y no binarias en una población. Algunas investigaciones han determinado una variabilidad a través de encuestas entre el 0,3 % y el 4,5 % en la población adulta, y entre el 2,5 % y el 8,4 % en NNyA.^{3,4} Asimismo, se ha informado que en la población adulta que concurre al sistema de salud oscila entre el 0,02 % y el 1 %.^{3,5}

Es probable que las diferencias culturales de un país a otro pudieran modificar expresiones conductuales de distintas identidades.^{6,7}

La población trans en Argentina se estimó en el 0,43 % de la población del país en el censo de 2022. De ese porcentaje, el 0,16 % fueron varones trans, el 0,13 %, mujeres trans, el 0,08 %, no binarios, y el 0,06 %, ninguna de las anteriores. Dentro de este grupo poblacional, se informó que el 27 % fueron menores de 17 años de edad.⁸

Los NNyA trans y no binarios a menudo enfrentan desafíos únicos debido a su identidad de género. Pueden experimentar discriminación y exclusión social, y tener un impacto negativo en su bienestar y salud mental. Por consiguiente, pueden requerir el uso de estrategias hormonales, quirúrgicas, y el apoyo de salud mental con mayor frecuencia que la población general.^{1,3,9-11}

En Argentina, los NNyA trans y no binarios tienen protecciones legales y sociales. En el año 2012, se aprobó la Ley 26743 de Identidad de Género, que permitió a las personas cambiar su nombre y género en sus documentos de identidad, y acceder en forma integral a la salud.¹² Según el Registro Nacional de las Personas, más de 9000 personas eligieron rectificar el documento nacional de identidad (DNI) y el 15 % fueron menores de 15 años.¹³

En cuanto a la educación, en 2006 se aprobó la ley que permitió delinear el Programa de Educación Sexual Integral y las guías para la atención de NNyA con derecho a la identidad de género.¹⁴ A pesar de estas protecciones legales y sociales, todavía hay desafíos para los NNyA trans y no binarios. La discriminación y la violencia siguen siendo un problema, especialmente en áreas rurales y entre las poblaciones con mayor vulnerabilidad social.¹⁵⁻¹⁹

El poder vivir de acuerdo a nuestra propia identidad es un derecho y poder ejercerlo para

estar en armonía con el mundo requiere de una visibilización y comprensión de la sociedad toda. Eso incluye familia, escuela, comunidad y, por supuesto, organismos de salud.¹⁵⁻¹⁹ Por eso, es relevante ampliar las agendas de investigación, revisar las estrategias de formación y el enfoque tanto clínico como de los especialistas para no reproducir prácticas que dificultan el libre desarrollo conforme a la identidad de género y para incorporar otras que protejan los derechos de la infancia y adolescencia de este grupo de personas.^{15,19}

Eso nos motivó a trabajar en forma interdisciplinaria para la atención de la infancia y la adolescencia con sexualidades diversas.

Hay pocos estudios en nuestro país sobre esta población, por lo tanto nuestro objetivo fue describir las características de NNyA trans y no binarios atendidos en un hospital universitario de tercer nivel.^{15,16,19}

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio de corte transversal. La población comprendida fueron todas las personas menores de 24 años atendidas por al menos un integrante de un equipo interdisciplinario de atención de personas trans y no binarias, integrado por profesionales en clínica pediátrica, adolescencia, ginecología, endocrinología, cirugía pediátrica, cirugía plástica y/o salud mental desde el 2 de enero de 2019 hasta el 31 de mayo de 2023. Se incluyeron todos los pacientes registrados en la base de datos del equipo y se revisaron las historias clínicas electrónicas (HCE).

Las variables analizadas fueron edad de autopercepción de identidad de género trans y no binario (años), edad de la primera consulta a algún profesional del equipo interdisciplinario (años), identidad de género (varón trans, mujer trans y no binario), expresión de género acorde a género autopercebido (sí-no), orientación sexual (heterosexual, homosexual, bisexual, pansexual, asexual, no sabe, otro), educación y/o trabajo (sí-no), antecedentes de comorbilidades –definido como trastornos que hayan requerido tratamiento médico durante más de un año– (sí-no), percepción de contención por pares, por el sistema educativo y por familia (sí-no), inicio de relaciones sexuales (IRS) (sí-no), edad de IRS (años), cambio registral en el DNI (sí-no), cambio de género en HCE (sí-no), cambio incorrectamente registrado en HCE (sí-no), estrategia hormonal (sí-no), tipo de estrategia hormonal (inducción cruzada, inhibición puberal

con análogo de GnRH, anticonceptivos orales progestágenos), estrategia quirúrgica (sí-no), tipo de estrategia quirúrgica (masculización de tórax, vaginoplastia y vulvoplastia), requerimiento de salud mental (sí-no), uso de medicación psiquiátrica (sí-no), internación psiquiátrica (sí-no), principales malestares corporales, detransiciones (sí-no).

Las variables categóricas se expresaron por su número absoluto y porcentaje, y las variables continuas, por la media, desviación estándar y rango. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado para la asociación de variables categóricas y la prueba de la *t* de Student para las variables continuas. Se consideró significativo un valor de *p* menor a 0,05. Se utilizó el programa estadístico Stata 14.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Protocolos de Investigación (número de registro PRIISA 10157) y fue conducido de acuerdo con los lineamientos asentados por la declaración modificada de Helsinki.

RESULTADOS

Se analizaron las HCE de 107 NNyA trans y no binarios. El promedio de edad de la primera consulta fue 15,3 años (rango 7-22). De ellos, 7 pacientes consultaron en estadio prepuberal; el resto ya había iniciado la pubertad y solo 3 pacientes tenían 22 años. El promedio de edad referida de autopercepción de identidad de género trans fue 11,1 años (rango 2-20). El 23 % refirió su autopercepción de identidad de género trans o no binaria con menos de 9 años.

El 72 % se percibió con una identidad varón trans; en el 89,7 % la expresión de género fue acorde a su género autopercebido. La variable expresión de género surgió de la observación realizada por el médico tratante en el momento de la entrevista y se registró en la HCE. La orientación sexual referida en el 46,3 % fue bisexual. El resto de las características se describen en la *Tabla 1*.

El 76 % reconoció tener contención familiar; el 87,3 %, contención escolar; y el 92,5 %, contención de sus pares.

El 33 % tramitó el cambio registral de sexo en el DNI. El 38,4 % gestionó el cambio de género y nombre en la HCE (para lo cual no necesitan tener el cambio de DNI), pero en la mitad de estos casos la modificación del registro fue incorrecta.

Solo tres pacientes (2,8 %) detransicionaron su identidad de género y ninguno de esos casos habían realizado intervenciones quirúrgicas.

En la *Tabla 2*, se describen las estrategias

terapéuticas psiquiátricas, hormonales y quirúrgicas, y en la *Tabla 3*, los principales malestares manifestados según la identidad de género.

La proporción de mujeres trans fue significativamente mayor en el grupo de los menores de 9 años en relación con el grupo de los mayores, donde había más proporción de varones trans, 32 % vs. 14 % ($p = 0,04$).

No se encontró asociación entre el uso de medicación psiquiátrica y el uso de intervenciones quirúrgicas ($p = 0,4$). Se encontró asociación entre el uso de intervenciones hormonales y quirúrgicas ($p = 0,001$), y también un mayor uso de estrategias hormonales a mayor edad ($p = 0,04$).

Se encuentran en seguimiento clínico (definido por la presencia de consultas en el último año con algún/a profesional del equipo) por profesionales del equipo interdisciplinario, el 87,9 %.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, la población comprendida fueron todas las personas menores de 24 años (rango etario de 7 a 22 años) atendidas por al menos un integrante de un equipo interdisciplinario de atención de personas trans y no binarias. Consideramos los 24 años como punto de corte de la adolescencia acorde a diferentes autores.²⁰ Este concepto actual define el fin de la adolescencia cuando se han completado, además de la capacidad reproductiva, algunos roles sociales: proyecto de vida, autonomía e independencia, entre otros. Nuestro grupo de trabajo, y muchos otros, se ocupan de la salud de personas hasta los 24 años.

La mayoría de los NNyA y no binarios fueron varones trans. Este dato coincide con otros estudios en NNyA trans y el censo de 2022 en Argentina. Por otra parte, múltiples estudios de población trans adulta reportan que la mayoría de las personas son mujeres trans, pero se incluyó solo a quienes consultaron al sistema de salud.^{1,3,4,7,9,13,15}

El promedio de edad en manifestar una identidad de género trans fue 11 años; casi un cuarto de los NNyA refirió percibir una identidad trans o no binaria entre los 3 y 9 años. La asunción de la identidad es un proceso complejo que implica distintos momentos biográficos en las personas. En un estudio realizado en la Ciudad de Buenos Aires, donde se encuestó a 202 personas trans entre 18 y 65 años, el 92,2 %

TABLA 1. Características de niñas, niños y adolescentes trans y no binarios (n = 107)

	n	
Edad de primera consulta en años, media (DE)	107	15,3 (3)
Edad de autopercepción de la identidad de género trans o no binario en años, media (DE)	96	11,1 (4,3)
Identidad de género, n (%)	107	varón trans 77 (72) mujer trans 18 (16,8) no binario 12 (11,2)
Orientación sexual, n (%)	84	bisexual 39 (46,3) heterosexual 26 (31) homosexual 14 (16,7) pansexual 2 (2,4) asexual 1 (1,2) otro 1 (1,2) no sabe 1 (1,2)
Expresión de género acorde a autopercepción, n (%)	87	78 (89,7)
Inicio de relaciones sexuales, n (%)	96	33 (34,4)
Edad de inicio de relaciones sexuales, media (DE)	33	16,1 (1,4)
Estudia y/o trabaja, n (%)	107	102 (97,1)
Comorbilidades, n (%)	107	27 (25,2)

n: número, DE: desviación estándar.

TABLA 2. Estrategias terapéuticas en niñas, niños y adolescentes trans y no binarios (n = 107)

Estrategia hormonal, n (%)			48 (44,8)
Tipo de estrategia hormonal, n (%)	Inducción hormonal cruzada	27 (25,2)	
	Inhibición puberal (análogo de GnRH)	8 (7,5)	
	Inhibición puberal e inducción hormonal cruzada	6 (5,6)	
	Anticonceptivos orales progestágenos	7 (6,5)	
Estrategia quirúrgica, n (%)			14 (13,1)
Tipo de estrategia quirúrgica, n (%)	Varones trans (n = 77)	Masculinización de tórax	12 (15,5)
	Mujeres trans (n = 18)	Vaginoplastia + vulvoplastia	1 (5,5)
		Vulvoplastia	1 (5,5)
Intervención con salud mental, n (%)			60 (57,1)
Medicación psiquiátrica, n (%)			30 (29,1)
Internación psiquiátrica, n (%)			8 (7,8)

n: número.

TABLA 3. Principales malestares corporales de niñas, niños y adolescentes trans y no binarios según identidad de género (n = 107)

Varones trans, n (%) n = 77	Presencia de mamas	45 (58,4)
	Menstruación	26 (33,7)
	Voz aguda	3 (3,9)
	Caderas anchas	1 (1,3)
Mujeres trans, n (%) n = 18	Genitales masculinos	7 (39)
	Ausencia de mamas	4 (22,2)
	Rostro viril	1 (5,5)
	Vello en piernas	1 (5,5)
No binarios, n (%) n = 12	Presencia de mamas	6 (50)
	Dismenorrea	3 (25)
	Menstruación	1 (8,3)

n: número.

refirió autoperibirse trans antes de los 13 años, pero que asumir el rol social de dicha identidad les llevó más tiempo. Asimismo, el 54 % pudo expresar socialmente su identidad entre los 14 y 18 años. Esto representa un aumento respecto a los datos de un estudio similar de 2005 en el cual un 45 % pudo expresar su identidad en esta franja etaria.¹⁷⁻¹⁹

Resulta llamativo que las mujeres trans de nuestro estudio hayan manifestado la identidad de género a edades más tempranas que los varones trans. Es probable que esto se deba a que los varones trans perciban menor discriminación del entorno social durante la niñez debido a que suele haber mayor tolerancia a comportamientos de ese estereotipo de género.^{15-17,19,21} El comienzo de la pubertad, con la aparición de caracteres sexuales secundarios y la menarca, suele favorecer la consulta al sistema de salud.²²⁻²⁴

En la mayoría de los NNYA trans y no binarios, la expresión de género estuvo acorde al género autoperibido y, en relación con la orientación sexual, casi la mitad se declaró bisexual. En la primera encuesta sobre población trans en 2012, casi la mitad de las personas declararon que comenzaron a cambiar la expresión de género entre los 13 y los 17 años.^{17-19,21,22}

La condición trans y no binaria se construye desde la propia percepción de cada sujeto. Existe controversia en la bibliografía en relación con realizar estudios diagnósticos o esperar a una determinada edad para acompañar desde el sistema de salud a personas trans y no binarias. En la actualidad, se tiende a respetar dinámicamente las percepciones de cada NNYA.^{1,3,19,25-27}

En nuestro trabajo, los NNYA que consultaron recibieron apoyo familiar tanto en sostener el seguro de salud, así como también en el acompañamiento emocional. Este aspecto fue relevante, ya que el acompañamiento o el rechazo de la familia son claves para la salud integral de la adolescencia. Está descrito que aquellos que no tienen apoyo familiar tienen 6 veces más riesgo de presentar depresión y 8 veces más riesgo de intento de suicidio que la población general.²¹

Asimismo, otros estudios informaron que un 70 % de las personas trans refirió haberse alejado de su familia cuando aún no eran mayores de edad. El motivo de alejamiento fue para asumir su identidad trans y a menor edad de esta asunción, más pronta era la salida del hogar.^{19,21,24}

Casi la totalidad de los NNYA de la muestra

se encontraban estudiando y/o trabajando, así como también refirieron una elevada contención por pares, escolar y familiar. Es probable que el desarrollo de marcos legales más inclusivos y la creciente aceptación de las diversidades por parte de la comunidad hayan permitido una mejor integración de este grupo.

Teniendo en cuenta la interseccionalidad – entendida como herramienta de análisis que reconoce que múltiples factores sociales como género, etnia, clase social, discapacidad, confluyen y multiplican las desigualdades, desventajas y discriminación–, cabe destacar que nuestra población está compuesta por familias con estudios medios o universitarios, trabajo remunerado y acceso al sistema de salud.

Un estudio realizado en Argentina en 2012 informó que 6 de cada 10 mujeres trans y 7 de cada 10 varones trans habían abandonado el secundario antes de los 18 años de edad a causa de la discriminación sufrida por pares del colegio, por docentes y por personal escolar no docente.²¹

Es esperable que NNYA trans y no binarios sientan el deseo de tener un cuerpo acorde a su percepción de género. Casi la mitad demandó y recibió estrategias terapéuticas hormonales, similar al 35-45 % de los casos descritos en noviembre de 2022 por un panel de expertos.^{19,21,23}

En este trabajo se refuerza la importancia de la consulta con un enfoque integral adaptando las estrategias a cada paciente en particular. La mayoría de la bibliografía apoya el uso de estas estrategias para mitigar los malestares psicológicos que genera vivir con caracteres sexuales secundarios indeseados a su percepción de género.^{3,27,28} Las vivencias en torno al género y a las modificaciones corporales son diversas y singulares, no todas las personas tienen las mismas expectativas ni desean llevar a cabo modificaciones.^{1,3,18,19}

Varias guías de práctica clínica recomiendan un abordaje basado en tres pilares: estrategias psicológicas, hormonales y quirúrgicas.^{3,19,28} Existe una tendencia a proveer de forma flexible estrategias hormonales según las necesidades y deseos de cada NNYA.^{3,19}

La cirugía más realizada fue la masculinización de tórax en varones trans y menos frecuentemente vaginoplastia y vulvoplastia en mujeres trans, aunque el porcentaje de estrategias quirúrgicas en mujeres y varones trans fue el mismo.

Fue esperable que el uso de estrategias hormonales haya sido elegido a una mayor edad

y que se haya asociado a las intervenciones quirúrgicas. El proceso identitario es complejo, prolongado y flexible. Finalmente, si bien es muy infrecuente, solo 3 pacientes de nuestra serie detransicionaron.³

Los principales malestares referidos en varones trans fueron la presencia de mamas y, en mujeres trans, los genitales masculinos.^{1,3,15}

Consideramos importante expresar que el cambio de género en las historias clínicas debería poder hacerse en forma correcta dentro del marco normativo vigente, ya que forma parte del acompañamiento y validación de esta población, para lo cual debemos continuar las capacitaciones internas.

Este estudio presenta limitaciones tales como que se realizó en un solo centro asistencial, con una población urbana con acceso a seguro de salud, y que la información fue recuperada de la historia clínica electrónica. Sin embargo, consideramos que aporta información valiosa para comprender a los NNyA trans y no binarios de nuestra comunidad.

CONCLUSIÓN











La mayoría de los NNyA eran varones trans y percibieron una buena contención de sus entornos. Casi la mitad recibió estrategias terapéuticas hormonales; menos de un cuarto realizó intervenciones quirúrgicas; más de la mitad requirió una intervención con salud mental. La detransición fue infrecuente. ■

REFERENCIAS

- Comas A, Mignoli L (coord). Recomendaciones para la Atención Integral de la Salud de Niñeces y Adolescencias Trans, Travestis y No Binaries. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2021. [Consulta: 20 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-para-la-atencion-integral-de-la-salud-de-nineces-y-adolescencias-trans>
- Olson J, Schragger SM, Belzer M, Simons LK, Clark LF. Physiologic and Psychosocial Characteristics of Transgender Youth Seeking Care for Gender Dysphoria. *J Adolesc Health*. 2015;57(4):374-80.
- Coleman E, Radix AE, Bouman WP, Brown GR, Vries AL, Deutsch MB, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *Int J Transgend Health*. 2022;23(Suppl 1):S1-259.
- Zucker KJ. Epidemiology of gender dysphoria and transgender identity. *Sex Health*. 2017;14(5):404-11.
- Meyer WJ 3rd. Gender identity disorder: an emerging problem for pediatricians. *Pediatrics*. 2012;129(3):571-3.
- Clark TC, Lucassen MFG, Bullen P, Denny SJ, Fleming TM, Robinson EM, et al. The health and well-being of transgender high school students: results from the New Zealand adolescent health survey (Youth'12). *J Adolesc Health*. 2014;55(1):93-9.
- Fernández-García O, Ballester-Arnal R, Iglesias Campos P, Morell-Mengual V, Gil-Llario MD. Transexualidad y adolescencia: una revisión sistemática. *INFAD (Barcelona)*. 2018;2(1):91-104.
- Argentina. Instituto Nacional de Estadísticas y Censo (INDEC). Censo nacional de población, hogares y viviendas 2022: Cantidad de personas trans y no binaries en la población argentina. 2022. [Consulta: 20 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://censo.gob.ar/wp-content/uploads/2023/12/censo2022_identidad_de_genero.pdf
- Rafferty J, Committee on psychosocial aspects of child and family health, Committee on adolescence, section on lesbian, gay, bisexual, and transgender health and wellness. Ensuring Comprehensive Care and Support for Transgender and Gender-Diverse Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2018;142(4):e20182162.
- Reisner SL, Veters R, Leclerc M, Zaslow S, Wolfrum S, Shumer D, et al. Mental health of transgender youth in care at an adolescent urban community health center: a matched retrospective cohort study. *J Adolesc Health*. 2015;56(3):274-9.
- Rider GN, McMorris BJ, Gower AL, Coleman E, Eisenberg ME. Health and Care Utilization of Transgender and Gender Nonconforming Youth: A Population-Based Study. *Pediatrics*. 2018;141(3):e20171683.
- Ley 26743 de Identidad de Género. Boletín oficial de la República Argentina, Buenos Aires, 24 de mayo de 2012. [Consulta: 20 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-26743-197860>
- Argentina. Registro Nacional de las Personas. Personas que rectificaron sus datos - identificatorios- de acuerdo a su identidad de género autopercibida desde la implementación de la Ley de identidad de género. 2021. [Consulta: 20 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2_cambio_identidad_de_genero_mayo2020_dnp_renaper.pdf
- Argentina. Ministerio de Cultura y Educación, Consejo Federal de Cultura y Educación. Lineamientos curriculares para la educación sexual integral. Buenos Aires: MINSAL, 2008. [Consulta: 20 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/lineamientos_0.pdf
- Recomendaciones para un abordaje respetuoso e inclusivo de las identidades de género trans/travestis, no binaries y de género fluido en el sistema educativo. [Consulta: 20 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/recomendaciones_abordaje_inclusivo_identidades_de_genero_accesible.pdf
- Eymann A, Bellomo M, Krauss M, Soto Perez A, Catsicaris C, Mulli V. Exploración de las percepciones de género en adolescentes. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(4):240-7.
- Asociación Civil Infancias Libres. Informe sobre la situación actual de las experiencias de niñeces y adolescencias trans y travestis. 2021. [Consulta: 20 de diciembre de 2023]. Disponible en: <http://recreo.gob.ar/wp-content/uploads/2022/10/Informe-Infancias-Libres-Agosto-2021-v1509.pdf>
- La revolución de las mariposas. A diez años de la gesta del nombre propio. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2017. [Consulta: 20 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://revistampd.mpdefensa.gob.ar/sites/default/files/La%20revolucion%20de%20las%20mariposas%20a%20diez%20anos%20de%20la%20Gesta%20del%20Nombre%20Propio%20-%20Programa%20de%20G%20C3%A9nero%20y%20Diversidad%20Sexual%20MPD%20CABA_0.pdf
- Argentina. Ministerio de Salud. Inhibición e inducción puberal en niñeces y adolescencias trans, travestis y no

- binaries: documento de consenso. Buenos Aires: MINSAL, 2023. [Consulta: 20 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-03/Inhibicion_e_induccion_puberal_Documento_de_consenso_3032023.pdf
20. Sawyer SM, Azzopardi PS, Wickremarathne D, Patton GC. The age of adolescence. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(3):223-8.
 21. Primera Encuesta sobre Población Trans 2012: Travestis, Transexuales, Transgéneros y Hombres Trans. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos, INADI; 2012.
 22. Ryan C, Huebner D, Diaz RM, Sanchez J. Family rejection as a predictor of negative health outcomes in white and Latino lesbian, gay, and bisexual young adults. *Pediatrics*. 2009;123(1):346-52.
 23. Arístegui I, Zalazar V. Ley de identidad de género y acceso al cuidado de la salud de las personas trans en Argentina. Buenos Aires: Fundación Huésped; 2014.
 24. Esteva de Antonio I, Asenjo Araque N, Hurtado Murillo F, Fernández Rodríguez M, Vidal Hagemeyer A, Moreno-Pérez O, et al. Position statement: Gender dysphoria in childhood and adolescence. Working Group on Gender Identity and Sexual Development of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (GIDSEEN). *Endocrinol Nutr*. 2015;62(8):380-3.
 25. Coleman E. Version 7 of the World Professional Association for Transgender Health's Standards of Care. 2011 WPATH Biennial Symposium; 2011, september 24 - 28. Atlanta, Georgia, USA.
 26. Cohen-Kettenis PT, Klink D. Adolescents with gender dysphoria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(3):485-95.
 27. Olson J, Forbes C, Belzer M. Management of the transgender adolescent. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(2):171-6.
 28. Moreno-Pérez O, Esteva De Antonio I, Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN). Guías de práctica clínica para la valoración y tratamiento de la transexualidad. Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN)* (anexo 1). *Endocrinol Nutr*. 2012;59(6):367-82.

Characteristics of trans and non-binary children and adolescents who attended a tertiary hospital

Valeria Mulli¹ , María Zabalza² , Alfredo Eymann¹ , Guillermo Alonso³ , María M. Bellomo¹ ,
María C. Bertini¹ , María F. Kuspiel³ , María N. Ormaechea⁴ , Cristina Catsicaris¹ , Julio Busaniche¹ 

ABSTRACT

Introduction. The trans population in Argentina represents 0.43%. Our objective was to describe the characteristics of trans and non-binary children and adolescents.

Population and methods. A cross-sectional study was designed. The population was all trans or non-binary persons under 24 years of age seen by an interdisciplinary team in a tertiary university hospital from January 2019 to May 2023. The sample was obtained from the database of patients seen by reviewing electronic medical records (EMR).

Results. The EMRs of 107 individuals were analyzed; the average age at first consultation was 15.3 years, and the age of self-perceived transgender identity was 11.1 years.

Seventy-two percent perceived themselves as having a trans male identity; in 89.7%, their gender expression was by their self-perception, and 46.3% had a bisexual sexual orientation.

Seventy-six percent acknowledged having family support; 87.3%, school support; and 92.5%, peer support. 44.8% had a hormonal strategy, 14.1% had surgery, 57.1% had mental health intervention, and 29.1% received psychiatric medication.

Only three patients (2.8%) detransitioned their gender identity.

Conclusion. Most individuals were trans men and perceived good support from their environments. Almost half received a hormonal strategy; less than a quarter received a surgical intervention; more than half received a mental health intervention. The detransition was infrequent.

Keywords: adolescent; transgender people; gender identity; Argentina.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10359.eng>

To cite: Mulli V, Zabalza M, Eymann A, Alonso G, Bellomo MM, Bertini MC, et al. Characteristics of trans and non-binary children and adolescents who attended a tertiary hospital. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410359.

¹ Section of Adolescence; ² Section of Infanto-Juvenile Gynecology; ³ Section of Pediatric Endocrinology; ⁴ Section of Pediatric Urogynaecology; Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Valeria Mulli: valeria.mulli@hiba.org.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-5-2024

Accepted: 7-18-2024



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

Trans and non-binary children and adolescents are people who experience an internal and individual experience of gender that does not correspond to the sex assigned at birth.¹⁻³

It is complex to estimate the proportion of trans and non-binary people in a population. Some research has determined a variability through surveys between 0.3% and 4.5% in the adult population and between 2.5% and 8.4% in children and adolescents.^{3,4} Likewise, it has been reported that the adult population attending the health system ranges between 0.02% and 1%.^{3,5}

Cultural differences from one country to another could modify behavioral expressions of different identities.^{6,7}

The trans population in Argentina was estimated at 0.43% of the country's population in the 2022 census. Of this percentage, 0.16% were trans men, 0.13% were trans women, 0.08% were non-binary, and 0.06% were none of the above. Within this population group, 27% were reported to be under 17.⁸

Trans and non-binary children and adolescents often face unique challenges due to their gender identity. They may experience discrimination and social exclusion, and harm their well-being and mental health. Consequently, they may require the use of hormonal, surgical, and mental health support strategies more frequently than the general population.^{1,3,9-11}

In Argentina, trans and non-binary children and adolescents have legal and social protections. In 2012, Law 26743 on gender identity was approved, which allowed people to change their name and gender in their identity documents and to have full access to health care.¹²

According to the National Registry of Persons, more than 9,000 people chose to rectify their national identity card, and 15% were under 15.¹³

Concerning education, in 2006, the law that made it possible to outline the Comprehensive Sex Education Program and the guidelines for the care of children and adolescents with the right to gender identity were approved.¹⁴ Despite these legal and social protections, there are still challenges for trans and non-binary children and adolescents. Discrimination and violence continue to be a problem, especially in rural areas and among the most socially vulnerable populations.¹⁵⁻¹⁹

Living according to one's identity is a right, and exercising it to be in harmony with the world requires visibility and understanding of society as

a whole, including family, school, community, and health organizations.¹⁵⁻¹⁹ Therefore, it is essential to broaden research agendas and review training strategies and the approach of clinicians and specialists not to reproduce practices that hinder free development by gender identity and to incorporate others that protect the rights of children and adolescents of this group.^{15,19}

This led us to work in an interdisciplinary manner for the care of children and adolescents with diverse sexualities.

There are few studies in our country on this population. Therefore, our objective was to describe the characteristics of trans and non-binary children and adolescents who attended a tertiary-level university hospital.^{15,16,19}

POPULATION AND METHODS

A cross-sectional study was designed. The population included were all persons under 24 years of age seen by at least one member of an interdisciplinary team for the care of trans and non-binary persons, composed of professionals in pediatrics, adolescence, gynecology, endocrinology, pediatric surgery, plastic surgery, and mental health from January 2, 2019, to May 31, 2023. All patients registered in the team's database were included, and electronic medical records (EMRs) were reviewed.

The variables analyzed were the age of self-perceived trans and non-binary gender identity (years), age of first consultation with a professional of the interdisciplinary team (years), gender identity (trans male, trans female, and non-binary), gender expression according to self-perceived gender (yes-no), sexual orientation (heterosexual, homosexual, bisexual, pansexual, asexual, don't know, other), education and work (yes-no), history of comorbidities (yes-no) defined as disorders that have required medical treatment for more than one year (yes-no), perceived peer, educational, and family support (yes-no), sexual initiation (SRI) (yes-no), age at SRI (years), change in ID card registration (yes-no), change of gender in EMR (yes-no), change incorrectly registered in EMR (yes-no), hormonal strategy (yes-no), type of hormonal strategy (cross-induction, pubertal inhibition with GnRH analog, progestogen oral contraceptives), surgical strategy (yes-no), type of surgical strategy (thoracic masculinization, vaginoplasty, and vulvoplasty), mental health requirement (yes-no), use of psychiatric medication (yes-no), psychiatric hospitalization (yes-no), main body discomforts,

and detransitions (yes-no).

Categorical variables were expressed by absolute number and percentage, and continuous variables by mean, standard deviation, and range. The chi-square test was used to associate categorical variables, and the Student t-test was used to measure continuous variables. A p -value $<0,05$ was considered significant. The statistical program Stata 14[®] was used.

The study was approved by the Ethics and Research Protocols Committee (PRIISA registration number 10157) and conducted according to the guidelines outlined in the modified Helsinki Declaration.

RESULTS

The EMRs of 107 trans and non-binary children and adolescents were analyzed. The average age at first consultation was 15.3 years (range 7-22). Of these, 7 patients consulted in the prepubertal stage; the rest had already entered puberty, and only 3 patients were 22 years old. The mean reported age of self-perceived transgender identity was 11.1 years (range 2-20). Twenty-three percent reported their self-perceived trans or non-binary gender identity at less than 9 years of age.

Seventy-two percent perceived themselves as having a trans male identity; in 89.7%, the gender expression was by their self-perceived gender. The gender expression variable arose from the observation made by the attending physician at the time of the interview and was recorded in the EMR. The sexual orientation referred to in 46.3% was bisexual. The rest of the characteristics are described in *Table 1*.

Seventy-six percent acknowledged having family support; 87.3%, school support; and 92.5%, peer support.

Thirty-three percent processed the change of sex in their identity card; 38.4% processed the change of gender and name in the EMR (for which they do not need the identity card change), but in half of these cases, the registry modification was incorrect.

Only three patients (2.8%) detransitioned their gender identity, and none of these cases had undergone surgery.

Table 2 describes the strategies of psychiatric, hormonal, and surgical therapies, and in *Table 3*, the main discomforts manifested according to gender identity.

The proportion of trans women was significantly higher in the under-9 group compared

to the older children group, where there was a higher proportion of trans men, 32% vs. 14% ($p = 0.04$).

No association was found between the use of psychiatric medication and the use of surgical interventions ($p = 0.4$). An association was found between the use of hormonal and surgical interventions ($p = 0.001$) and a greater use of hormonal strategies at older age ($p = 0.04$).

Of the total, 87,9% are in clinical follow-up (defined by the presence of consultations in the last year with a team professional) by professionals of the interdisciplinary team.

DISCUSSION

In our study, the population included were all persons under 24 (7-22 years old) attended by at least one member of an interdisciplinary team for the care of trans and non-binary persons. According to different authors, we considered 24 as the cut-off point for adolescence.²⁰ This concept defines the end of adolescence when some social roles have been completed in addition to reproductive capacity: life project, autonomy, and independence, among others. Our working group, and many others, are concerned with the health of people up to 24 years old.

Most of the children and non-binary children and adolescents were trans males. This data is consistent with other studies on trans children and adolescents and the 2022 census in Argentina. On the other hand, multiple studies of the adult trans population report that most people are trans women, but only those who consulted the healthcare system were included.^{1,3,4,7,9,13,15}

The average age at the onset of the transgender identity was 11 years; almost a quarter of the children and adolescents reported perceiving a trans or non-binary identity between the ages of 3 and 9 years. The assumption of identity is a complex process that involves different biographic moments in people. In a study conducted in the City of Buenos Aires, where a survey was conducted with 202 trans people between 18 and 65 years of age, 92.2% of the total reported self-perceiving themselves as trans before the age of 13, but that it took them longer to assume the social role of this identity. Likewise, 54% were able to socially express their identity between the ages of 14 and 18, representing an increase over data from a similar study in 2005 in which 45% were able to express their identity in this age group.¹⁷⁻¹⁹

It is striking that the trans women in our study

TABLE 1. Characteristics of trans and non-binary children and adolescents (n = 107)

	n	
Age at first consultation in years, mean (SD)	107	15.3 (3)
Age of self-perception of trans or non-binary gender identity in years, mean (SD)	96	11.1 (4.3)
Gender identity, n (%)	107	trans male 77 (72) trans woman 18 (16.8) nonbinary 12 (11.2)
Sexual orientation, n (%)	84	bisexual 39 (46.3) heterosexual 26 (31) homosexual 14 (16.7) pansexual 2 (2.4) asexual 1 (1.2) other 1 (1.2) does not know 1 (1.2)
Gender expression according to self-perception, n (%)	87	78 (89.7)
Initiation of sexual relations, n (%)	96	33 (34.4)
Age of onset of sexual intercourse, mean (SD)	33	16.1 (1.4)
Studying and/or working, n (%)	107	102 (97.1)
Comorbidities, n (%)	107	27 (25.2)

n: number, SD: standard deviation.

TABLE 2. Therapeutic strategies in trans and non-binary children and adolescents (n = 107)

Hormonal strategy, n (%)			48 (44.8)
Type of hormonal strategy, n (%)	Cross hormonal induction		27 (25.2)
	Pubertal inhibition (GnRH analogue)		8 (7.5)
	Pubertal inhibition and cross-hormonal induction		6 (5.6)
	Progestogenic oral contraceptives		7 (6.5)
Surgical strategy, n (%)			14 (13.1)
Type of surgical strategy, n (%)	Trans men (n = 77)	Masculinization of the thorax	12 (15.5)
	Trans women (n = 18)	Vaginoplasty + vulvoplasty	1 (5.5)
		Vulvoplasty	1 (5.5)
Mental health intervention, n (%)			60 (57.1)
Psychiatric medication, n (%)			30 (29.1)
Psychiatric hospitalization, n (%)			8 (7.8)

n: number.

TABLE 3. Main bodily discomforts of trans and non-binary children and adolescents by gender identity (n = 107)

Trans men, n (%) n = 77	Presence of breasts	45 (58.4)
	Menstruation	26 (33.7)
	High-pitched voice	3 (3.9)
	Wide hips	1 (1.3)
Trans women, n (%) n = 18	Male genitalia	7 (39)
	Absence of breasts	4 (22.2)
	Virile face	1 (5.5)
	Leg hair	1 (5.5)
Non-binary, n (%) n = 12	Presence of breasts	6 (50)
	Dysmenorrhea	3 (25)
	Menstruation	1 (8.3)

n: number.

manifested their gender identity at an earlier age than trans men. This is likely because trans men perceive less discrimination from the social environment during childhood. After all, usually, there is greater tolerance of gender stereotypical behaviors.^{15-17,19,21} The onset of puberty, with the appearance of secondary sexual characteristics and menarche, usually favors consultation with the health system.²²⁻²⁴

In most trans and non-binary children and adolescents, gender expression was by self-perceived gender, and about sexual orientation, almost half declared themselves bisexual. In the first survey on the trans population in 2012, nearly half of the people stated that they began to change gender expression between the ages of 13 and 17.^{17-19,21,22}

The trans and non-binary condition is constructed from each subject's perception. There is controversy in the literature about carrying out diagnostic studies or waiting until a certain age to accompany trans and non-binary persons in the health system. There is a tendency to respect the dynamic perceptions of each child and adolescent.^{1,3,19,25-27}

In our study, the children and adolescents who consulted received family support regarding health insurance and emotional support. This aspect was relevant since family support or rejection is critical to the comprehensive health of adolescents. It has been described that those who do not have family support have 6 times the risk of depression and eight times higher risk of attempted suicide than the general population.²¹

In addition, other studies reported that 70% of transgender people reported having moved away from their family when they were not yet of legal age. The reason for moving away was to assume their trans identity, and the younger the age of this assumption, the sooner they left home.^{19,21,24}

Almost all the children and adolescents in the sample were studying and working and reported a high level of peer, school, and family support. Likely, the development of more inclusive legal frameworks and the growing acceptance of diversities by the community have allowed for a better integration of this group.

Considering intersectionality –understood as an analytical tool that recognizes that multiple social factors such as gender, ethnicity, social class, and disability converge and multiply inequalities, disadvantages, and discrimination– it should be noted that our population is composed of families with high school or university

education, paid work and access to the health system.

A study conducted in Argentina in 2012 reported that 6 out of 10 trans women and 7 out of 10 trans men had dropped out of high school before the age of 18 because of discrimination suffered by school peers, teachers, and non-teaching school staff.²¹

It is to be expected that trans and non-binary children and adolescents feel the desire to have a body by their gender perception. Almost half demanded and received hormonal therapeutic strategies, like the 35-45% of cases described in November 2022 by a panel of experts.^{19,21,23}

This work reinforces the importance of consultation with a comprehensive approach adapting the strategies to each patient. Most of the literature supports the use of these strategies to mitigate the psychological discomfort generated by living with unwanted secondary sexual characteristics to their gender perception.^{3,27,28} The experiences around gender and body modifications are diverse and unique; not everyone has the same expectations or wishes to carry out modifications.^{1,3,18,19}

Clinical practice guidelines recommend a three-pillar approach: psychological, hormonal, and surgical strategies.^{3,19,28} There is a tendency to provide flexible hormonal strategies according to the needs and desires of each child.^{3,19}

The most frequently performed surgery was thoracic masculinization in trans men and, less frequently, vaginoplasty and vulvoplasty in trans women. However, the percentage of surgical strategies in trans women and trans men was the same.

It was expected that the use of hormonal strategies was chosen at an older age and that it has been associated with surgical interventions. The identity process is complex, prolonged, and flexible. Finally, although it is very infrequent, only 3 patients in our series detransitioned.³

The main discomforts reported in trans men were the presence of breasts and, in trans women, male genitalia.^{1,3,15}

We consider it essential to express that gender changes in medical records should be done correctly within the current regulatory framework. It is part of the monitoring and validating of this population, for which we must continue internal training.

This study has limitations, such as that it was conducted in a single healthcare center with an urban population with access to health

insurance, and the information was retrieved from the electronic medical record. However, we consider that it provides valuable information for understanding trans and non-binary children and adolescents in our community.

CONCLUSION

Most of the children and adolescents were transgender males and perceived good support from their environments. Almost half received hormonal therapeutic strategies; less than a quarter underwent surgical interventions; more than half required mental health intervention. Detransition was infrequent. ■

REFERENCES

- Comas A, Mignoli L (coord). Recomendaciones para la Atención Integral de la Salud de Niñeces y Adolescencias Trans, Travestis y No Binaries. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2021. [Accessed on: December 20, 2023]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-para-la-atencion-integral-de-la-saludde-nineces-y-adolescencias-trans>
- Olson J, Schrage SM, Belzer M, Simons LK, Clark LF. Physiologic and Psychosocial Characteristics of Transgender Youth Seeking Care for Gender Dysphoria. *J Adolesc Health*. 2015;57(4):374-80.
- Coleman E, Radix AE, Bouman WP, Brown GR, Vries AL, Deutsch MB, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *Int J Transgend Health*. 2022;23(Suppl 1):S1-259.
- Zucker KJ. Epidemiology of gender dysphoria and transgender identity. *Sex Health*. 2017;14(5):404-11.
- Meyer WJ 3rd. Gender identity disorder: an emerging problem for pediatricians. *Pediatrics*. 2012;129(3):571-3.
- Clark TC, Lucassen MFG, Bullen P, Denny SJ, Fleming TM, Robinson EM, et al. The health and well-being of transgender high school students: results from the New Zealand adolescent health survey (Youth'12). *J Adolesc Health*. 2014;55(1):93-9.
- Fernández-García O, Ballester-Arnal R, Iglesias Campos P, Morell-Mengual V, Gil-Llario MD. Transexualidad y adolescencia: una revisión sistemática. *INFAD (Barcelona) I*. 2018;2(1):91-104.
- Argentina. Instituto Nacional de Estadísticas y Censo (INDEC). Censo nacional de población, hogares y viviendas 2022: Cantidad de personas trans y no binaries en la población argentina. 2022. [Accessed on: December 20, 2023]. Available at: https://censo.gob.ar/wp-content/uploads/2023/12/censo2022_identidad_de_genero.pdf
- Rafferty J, Committee on psychosocial aspects of child and family health, Committee on adolescence, section on lesbian, gay, bisexual, and transgender health and wellness. Ensuring Comprehensive Care and Support for Transgender and Gender-Diverse Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2018;142(4):e20182162.
- Reisner SL, Veters R, Leclerc M, Zaslow S, Wolfrum S, Shumer D, et al. Mental health of transgender youth in care at an adolescent urban community health center: a matched retrospective cohort study. *J Adolesc Health*. 2015;56(3):274-9.
- Rider GN, McMorris BJ, Gower AL, Coleman E, Eisenberg ME. Health and Care Utilization of Transgender and Gender Nonconforming Youth: A Population-Based Study. *Pediatrics*. 2018;141(3):e20171683.
- Ley 26743 de Identidad de Género. Boletín oficial de la República Argentina, Buenos Aires, 24 de mayo de 2012. [Accessed on: December 20, 2023]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-26743-197860>
- Argentina.Registro Nacional de las Personas. Personas que rectificaron sus datos - identificatorios- de acuerdo a su identidad de género autopercebida desde la implementación de la Ley de identidad de género. 2021. [Accessed on: December 20, 2023]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2_cambio_identidad_de_genero_mayo2020_dnp_renaper.pdf
- Argentina. Ministerio de Cultura y Educación, Consejo Federal de Cultura y Educación. Lineamientos curriculares para la educación sexual integral. Buenos Aires: MINSAL, 2008. [Accessed on: December 20, 2023]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/lineamientos_0.pdf
- Recomendaciones para un abordaje respetuoso e inclusivo de las identidades de género trans/travestis, no binaries y de género fluido en el sistema educativo. [Accessed on: December 20, 2023]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/recomendaciones_abordaje_inclusivo_identidades_de_genero_accesible.pdf
- Eymann A, Bellomo M, Krauss M, Soto Perez A, Catsicaris C, Mulli V. Exploración de las percepciones de género en adolescentes. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(4):240-7.
- Asociación Civil Infancias Libres. Informe sobre la situación actual de las experiencias de niñeces y adolescencias trans y travestis. 2021. [Accessed on: December 20, 2023]. Available at: <http://recreo.gob.ar/wp-content/uploads/2022/10/Informe-Infancias-Libres-Agosto-2021-v1509.pdf>
- La revolución de las mariposas. A diez años de la gesta del nombre propio. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2017. [Accessed on: December 20, 2023]. Available at: https://revistampd.mpdefensa.gob.ar/sites/default/files/La%20revolucion%20de%20las%20mariposas%20a%20diez%20anos%20de%20la%20Gesta%20del%20Nombre%20Propio%20-20Programa%20de%20GPC3%A9nero%20y%20Diversidad%20Sexual%20MPD%20CABA_0.pdf
- Argentina. Ministerio de Salud. Inhibición e inducción puberal en niñeces y adolescencias trans, travestis y no binaries: documento de consenso. Buenos Aires: MINSAL, 2023. [Accessed on: December 20, 2023]. Available at: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-03/Inhibicion_e_induccion_puberal_Documento_de_consenso_3032023.pdf
- Sawyer SM, Azzopardi PS, Wickremarathne D, Patton GC. The age of adolescence. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(3):223-8.
- Primera Encuesta sobre Población Trans 2012: Travestis, Transexuales, Transgéneros y Hombres Trans. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos, INADI; 2012.
- Ryan C, Huebner D, Diaz RM, Sanchez J. Family rejection as a predictor of negative health outcomes in white and Latino lesbian, gay, and bisexual young adults. *Pediatrics*. 2009;123(1):346-52.
- Aristegui I, Zalazar V. Ley de identidad de género y acceso al cuidado de la salud de las personas trans en Argentina. Buenos Aires: Fundación Húesped; 2014.
- Esteve de Antonio I, Asenjo Araque N, Hurtado Murillo F, Fernández Rodríguez M, Vidal Hagemeyer A, Moreno-Pérez O, et al. Position statement: Gender dysphoria in childhood and adolescence. Working Group on Gender Identity and Sexual Development of the Spanish Society of

- Endocrinology and Nutrition (GIDSEEN). *Endocrinol Nutr.* 2015;62(8):380-3.
25. Coleman E. Version 7 of the World Professional Association for Transgender Health's Standards of Care. 2011 WPATH Biennial Symposium; 2011, september 24 - 28. Atlanta, Georgia, USA.
 26. Cohen-Kettenis PT, Klink D. Adolescents with gender dysphoria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(3):485-95.
 27. Olson J, Forbes C, Belzer M. Management of the transgender adolescent. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165(2):171-6.
 28. Moreno-Pérez O, Esteve De Antonio I, Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN). Guías de práctica clínica para la valoración y tratamiento de la transexualidad. Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN)* (anexo 1). *Endocrinol Nutr.* 2012;59(6):367-82.

Intoxicación aguda por cianuro debido a ingestión de semillas de damasco

Mehmet N. Talay¹ , Emre Güngör² , Özhan Orhan¹ 

RESUMEN

Introducción. La intoxicación por cianuro, sea accidental o intencional, es un peligro importante para adultos y niños, en especial en las comunidades donde la agricultura es la fuente principal de ingresos. Se describe la evolución clínica, complicaciones y resultados de casos de intoxicación por cianuro ocurridos luego de ingerir carozos y semillas de plantas que contienen glicósidos de cianuro, como los carozos de damasco y las almendras amargas.

Población y métodos. Se incluyeron todos los niños de 1-18 años de edad que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), con el diagnóstico presuntivo de intoxicación por cianuro, entre el 1 de enero de 2017 y el 8 de enero de 2022. Sus datos se analizaron retrospectivamente.

Resultados. Se analizaron 14 pacientes de los cuales 8 eran mujeres. El mes con más ingresos fue julio (42,8 %) en coincidencia con la estación de mayor actividad agrícola. Los síntomas más frecuentes fueron debilidad y fatiga (n = 7). Durante la internación, 4 pacientes presentaron cianosis y 3 tuvieron alteración del nivel de conciencia. Fue menos frecuente la presencia de vómitos, convulsiones, cefaleas, mareos y palpitaciones. En 4 pacientes se indicó hidroxocobalamina como antídoto por presentar acidosis en el estudio de gases en sangre. Todos los pacientes fueron dados de alta.

Conclusiones. La intoxicación por cianuro debería considerarse en pacientes pediátricos con hallazgos sospechosos, pérdida brusca de conocimiento, acidosis con brecha aniónica aumentada y acidosis láctica. Se debería investigar el antecedente de ingestión de damascos y almendras amargas.

Palabras clave: cianuro; toxicidad; damasco; ingestión; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10390>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10390.eng>

Cómo citar: Talay MN, Güngör E, Orhan Ö. Intoxicación aguda por cianuro debido a ingestión de semillas de damasco. *Arch Argent Pediatr.* 2025; 123(1):e202410390.

¹ Departamento de Pediatría, Mardin Artuklu University, Mardin, Turquía; ² Departamento de Emergencias Pediátricas, Mardin Training and Research Hospital, Mardin, Turquía.

Correspondencia para Özhan Orhan: ozhan.orhan@hotmail.com.tr

Financiamiento: Ninguno.

Conflictos de interés: Ninguno que declarar.

Recibido: 31-3-2024

Aceptado: 31-7-2024



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

INTRODUCCIÓN

El cianuro es una sustancia de acción rápida, conocida tradicionalmente como un veneno. Las semillas y carozos de algunos frutos, como las almendras amargas, damascos y duraznos, contienen un glicósido de cianuro denominado amigdalina.¹ Los carozos de damasco son más tóxicos debido al contenido más alto de cianuro y la facilidad para liberar cianuro de hidrógeno. Luego de ingerir carozos de damascos frescos, la amigdalina se convierte en cianuro de hidrógeno a través de varias reacciones enzimáticas en el organismo y puede llevar a una intoxicación letal, en especial en los niños.²

El cianuro inhibe el paso final de la fosforilación oxidativa, que es la reducción del oxígeno molecular para formar agua. A pesar de la entrega normal de oxígeno a los tejidos, se produce hipoxia celular. Además, se produce una acidosis metabólica grave por la reducción anaeróbica anormal del piruvato y la falla en la conversión de adenosina difosfato a adenosina trifosfato.³ En los casos de intoxicación por cianuro, los síntomas clínicos pueden variar, según los niveles de cianuro en sangre. Las manifestaciones pueden incluir salivación y lagrimeo aumentados, cefalea, mareos, acúfenos, vómitos, confusión, disnea, taquicardia, midriasis, pérdida de conocimiento, coma y eventualmente muerte.^{1,3,4}

El tratamiento de los casos de intoxicación por cianuro varía según la dosis ingerida y la sintomatología y signos del paciente. En casos leves, puede ser suficiente el tratamiento con oxígeno y las medidas de sostén. Los casos más graves pueden requerir la administración de antídotos e intervenciones médicas avanzadas.^{1,4,5} Como antídoto, hay dos opciones que se usan con mayor frecuencia: el "kit antídoto para cianuro" y la hidroxocobalamina (Cianokit®). El kit antídoto para cianuro contiene nitrito de amilo y de sodio, y tiosulfato de sodio. Las principales desventajas del kit antídoto para el cianuro son los efectos colaterales de los nitritos, como hipotensión y metahemoglobinemia, y la acción retardada del tiosulfato de sodio. En los últimos años, se han usado altas dosis de hidroxocobalamina como antídoto para el cianuro por su rápida acción y capacidad de separar el cianuro de la enzima citocromo oxidasa, para restaurar la función mitocondrial. Además, tiene un perfil bajo de efectos colaterales.⁶

El objetivo de este estudio fue describir las manifestaciones clínicas, complicaciones y evolución de pacientes con intoxicación por

cianuro por ingesta de carozos de damascos frescos.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio transversal retrospectivo, desarrollado entre el 1 de enero de 2017 y el 8 de enero de 2022 en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del Diyarbakir Gazi Yasargil Training and Research Hospital. Se incluyeron en el estudio los pacientes pediátricos que ingresaron con el diagnóstico presuntivo de intoxicación por cianuros. Se tomaron de las historias clínicas previas y de la hospitalización, datos de edad, sexo, síntomas antes del ingreso y características de los pacientes. Los pacientes se clasificaron según si recibieron o no tratamiento con hidroxocobalamina. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional (30.09.2022-187).

El objetivo principal fue describir las características clínicas de la intoxicación por cianuros. Como objetivo secundario se incluyó la relación entre las determinaciones iniciales de laboratorio y la indicación clínica de administrar hidroxocobalamina.

Consideraciones éticas

Diyarbakir Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Comité de Ética en Investigación Clínica No-Invasiva. Fecha: septiembre 30 de 2022. Decisión N°: 187.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 24. Las variables continuas con distribución paramétrica se expresaron como medias y desviación estándar (DE) y aquellas con distribución no paramétrica como mediana y rango intercuartílico (RIC). Las variables categóricas se expresaron como valores absolutos y porcentajes. Se utilizó la prueba t de Student para comparar la normalidad en la distribución de las variables, la prueba U de Mann-Whitney para las variables no paramétricas y la prueba de X² para las variables categóricas. La correlación se analizó con las pruebas de Pearson o Spearman.

RESULTADOS

Se incluyeron 14 pacientes admitidos en a UCIP por intoxicación por cianuros entre el 1 de enero de 2017 y el 8 de enero de 2022. La mediana de edad fue de 37 meses; 8 pacientes fueron mujeres. El valor de la escala de coma

de Glasgow (GCS por la sigla en inglés) fue de 15 para los pacientes que no recibieron hidroxocobalamina. De los 4 pacientes que recibieron el antídoto, uno tuvo un puntaje de GCS de 12 y otro, de 10. En todos los casos estaba el antecedente de la ingesta de semillas de damasco. Los síntomas iniciales y los hallazgos clínicos se muestran en la *Tabla 1*. Se realizó lavado gástrico y administración de carbón activado en 12 pacientes en el momento del ingreso. El principal hallazgo anormal en los estudios de laboratorio fue la acidosis metabólica (láctica) en 5 casos. Ningún paciente con acidosis metabólica recibió bicarbonato de sodio. El tratamiento de los 4 pacientes con altas dosis de hidroxocobalamina se debió a la presencia

de convulsiones en dos de ellos, taquicardia irreductible en otro y alteración del nivel de conciencia en el cuarto caso. Se observó cianosis de piel y labios en 4 pacientes, alteración del nivel de conciencia en 3 y náuseas y vómitos en 2. Los otros síntomas identificados, los datos demográficos, puntajes de la GCS y de la escala PRISM III (por las siglas de *Pediatric Risk of Mortality*) y duración de la estadía en la UCIP se muestran en la *Tabla 2*. La afectación más frecuente fue la debilidad y la fatiga en 7 pacientes.

El análisis de la distribución mensual de los casos mostró que la intoxicación por cianuro fue más frecuente en el mes de julio, con 6 casos (*Tabla 3*).

TABLA 1. Datos demográficos y características de los pacientes con intoxicación por cianuro (n = 14)

	Mediana (mínimo-máximo)
Edad (meses)	37 (27-179)
Peso corporal (kg)	17,5 (12-54)
Sexo (mujer/varón) n (%)	8/6 (57,2-42,8)
Tiempo entre la ingestión y el ingreso hospitalario (minutos)	195 (150-300)
Lavado gástrico (n)	12
Administración de antídoto (n)	4
Puntaje GCS al ingreso	15 (10-15)
Puntaje PRISM al ingreso	9.5 (9-23)
Tiempo de internación (horas)	61 (24-96)
Tiempo en la UCIP (horas)	47 (18-62)

GCS: escala de coma de Glasgow, PRISM: riesgo de mortalidad pediátrica; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

TABLA 2. Cuadro clínico de la intoxicación por cianuro (n = 14)

	n	%
Fatiga, debilidad	7	50
Cianosis labial	4	28,5
Alteración del nivel de conciencia	3	21,4
Vómitos	2	14,2
Convulsiones	2	14,2
Cefalea	1	7,1
Mareos	1	7,1
Palpitaciones	1	7,1

TABLA 3. Distribución de la exposición por meses (n = 14)

Mes	n	%
Mayo	1	7,1
Junio	4	28,5
Julio	6	42,8
Agosto	3	21,4

TABLA 4. Comparación de los datos de pacientes que recibieron o no tratamiento con hidroxocobalamina

	No recibieron hidroxocobalamina n = 10	Recibieron hidroxocobalamina n = 4	Correlación de Spearman	p
	Mediana (mínimo-máximo)	Mediana (mínimo-máximo)		
Internación en UCIP (horas)	33 (18/60)	54 (46/62)	0,49	0,07
Internación (horas)	50 (24/84)	73 (57/96)	0,45	0,11
GCS	15 (13/15)	12 (10/12)	-0,92	<0,05
PRISM III	9 (9/11)	19,50 (18/23)	0,84	<0,05
Relleno capilar (seg)	2 (1/2)	3,50 (2/4)	0,72	0,004
pH	7,37 (7,31/7,42)	7,28 (7,24/7,31)	-0,77	0,001
HCO ₃	20,21 (18,9/23,1)	16,87 (16,23/18,30)	-0,79	0,001
Brecha aniónica	-3,44 (-5,42/-2,31)	-8,62 (-11,4/-4,3)	-0,71	0,005
Lactato	2,03 (1,17/5,08)	6,17 (3,39/9,39)	-0,77	0,005

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos; GCS: escala de coma de Glasgow; PRISM III: riesgo de mortalidad pediátrica III.

En 4 pacientes críticamente enfermos, con acidosis, se administró como antídoto hidroxocobalamina. Al comparar los parámetros de laboratorio de estos pacientes con los de los casos no tratados con el antídoto, se encontró una correlación negativa entre el puntaje de la GCS, y los valores de pH, bicarbonato sódico, déficit de base y lactato. Además, se encontró una correlación significativa entre el puntaje de la GCS y la PRISM III, el tiempo de llenado capilar, y los valores de pH, bicarbonato sódico, déficit de base y lactatos ($p < 0,05$) (Tabla 4). No se registraron efectos colaterales por el tratamiento con el antídoto y la terapia de sostén. Todos los pacientes se recuperaron y fueron dados de alta. Durante el seguimiento no hubo complicaciones ni mortalidad.

DISCUSIÓN

La intoxicación aguda por cianuros puede afectar a los niños cuando consumen plantas y alimentos que contienen cianuro. Las semillas de algunos frutos como damascos, duraznos y almendras amargas, así como los porotos grandes planos y la planta de mandioca, se consideran alimentos que contienen cianuro. Entre ellos, las semillas de damasco son las más tóxicas por su alto contenido de cianuro y la facilidad con que liberan cianuro de hidrógeno. Cuando se ingieren las semillas de damasco enteras, el cianuro no se libera en forma significativa. Sin embargo, cuando se mastican y rompen entre los dientes, se libera una considerable cantidad de cianuro como consecuencia de la acción de la enzima lisosomal emulsina.²

Los signos y síntomas habituales incluyen cefalea, confusión, náuseas, bradicardia, hipotensión, somnolencia, pérdida de conciencia y colapso cardiovascular. La intoxicación por cianuro requiere tratamiento inmediato con oxígeno e hidroxocobalamina intravenosa.^{5,6}

Mientras que la intoxicación por cianuros en los adultos es más frecuente que esté asociada a accidentes como los incendios, en los niños ocurre con frecuencia por consumo de alimentos cianogénicos. Entre ellos se encuentran los brotes de bambú, las semillas de lino y las semillas de frutas con carozo como el damasco y el durazno, así como las semillas de arvejas y porotos como las habas y las cáscaras de la soja.^{1,7-9} En nuestro estudio los niños se intoxicaron por consumir semillas de damasco. La ubicación de nuestro hospital en el centro de la producción agrícola del país, explica la ingesta oral de semillas de damasco y el hecho que el 73,1 % de los pacientes se presentaron durante la estación de cosecha, en junio y julio.

Cuando la ingesta es oral, la masticación de las semillas libera mayor cantidad de cianuros lo que puede provocar síntomas clínicos graves en los niños. Las semillas de damasco, por su alto contenido de cianuros y su facilidad para liberar cianuro de hidrógeno, son más tóxicas que otras semillas.

Los síntomas más comunes observados en nuestros pacientes incluyeron debilidad, fatiga, cianosis de los labios, alteración del nivel de conciencia y vómitos. Otros síntomas no específicos como la debilidad y la fatiga, se observaron en la mitad de los pacientes. La intoxicación por cianuro es un verdadero desafío.

En la revisión de la literatura se encontró que los acúfenos y las náuseas se reportaron en forma similar a nuestros casos.^{3,9}

Los síntomas clínicos que provoca la ingestión están relacionados con la privación celular de oxígeno, provocada por la interrupción de la fosforilación oxidativa mitocondrial. El cianuro ataca el ion férrico en el citocromo a3, impide la función de la citocromo-c oxidasa mitocondrial. Esto provoca una alteración en el metabolismo mitocondrial oxidativo, que lleva a la privación celular de oxígeno y la acidosis láctica.¹⁰

Por eso, los sistemas orgánicos más afectados habitualmente son aquellos con mayor actividad metabólica y sensibilidad a la hipoxia, incluyendo el corazón y el cerebro.¹¹

Los signos clínicos aparecen pronto después de la ingestión. Las primeras manifestaciones de la intoxicación por cianuro incluyen síntomas neurológicos y respiratorios para compensar la hipoxia tisular. Los síntomas precoces incluyen confusión, cefalea, vértigo, mareos, náuseas, vómitos, palpitaciones, hiperventilación o disnea. Luego, la intoxicación aguda por cianuro conduce a la depresión neurológica, respiratoria y cardiovascular por la imposibilidad de compensar la hipoxia tisular. Pueden aparecer convulsiones, bradicardia, hipotensión, coma y paro cardiorrespiratorio. Incluso después de la fase aguda, la exposición al cianuro puede provocar daño neurológico permanente con variaciones desde síndromes extrapiramidales a estados vegetativos post-anóxicos.¹²⁻¹⁵

Cuando se comparan los pacientes que recibieron el antídoto con aquellos que no lo recibieron se observa que los pacientes tratados tenían un puntaje menor en la GCS en forma significativa ($p = 0,05$). El tiempo de relleno capilar, un indicador de perfusión, era más prolongado, en forma significativa ($p = 0,004$). Estos resultados reflejan el impacto clínico de la toxicidad por cianuro. El bloqueo de la fosforilación oxidativa aumenta la glicólisis y se produce acidosis láctica; la gravedad de esta se correlaciona con el nivel de intoxicación.^{3,16}

De acuerdo con los resultados de los estudios, en el grupo de pacientes que recibieron hidroxocobalamina había un importante grado de acidosis y disminución de los niveles de bicarbonato ($p = 0,001$). También se encontraron niveles elevados de lactato y mayor déficit de base ($p = 0,005$). Estos resultados indican que los pacientes tenían una acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada. La acidosis con

amplia brecha aniónica es típica de la intoxicación por cianuro. La acidosis metabólica se observa en dos tercios de los pacientes con intoxicación aguda por ingesta oral.¹⁷ Los niveles de cianuro pueden medirse en sangre, pero estos niveles séricos no necesariamente se correlacionan con los síntomas clínicos. La concentración de lactato aumenta proporcionalmente con el grado de intoxicación por cianuro, debido a la acidosis metabólica.¹⁸ El diagnóstico de intoxicación por cianuro debe considerarse como muy probable en casos donde existe la sospecha clínica y los hallazgos de laboratorio muestran una acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada. Consideramos que la administración temprana de hidroxocobalamina fue un factor importante para lograr el egreso de los pacientes sin morbilidad. Todos los casos fueron admitidos desde el Departamento de Emergencias a la UCIP donde se evaluaron sus puntajes PRISM III. Esta escala se considera excelente para discriminar entre supervivencia y mortalidad. Además, puede utilizarse para predecir el tiempo de estadía en los sobrevivientes.¹⁸ En los pacientes que recibieron el antídoto, los puntajes PRISM III fueron más altos en forma significativa ($p = 0,05$). En nuestro estudio, la indicación de tratamiento con el antídoto en los casos con antecedentes clínicos compatibles con intoxicación por cianuro, mostraron una correlación positiva con la concentración plasmática de lactato, el tiempo de relleno capilar y el puntaje PRISM III; la correlación fue negativa con el puntaje de la GSC, el pH venoso y el déficit de base. El uso de criterios específicos para el diagnóstico de intoxicación por cianuro sería útil para reducir el uso innecesario de hidroxocobalamina.

En conclusión, la intoxicación por cianuro debería considerarse cuando ingresa un niño al departamento de urgencias con pérdida brusca de la conciencia, puntaje bajo de la GCS y evidencia en los estudios de laboratorio de acidosis láctica con brecha aniónica aumentada.

La liberación de cianuro y de compuestos cianogénicos (como los nitrilos) que se produce al quemar algunos tejidos comunes (nailon, seda, lana) y muchos plásticos (melanina, poliuretano, poliacrilonitrilo) es la fuente más habitual de exposición humana al cianuro. En familias dedicadas a la agricultura, se debería preguntar a los niños, en forma exhaustiva, sobre el consumo de semillas y carozos de frutas como damascos, duraznos, cerezas, almendras amargas, almendras y manzanas.

La administración de antidotos a los pacientes intoxicados depende de los signos clínicos dado que no es práctico detectar probables niveles peligrosos de cianuro en sangre en este escenario. Además, incluso una determinación aislada en sangre, obtenida poco después, puede no ser representativa del nivel máximo por las dificultades para calcular la cinética del cianuro en la sangre.¹⁹

Limitaciones

El carácter retrospectivo de este estudio implica como limitación la posibilidad de obtener información clínica completa de cada caso. La documentación inconsistente y los distintos enfoques clínicos complican el análisis de todas las variables del estudio. Aunque discutimos los motivos de los desacuerdos, queda todavía la posibilidad del error en la indicación de hidroxocobalamina en pacientes evaluados por un solo profesional. Sería ideal tener la confirmación por laboratorio de la exposición al cianuro, pero esto no es posible en un estudio retrospectivo. De todas maneras, nuestro estudio refleja la práctica en la vida real dado que los niveles de cianuro no están disponibles para guiar las decisiones clínicas. Por último, para mejorar el cuidado del paciente, es necesaria la implementación prospectiva y el estudio de un protocolo para la etapa previa a la atención en el hospital, para tratar la intoxicación por cianuro, que puede validar o cuestionar nuestros hallazgos. ■

Agradecimientos

Los autores agradecemos a todos los participantes que aceptaron ser incluidos en el estudio.

REFERENCIAS

- Geller RJ, Barthold C, Sainers JA, Hall AH. Pediatric Cyanide Poisoning: Causes, Manifestations, Management, and Unmet Needs. *Pediatrics*. 2006;118(5):2146-58.
- Holzbecher MD, Moss MA, Ellenberger HA. The cyanide content of laetrile preparations, apricot, peach and apple seeds. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1984;22(4):341-7.
- Reade MC, Davies SR, Morley PT, Dennett J, Jacobs IC, Council AR. Review article: management of cyanide poisoning. *Emerg Med Australas*. 2012;24(3):225-38.
- eckerman N, Leikin SM, Aitchinson R, Yen M, Wills BK. Laboratory interferences with the newer cyanide antidote: hydroxocobalamin. *Semin Diagn Pathol*. 2009;26(1):49-52.
- Hamel J. A review of acute cyanide poisoning with a treatment update. *Crit Care Nurse*. 2011;31(1):72-81; quiz 2.
- Dang S, Tsui AK, Herndon R, Babiak C, Szkotak A, Füzéry AK, et al. Hydroxocobalamin interference in routine laboratory tests: Development of a protocol for identifying samples and reporting results from patients treated with Cyanokit™. *Clin Biochem*. 2021;91:31-8.
- Cumpston KL, Rodriguez V, Nguyen T, MacLasco A, Zin C, Rose SR, et al. Evaluation of prehospital hydroxocobalamin use in the setting of smoke inhalation. *Am J Emerg Med*. 2021;50:365-8.
- Mintegi S, Clerigue N, Tipo V, Ponticiello E, Lonati D, Burillo-Putze G, et al. Pediatric cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. Toxicology Surveillance System of the Intoxications Working Group of the Spanish Society of Paediatric Emergencies. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(11):1234-40.
- Haden M, Wheatley N, Gray LA, Bradberry SM, Sandilands EA, Thanacoody RH, et al. Potential cyanide poisoning reported to the UK national poisons information service: 2008-2019. *Clin Toxicol (Phila)*. 2022;60(9):1051-8.
- Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1127-40.
- Way JL. Cyanide intoxication and its mechanism of antagonism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1984;24:451-81.
- Mushtaq F, Graham CA. Discharge from the accident and emergency department after smoke inhalation: influence of clinical factors and emergency investigations. *Eur J Emerg Med*. 2004;11(3):141-4.
- Lawson-Smith P, Jansen EC, Hyldegaard O. Cyanide intoxication as part of smoke inhalation—a review on diagnosis and treatment from the emergency perspective. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011;19:14.
- Rosenow F, Herholz K, Lanfermann H, Weuthen G, Ebner R, Kessler J, et al. Neurological sequelae of cyanide intoxication—the patterns of clinical, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography findings. *Ann Neurol*. 1995;38(5):825-8.
- Fortin JL, Desmettre T, Manzon C, Judic-Peureux V, Peugeot-Mortier C, Giocanti JP, et al. Cyanide poisoning and cardiac disorders: 161 cases. *J Emerg Med*. 2010;38(4):467-76.
- Baud FJ, Borron SW, Mégarbane B, Trout H, Lapostolle F, Vicaut E, et al. Value of lactic acidosis in the assessment of the severity of acute cyanide poisoning. *Crit Care Med*. 2002;30(9):2044-50.
- Yen D, Tsai J, Wang LM, Kao WF, Hu SC, Lee CH, et al. The clinical experience of acute cyanide poisoning. *Am J Emerg Med*. 1995;13(5):524-8.
- Kaur A, Kaur G, Dhir SK, Rai S, Sethi A, Brar A, Singh P. Pediatric Risk of Mortality III Score - Predictor of Mortality and Hospital Stay in Pediatric Intensive Care Unit. *J Emerg Trauma Shock*. 2020;13(2):146-50.
- Geldner G, Koch EM, Gottwald-Hostalek U, Baud F, Burillo G, Fauville JP, et al. Report on a study of fires with smoke gas development: determination of blood cyanide levels, clinical signs and laboratory values in victims. *Anaesthesist*. 2013;62(8):609-16.

Acute cyanide intoxication due to apricot seed ingestion

Mehmet N. Talay¹ , Emre Güngör² , Özhan Orhan¹ 

ABSTRACT

Introduction: Cyanide poisoning, whether it be accidental or intentional, remains a significant danger to adults and children, especially in societies where agriculture is a primary source of income. We examined the clinical follow-up, complications, and results of cyanide poisoning cases that occurred after eating the pits and seeds of plants containing cyanide glycosides, such as apricot kernels and almonds.

Methods: Between 01/01/2017 and 01/08/2022, 14 children aged 1-18 years who were followed up with a prediagnosis of cyanide poisoning in our Paediatric Intensive Care Unit (PICU) were retrospectively analysed.

Results: Eight of the patients followed with a preliminary diagnosis of cyanide poisoning were female and six were male. The most common admission month was July (42.8%) coinciding with the agricultural season. The most common symptoms at presentation were weakness and fatigue (n = 7). In the PICU, 4 patients presented lip cyanosis; 3, altered level of consciousness. Vomiting, seizure, headache, dizziness and palpitations were less frequent. Four patients were treated with hydroxocobalamin (Cyanokit®) as an antidote due to acidosis in their blood gases. All patients treated for cyanide poisoning were discharged.

Conclusions: Cyanide poisoning should be considered in paediatric patients with suspicious findings, sudden loss of consciousness, increased anion gap acidosis and lactic acidosis. The history of eating the seeds of plants such as apricot and almonds should be investigated.

Keywords: cyanides, toxicity; apricot seeds; ingestion; pediatrics.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10390>.eng

To cite: Talay MN, Güngör E, Orhan Ö. Acute cyanide intoxication due to apricot seed ingestion. *Arch Argent Pediatr.* 2021 ;FGHFD6202410390.

¹ Department of Pediatrics, Mardin Artuklu University, Mardin, Turkey; ² Department of Pediatric Emergency, Mardin Training and Research Hospital, Mardin, Turkey.

Correspondence to Özhan Orhan: ozhan.orhan@hotmail.com.tr

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-31-2024

Accepted: 7-31-2024



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

Cyanide is a rapidly acting substance that is traditionally known as a poison. The seeds and kernels of certain fruits, like almonds, apricots, and peaches, contain a cyanogenic glycoside called amygdalin.¹ Apricot kernels are more toxic due to their higher cyanide content and the easier release of hydrogen cyanide. After the consumption of fresh apricot kernels, amygdalin is converted into hydrogen cyanide through various enzymatic reactions in the body, which can lead to fatal poisoning especially in children.²

Cyanide inhibits the final step of oxidative phosphorylation, which is the reduction of molecular oxygen to water. Despite normal oxygen delivery to tissues cellular hypoxia occurs. In addition severe metabolic acidosis results from the inadequate anaerobic reduction of pyruvate and the conversion of adenosine diphosphate to adenosine triphosphate.³ In cases of cyanide poisoning clinical symptoms can vary depending on the blood cyanide levels. Clinical manifestations may include increased salivation and lacrimation, headache, dizziness, tinnitus, vomiting, confusion, dyspnea, tachycardia, mydriasis, loss of consciousness, coma and can even cause death.^{1,3,4}

The treatment for cyanide poisoning cases varies depending on the dose ingested and the patient's signs and symptoms. In mild cases, oxygen therapy and supportive measures may be sufficient. More severe cases may require the administration of antidotes and advanced medical intervention.^{1,4,5} In antidote therapy there are two commonly used options: the "cyanide antidote kit" and hydroxocobalamin (Cyanokit®). The cyanide antidote kit contains amyl nitrite, sodium nitrite and sodium thiosulfate. The main disadvantages of the cyanide antidote kit are the side effects of nitrites, such as hypotension and methemoglobinemia and the delayed onset of action of sodium thiosulfate. In recent years, high-dose hydroxocobalamin has been used as a cyanide antidote due to its rapid action and ability to separate cyanide from the enzyme cytochrome oxidase thus restoring mitochondrial function. It also has a low side effects profile.⁶

This study aimed to describe the clinical observations, complications and outcomes of cyanide poisoning cases resulting from the consumption of fresh apricot kernels.

METHODS

It was a retrospective, cross-sectional study

carried out between 01/01/2017 and 01/08/2022 in the Pediatric Intensive Care Unit of Diyarbakir Gazi Yasargil Training and Research Hospital. Fourteen pediatric patients who presented with a preliminary diagnosis of cyanide poisoning were included in the study. Age, gender, characteristics and patient's prehospital symptoms were analysed from their prehospital and hospital records. Patients were classified according to whether hydroxocobalamin use was indicated or not. This study was approved by the institutional review board (30.09.2022-187).

The primary outcome was to describe the clinical characteristics of cyanide poisoning. Secondary outcomes included the relationship between initial laboratory measurements and clinical indications for hydroxocobalamin.

Ethical considerations

Diyarbakir Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee, Date: 30.09.2022, Decision no:187

Statistical analysis

Analyses were performed using SPSS 24. Among continuous variables, those with parametric distribution were expressed as mean standard deviation (SD) and those with nonparametric distribution were expressed as median (IQR). Categorical variables were expressed as absolute values and percentages. Student's t-test was used to compare normally distributed variables; the Mann-Whitney U test for nonparametric variables and the χ^2 test for categorical variables. Pearson or Spearman were used for correlation tests.

RESULTS

Our study included fourteen patients admitted to the PICU for cyanide poisoning between 01/01/2017 and 01/08/2022. The median age was 37 months and eight patients were female. The Glasgow Coma Scale (GCS) was 15 for patients who did not receive the antidote. Among the four patients who received the antidote, one had a GCS of 12 and another had a GCS of 10. All cases had a history of eating apricot seeds. Patient's initial symptoms and clinical findings were shown in *Table 1*. Stomach lavage followed by activated charcoal was performed on twelve patients on admission. The main abnormal result of laboratory investigations was metabolic (lactic) acidosis in five patients. No patient with

metabolic acidosis received sodium bicarbonate. The treatment given to four patients included high doses of hydroxocobalamin because two of them had seizures, one had intractable tachycardia and one had altered level of consciousness. Blue skin and lips were observed in 4 cases, altered level of consciousness in 3 cases and nausea/vomiting in 2. The other symptoms identified are presented in *Table 2*. Demographic data at admission, Glasgow Coma Scale (GCS) scores, Paediatric Risk of Mortality (PRISM) III values and intensive care length of stay are presented in *Table 2*. The most common complaints were weakness and fatigue in 7 patients (50%).

The analysis of the monthly distribution of cases showed that cyanide poisoning was most frequently

observed in July with 6 cases (*Table 3*)

Four critically ill patients with acidosis received as antidote hydroxocobalamin. Comparing the laboratory parameters of patients who received the antidote and those who did not, a negative correlation was observed between GCS, pH, sodium bicarbonate, base excess and lactate values. Furthermore, a significant correlation was found between GCS, PRISM III score, capillary refill time, pH, sodium bicarbonate, base excess, and lactate ($p < 0.05$) (*Table 4*). There was no side effect of antidote treatment and supportive therapy. All patients recovered and were discharged.

During the follow-up there were no complications or mortality.

TABLE 1 Demographic data and patient characteristics of cyanide poisoning (n = 14)

	Median (minimum-maximum)
Age (months)	37 (27-179)
Body weight (kg)	17.5 (12-54)
Gender (Girl/Boy) n (%)	8/6 (57.2-42.8)
Time to hospital admission after intake (min)	195 (150-300)
Gastric lavage (n)	12
Antidote given (n)	4
GCS at admission	15 (10-15)
PRISM score at admission	9.5 (9-23)
Length of stay (hours)	61 (24-96)
PICU, length of stay (hours)	47 (18-62)

GCS: Glasgow Coma Scale, PRISM: Pediatric risk of mortality; PICU: Pediatric Intensive Care Unit.

TABLE 2. Clinical features of cyanide poisoning

	n	%
Fatigue, weakness	7	50
Lips cyanosis	4	28.5
Altered level of consciousness	3	21.4
Vomiting	2	14.2
Seizure	2	14.2
Headache	1	7.1
Dizziness	1	7.1
Palpitation	1	7.1

TABLE 3. Distribution of exposure by months

Month	n	%
May	1	7.1
June	4	28.5
July	6	42.8
August	3	21.4

TABLE 4. Comparison of data of patients who received and did not receive hydroxocobalamin

	Not received hydroxocobalamin n: 10	Hydroxocobalamin administration n: 4	Spearman correlation	p
	Median (min/max)	Median (min/max)		
PICU length of stay (hours)	33 (18/60)	54 (46/62)	0.49	0.07
Length of stay (hours)	50 (24/84)	73 (57/96)	0.45	0.11
GCS	15 (13/15)	12 (10/12)	-0.92	<0.05
PRISM III score	9 (9/11)	19.50 (18/23)	0.84	<0.05
Capillary refill time (sec)	2 (1/2)	3.50 (2/4)	0.72	0.004
pH	7.37 (7.31/7.42)	7.28 (7.24/7.31)	-0.77	0.001
HCO ₃	20.21 (18.9/23.1)	16.87 (16.23/18.30)	-0.79	0.001
Anion gap	-3.44 (-5.42/-2.31)	-8.62 (-11.4/-4.3)	-0.71	0.005
Lactate	2.03 (1.17/5.08)	6.17 (3.39/9.39)	-0.77	0.005

PICU: Pediatric Intensive Care Unit; GCS: Glasgow Coma Scale; PRISM III: Pediatric risk of mortality III.

DISCUSSION

Acute cyanide poisoning can affect children when they consume plants and foods containing cyanide. The seeds of fruits such as apricots, peaches and almonds as well as large, flat beans and the cassava plant are considered cyanide-containing foods. Among these foods, apricot seeds are the more toxic due to their high cyanide content and their ease of releasing hydrogen cyanide. When apricot seeds are swallowed whole, cyanide is not released significantly. However, when crushing and breaking them between the teeth, a considerable amount of cyanide is released as a consequence of the action of the lysosomal enzyme emulsin.² Common signs and symptoms include headache, confusion, nausea, bradycardia, hypotension, drowsiness, loss of consciousness, and cardiovascular collapse. Cyanide poisoning requires rapid treatment with oxygen therapy and intravenous hydroxocobalamin.^{5,6}

While cyanide poisoning in adults is more commonly associated with incidents like fires, in children it often occurs due to the consumption of cyanogenic foods. These include bamboo shoots, flaxseeds, and the seeds of stone fruits such as apricot and peach as well as the seeds of peas and beans like lima beans and the shells of soybeans.^{1,7-9} In our study, all children were poisoned as a result of consuming apricot seeds. The location of our hospital in the country's agricultural production center explains both the oral intake of apricot seeds and the fact that 73.1% of the patients presented during the harvesting season in June and July. In oral intake, the chewing of seeds releases a greater

quantity of cyanide which can result in severe clinical symptoms in children. Apricot seeds, with both their high cyanide concentration and their easy release of hydrogen cyanide are more toxic than other seeds. The most common symptoms observed in our patient group include weakness, fatigue, bluish discoloration of the lips, altered level of consciousness and vomiting. Nonspecific symptoms such as weakness and fatigue, were observed in approximately half of the patients. About cyanide poisoning, this presents a significant challenge. A review of the literature revealed that dizziness and nausea were reported in a similar proportion to our study.^{3,9} The clinical symptoms resulting from ingestion are linked to cellular oxygen deprivation caused by the disruption of mitochondrial oxidative phosphorylation. Cyanide attaches to the ferric ion in cytochrome a3, impeding the function of mitochondrial cytochrome-c oxidase. This results in a disturbance in mitochondrial oxidative metabolism, culminating in cellular oxygen deprivation and lactic acidosis.¹⁰ Therefore, the organ systems most commonly affected are those most metabolically active and sensitive to hypoxia, including the heart and brain.¹¹ Clinical signs begin shortly after ingestion. Early manifestations of cyanide toxicity include neurological and respiratory symptoms to compensate for tissue hypoxia. The early symptoms include confusion, headache, vertigo, dizziness, nausea, vomiting, palpitations, hyperventilation or shortness of breath. Then acute cyanide poisoning leads to neurological, respiratory, and cardiovascular depression due to the inability to compensate for tissue hypoxia. Eventually, seizures,

bradycardia, hypotension, coma, respiratory and cardiac arrest may occur. But even after the acute phase, cyanide exposure can result in permanent neurological disabilities ranging from various extrapyramidal syndromes to post-anoxic vegetative states.¹²⁻¹⁵ When comparing the groups of patients who received the antidote and those who did not, it was observed that the patients who received the antidote had a significantly lower GCS ($p = 0.05$). Capillary refill time, an indicator of perfusion, was significantly prolonged ($p = 0.004$). These results reflect the clinical impact of cyanide toxicity. As oxidative phosphorylation is blocked, increased glycolysis results in lactic acidosis, the severity of which correlates with the level of poisoning.^{3,16}

Based on laboratory test results, in the group of patients who received hydroxocobalamin, there was a significant degree of acidosis and decreased bicarbonate levels ($p = 0.001$). Elevated lactate levels and increased base deficit were also observed ($p = 0.005$). These results indicate that the patients had increased anion gap metabolic acidosis. Acidosis is typical in cyanide metabolic poisoning with a high anion gap. Metabolic acidosis is observed in two-thirds of patients acutely poisoned through oral ingestion.¹⁷ Cyanide levels can be measured in the blood, but serum cyanide levels may not necessarily correlate with clinical symptoms. The concentration of lactate increases proportionally with the amount of cyanide poisoning due to metabolic acidosis.¹⁶ The diagnosis of cyanide poisoning should be strongly considered in cases where there is clinical suspicion and laboratory findings reveal an increased anion gap metabolic acidosis. We consider that the early administration of hydroxocobalamin was an important factor in achieving the discharge of all our patients without morbidity. All patients were admitted from the emergency department to the intensive care unit, and their PRISM III scores were assessed. PRISM III score is considered excellent in discriminating between survival and mortality. Moreover, it can be utilized to predict the length of stay among survivors.¹⁸ In patients who received the antidote, PRISM III scores were found to be significantly higher ($p = 0.05$). In our study the indication for treatment with the antidote in patients with compatible clinical history with cyanide poisoning showed a positive correlation with plasma lactate concentration, capillary refill time, and PRISM III score; the correlation

was negative with GCS, venous pH, and base excess. The use of specific criteria to diagnose cyanide poisoning would be helpful in reducing the unnecessary use of hydroxocobalamin.

In conclusion, cyanide poisoning should be considered in children presenting to the emergency department with sudden loss of consciousness, decreased GCS, and laboratory evidence of increased anion gap metabolic acidosis or lactic acidosis.

The release of cyanide and cyanogenic compounds (such as nitriles) from the burning of common fabrics (nylon, silk, wool) and many plastics (melamine, polyurethane, polyacrylonitrile) is the most common source of human exposure to cyanide. Children of agricultural families should be thoroughly questioned about the consumption of seeds and kernels of fruits such as apricots, peaches, cherries, bitter almonds, almonds, and apples.

Administering antidotes to affected patients often depends on clinical signs, as it's not practical to detect potentially harmful blood cyanide levels at the scene. Furthermore, even single blood analyses taken later may not reliably indicate peak levels due to difficulties in calculating cyanide kinetics in the blood.¹⁹

LIMITATIONS

The retrospective nature of the study poses limitations in extracting comprehensive clinical information for each case. Inconsistent documentation and varying clinical approaches complicate the analysis of all study variables. Although we addressed reasons for disagreements, there is still potential for misclassification of hydroxocobalamin indication in patients evaluated by a single expert. While it would have been ideal to have laboratory confirmation of cyanide exposure, obtaining this retrospectively was not feasible. Nevertheless, our study reflects real-world clinical practice as cyanide levels are currently unavailable for guiding clinical decisions. Lastly, to enhance patient care, there is a need for prospective implementation and study of a prehospital protocol for treating cyanide toxicity, which can validate or challenge our findings. ■

Acknowledgement

Authors thank all participants who agreed to participate in the study.

REFERENCES

- Geller RJ, Barthold C, Saiers JA, Hall AH. Pediatric Cyanide Poisoning: Causes, Manifestations, Management, and Unmet Needs. *Pediatrics*. 2006;118(5):2146-58.
- Holzbecher MD, Moss MA, Ellenberger HA. The cyanide content of laetrile preparations, apricot, peach and apple seeds. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1984;22(4):341-7.
- Reade MC, Davies SR, Morley PT, Dennett J, Jacobs IC, Council AR. Review article: management of cyanide poisoning. *Emerg Med Australas*. 2012;24(3):225-38.
- Beckerman N, Leikin SM, Aitchinson R, Yen M, Wills BK. Laboratory interferences with the newer cyanide antidote: hydroxocobalamin. *Semin Diagn Pathol*. 2009;26(1):49-52.
- Hamel J. A review of acute cyanide poisoning with a treatment update. *Crit Care Nurse*. 2011;31(1):72-81; quiz 2.
- Dang S, Tsui AK, Herndon R, Babiak C, Szkotak A, Füzéry AK, et al. Hydroxocobalamin interference in routine laboratory tests: Development of a protocol for identifying samples and reporting results from patients treated with Cyanokit™. *Clin Biochem*. 2021;91:31-8.
- Cumpston KL, Rodriguez V, Nguyen T, MacLasco A, Zin C, Rose SR, et al. Evaluation of prehospital hydroxocobalamin use in the setting of smoke inhalation. *Am J Emerg Med*. 2021;50:365-8.
- Mintegi S, Clerigue N, Tipo V, Ponticciello E, Lonati D, Burillo-Putze G, et al. Pediatric cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. Toxicology Surveillance System of the Intoxications Working Group of the Spanish Society of Paediatric Emergencies. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(11):1234-40.
- Haden M, Wheatley N, Gray LA, Bradberry SM, Sandilands EA, Thanacoody RH, et al. Potential cyanide poisoning reported to the UK national poisons information service: 2008-2019. *Clin Toxicol (Phila)*. 2022;60(9):1051-8.
- Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1127-40.
- Way JL. Cyanide intoxication and its mechanism of antagonism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1984;24:451-81.
- Mushtaq F, Graham CA. Discharge from the accident and emergency department after smoke inhalation: influence of clinical factors and emergency investigations. *Eur J Emerg Med*. 2004;11(3):141-4.
- Lawson-Smith P, Jansen EC, Hyldegaard O. Cyanide intoxication as part of smoke inhalation--a review on diagnosis and treatment from the emergency perspective. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011;19:14.
- Rosenow F, Herholz K, Lanfermann H, Weuthen G, Ebner R, Kessler J, et al. Neurological sequelae of cyanide intoxication--the patterns of clinical, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography findings. *Ann Neurol*. 1995;38(5):825-8.
- Fortin JL, Desmettre T, Manzon C, Judic-Peureux V, Peugeot-Mortier C, Giocanti JP, et al. Cyanide poisoning and cardiac disorders: 161 cases. *J Emerg Med*. 2010;38(4):467-76.
- Baud FJ, Borron SW, Mégarbane B, Trout H, Lapostolle F, Vicaut E, et al. Value of lactic acidosis in the assessment of the severity of acute cyanide poisoning. *Crit Care Med*. 2002;30(9):2044-50.
- Yen D, Tsai J, Wang LM, Kao WF, Hu SC, Lee CH, et al. The clinical experience of acute cyanide poisoning. *Am J Emerg Med*. 1995;13(5):524-8.
- Kaur A, Kaur G, Dhir SK, Rai S, Sethi A, Brar A, Singh P. Pediatric Risk of Mortality III Score - Predictor of Mortality and Hospital Stay in Pediatric Intensive Care Unit. *J Emerg Trauma Shock*. 2020;13(2):146-50.
- Geldner G, Koch EM, Gottwald-Hostalek U, Baud F, Burillo G, Fauville JP, et al. Report on a study of fires with smoke gas development: determination of blood cyanide levels, clinical signs and laboratory values in victims. *Anaesthesist*. 2013;62(8):609-16.

Brote epidémico de dengue 2023: experiencia de un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires

Carolina Ordoñez¹, Sofía S. Carril¹ , Elisa Espinosa Charris¹, Antonella Antonelli Sanz¹, Christian Vergara¹, Laura Talarico¹ , Alicia S. Mistchenko² , Eduardo L. López¹

RESUMEN

Introducción. El dengue es una infección viral que puede cursar de forma asintomática o incluir manifestaciones graves. El objetivo del trabajo es describir las características de una población pediátrica durante el brote epidémico del 2023.

Población y métodos. Estudio de corte transversal que incluyó pacientes con dengue probable o confirmado atendidos del 13 de marzo de 2023 al 19 de mayo de 2023 en un hospital pediátrico de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Resultados. Se incluyeron 112 pacientes. La mediana de edad fue 12 años; el 58 % fueron varones. El 76 % procedía de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. El 25 % tenía convivientes con sintomatología compatible con caso sospechoso. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre, cefalea con dolor retroocular y mioartralgias. Las alteraciones de laboratorio más frecuentes fueron la leucopenia (65 %) y la elevación de transaminasas (60 %). El 21 % (24/112) presentó signos de alarma y requirió internación. La leucopenia, la plaquetopenia y el aumento de transaminasas se asociaron con la presencia de signos de alarma. Se confirmaron 53 pacientes por PCR-RT detectable, el serotipo 2 fue el más frecuente. Se asumieron como casos probables de dengue 21 pacientes con prueba NS1 positiva, 18 pacientes con IgM positiva y 20 pacientes con clínica y nexa epidemiológico. No hubo casos de dengue grave.

Conclusión. Durante la infección por dengue, la sospecha clínica precoz y el reconocimiento de los parámetros de laboratorio asociados a los signos de alarma resultan esenciales para un adecuado abordaje de la enfermedad y un tratamiento de sostén precoz.

Palabras clave: dengue; infecciones por arbovirus; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10417>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10417.eng>

Cómo citar: Ordoñez C, Carril SS, Espinosa Charris E, Antonelli Sanz A, Vergara C, Talarico L, et al. Brote epidémico de dengue 2023: experiencia de un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410417.

¹ Programa de Infectología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

² Laboratorio de Virología, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Sofía Carril: sofiacarril@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 25-4-2024

Aceptado: 9-8-2024



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

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad infecciosa sistémica y dinámica. La infección puede cursar de forma asintomática o manifestarse con un amplio espectro clínico, que incluye manifestaciones graves y no graves.¹

La enfermedad es causada por un virus que se transmite a través de la picadura de un mosquito perteneciente al género *Aedes*, principalmente el *Aedes aegypti*, vector de esta enfermedad. El virus dengue pertenece a la familia *Flaviviridae* y existen 4 serotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. Cualquier serotipo puede producir formas graves de la enfermedad, aunque los serotipos 2 y 3 han sido asociados a la mayor cantidad de casos graves.²

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en el 2023, entre las semanas epidemiológicas (SE) 1 y 24, se notificó en la región de las Américas un total de 2 102 848 casos de dengue, con una tasa de incidencia acumulada de 214 casos cada 100 000 habitantes. En Argentina, durante el 2023 hasta la SE 24, se notificaron 114 680 casos de dengue. Los casos registrados a la semana 24 del 2023 son 153 veces superiores al mismo período del 2022 y 7 veces superiores en comparación al promedio de los últimos 5 años.³

En la región de las Américas, circulan los cuatro serotipos del virus del dengue. En Argentina, hasta la SE 24 del 2023, circularon los serotipos 1, 2 y 3.³ Varios estudios han demostrado que la frecuencia de casos graves depende de la cepa del virus, por lo tanto, el monitoreo de la distribución temporal de serotipos y subtipos en áreas endémicas prevé información del riesgo de dengue grave. El DENV-2 es el serotipo que con mayor frecuencia produce casos graves, seguido de DENV-3, DENV-1 y DENV-4.⁴

El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas, epidemiológicas, de laboratorio y de evolución de los pacientes con dengue atendidos en un hospital pediátrico de tercer nivel durante las SE 11 a 20 del brote epidémico del 2023.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, de corte transversal. Se incluyeron pacientes que fueron atendidos en el consultorio ambulatorio de infectología pediátrica y salas de internación del Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez (hospital pediátrico de tercer nivel de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires) en el período comprendido

entre marzo y mayo de 2023. Mediante una ficha de recolección y su carga digital, se obtuvieron datos demográficos, epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y evolutivos.

Criterio de inclusión: Pacientes entre 0 y 18 años que cumplieran criterios de caso probable o confirmado de dengue.

Criterio de exclusión: Pacientes que durante su evolución presentaron otro diagnóstico alternativo que haya permitido descartar dengue.

Definiciones¹

Caso sospechoso de dengue: persona que vive o ha viajado en los últimos 14 días a zonas con transmisión de dengue y presenta fiebre aguda, normalmente de 2 a 7 días y dos o más de las siguientes manifestaciones:

- náuseas, vómitos
- exantema
- mialgias, artralgias
- cefalea, dolor retroorbitario
- petequias o prueba del torniquete positiva – leucopenia

También puede ser considerado caso sospechoso todo niño proveniente o residente en zona con transmisión de dengue, con cuadro febril agudo, habitualmente de 2 a 7 días y sin etiología aparente.

Dengue con signos de alarma: es todo caso de dengue que presenta, cerca de la caída de la fiebre o a la caída de esta o en las horas siguientes, uno o más de los siguientes signos:

- dolor abdominal intenso y continuo o a la palpación del abdomen
- vómitos persistentes
- acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural, pericárdico)
- sangrado de mucosas
- letargo o irritabilidad
- hipotensión postural (lipotimia)
- hepatomegalia mayor de 2 cm
- aumento progresivo del hematocrito

Dengue grave: es todo caso de dengue que tiene una o más de las siguientes manifestaciones:

- shock o dificultad respiratoria debido a extravasación de plasma
- sangrado considerado clínicamente importante por los médicos tratantes (ejemplos: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central)
- compromiso grave de órganos (miocarditis, hepatitis [transaminasas elevadas ≥ 1000 UI/L], encefalitis u otros órganos).

Caso probable de dengue: todo caso sospechoso de dengue que tiene un resultado positivo de IgM o NS1 o nexo clínico-epidemiológico (entiéndase caso con nexo epidemiológico como toda persona que vive o ha estado en la misma zona que un caso confirmado de dengue en un lapso de 30 días).

Caso confirmado de dengue: todo caso de dengue confirmado por laboratorio (técnicas moleculares: RT-PCR en tiempo real u otras; seroconversión de IgM o IgG pareado o aumento de cuatro veces el valor de IgG).

Análisis estadístico

Se describieron las variables numéricas utilizando la media y la desviación estándar (DE) o la mediana y el rango intercuartílico (RIC); las variables categóricas se expresaron como número y porcentaje. Se utilizó la prueba de Mann-Whitney para la comparación de medias. Para la comparación de variables nominales, se utilizó la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo a todo valor de $p < 0,05$. Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS versión 25.0.

Consideraciones éticas

Estudio aprobado con fecha 18/5/23 por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez (código de registro: 9778).

RESULTADOS

Durante el período analizado, se atendió un total de 773 pacientes en el consultorio ambulatorio de Infectología Pediátrica. 174 pacientes correspondieron a casos sospechosos de dengue, lo cual representó el 27,9 % de las consultas. Se incluyeron 112 pacientes (64 %) con diagnóstico de dengue probable o confirmado según criterios microbiológicos o clínico-epidemiológicos de la OPS.¹ Las características epidemiológicas y clínicas de la población estudiada se resumen en la *Tabla 1*.

Según las definiciones de la OPS mencionadas,¹ se asumió caso confirmado de dengue en 53 pacientes (47,3 %) con técnica de PCR-RT detectable. El serotipo 2 fue predominante, detectado en 44 pacientes (el 83 % de todas las PCR-RT positivas), mientras que 9 pacientes presentaron serotipo 1. Por otra parte, se asumieron como casos probables

59 pacientes: 21/59 (19 %) con prueba NS1 positiva, 18/59 (16 %) con serología IgM para dengue positiva y 20/59 (18 %) con nexo epidemiológico en los que no se realizaron pruebas diagnósticas de laboratorio. Todos los pacientes con dengue confirmado o probable recibieron el mismo seguimiento clínico y tratamiento.

La mediana de edad fue de 12 años (RIC 9-14 años); el 58 % fueron varones. El 76 % de los pacientes procedía de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, mientras que el 24 %, del Gran Buenos Aires.

Ningún paciente refirió viajes previos a la consulta. El 19 % (21/112) había tenido contacto con un caso sospechoso de dengue en los últimos 15 días. El 25 % (28/112) presentaba convivientes con sintomatología compatible con caso sospechoso. El 21 % (24/112) refirió que en su escuela y/o barrio había casos sospechosos de dengue. Ningún paciente presentó comorbilidades asociadas.

Todos los pacientes consultaron por la presencia de síntomas; la demora entre el inicio de los síntomas (primer día de fiebre) y la primera consulta presentó una mediana de 2 días (RIC 1-4 días). La fiebre estuvo presente en el 100 % de los casos, con una mediana de duración de 3 días (RIC 1-9 días). La cefalea con dolor retroocular y las mioartralgias fueron los síntomas más frecuentes, se presentaron en el 93 % de los casos, seguidos de dolor abdominal, vómitos y exantema cutáneo.

Del total de los pacientes con dengue probable o confirmado, el 21 % (24/112) presentó signos de alarma. El sangrado de mucosas fue el signo de alarma más frecuente presente en el 50 % de estos pacientes. De todos los pacientes con signos de alarma, 16 requirieron internación en sala de clínica pediátrica, con una mediana de duración de 2 días (RIC 1-4 días). El resto de los pacientes presentaron intolerancia a la vía oral que requirió observación y tratamiento en guardia durante menos de 12 horas.

En cuanto a los parámetros de laboratorio, la leucopenia (leucocitos $< 4000/\text{mm}^3$) estuvo presente en el 65 % (73/112) y fue la alteración del laboratorio más frecuente. La mediana de glóbulos blancos (GB) fue de $3600/\text{mm}^3$ con un rango de 1800 a $17\,300/\text{mm}^3$. El 21 % de los pacientes (23/112) presentó plaquetopenia ($< 100\,000$ plaquetas [PQ]) con una mediana del recuento plaquetario de $178\,000/\text{mm}^3$ con un rango entre $19\,000/\text{mm}^3$ y $447\,000/\text{mm}^3$. La

TABLA 1. Características epidemiológicas y clínicas de la población estudiada (N = 112)

	N	%
Edad mediana en años (RIC)	12	(2-18)
Sexo masculino	65	58
Procedencia		
CABA	85	76
PBA	27	24
Nexo epidemiológico		
Contacto con caso confirmado de dengue	21	19
Convivientes sintomáticos	28	25
Casos sospechosos en barrio/escuela/trabajo	24	21
Tiempo desde el inicio de la fiebre hasta la primera consulta (mediana)	2	(2-4)
Síntomas		
Fiebre	112	100
Cefalea/dolor retroocular	104	93
Mioartralgias	104	93
Dolor abdominal	75	67
Vómitos	56	50
Exantema	55	49
Náuseas	48	43
Diarrea	34	30
Signos de alarma	24	21
Epistaxis	14	13
Gingivorragia	7	6
Petequias	6	5
Prurito	5	4
Duración de la fiebre en días (rango)	3	(1-9)
Signos de alarma	24	21
Sangrado de mucosas	12	50
Dolor abdominal intenso o sostenido	6	25
Vómitos persistentes	3	12,5
Caída brusca del valor de plaquetas	3	12,5

N: número; CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; PBA: provincia de Buenos Aires; RIC: rango intercuartílico.

leucopenia y la plaquetopenia se asociaron significativamente con la presencia de signos de alarma ($p = 0,002$ y $p < 0,001$, respectivamente). La media del recuento de GB y de PQ fue menor en los pacientes con signos de alarma (media de GB: $3337/\text{mm}^3$; media de PQ: $131\,958/\text{mm}^3$) que en los casos de dengue sin signos de alarma (media de GB: $4830/\text{mm}^3$; media de PQ: $192\,284/\text{mm}^3$) ($p < 0,006$ para ambos casos). La presencia de epistaxis se asoció significativamente con el hallazgo de plaquetopenia en el hemograma ($p = 0,006$). Según valores normales de hematocrito para sexo y edad, solo 7/112 pacientes presentaron hemoconcentración. El 60 % (67/112) de los pacientes presentó aumento de transaminasas, con una mediana de glutámico oxalacético transaminasa (GOT) de 42,5 (rango: 7-401 UI/L) y de glutámico piruvato transaminasa (GPT) de 30,5 (rango: 6-299 UI/L). La elevación de transaminasas se asoció de

forma significativa con la presencia de signos de alarma ($p = 0,008$).

DISCUSIÓN

En los últimos 30 años, el dengue en la región de las Américas ha tenido una tendencia ascendente con picos epidémicos. Nuestro país ha presentado importantes brotes de dengue durante el año 2016 con 40 072 casos y durante el año 2020 con 50 385 casos. Durante el año 2023 se registraron 139 496 casos de dengue, cifra significativamente mayor a la de los brotes anteriores.^{3,5,6}

Las causas de este comportamiento ascendente son multifactoriales y podrían relacionarse a una mayor densidad del vector, al alto número de personas susceptibles durante esos períodos, a la circulación de diferentes serotipos virales, así como a fenómenos propios de las cepas circulantes en relación

con su virulencia y patogenicidad. Los cambios medioambientales y socioeconómicos, como el crecimiento poblacional, la urbanización no planificada, el aumento de la pobreza y las migraciones, contribuyen a este fenómeno.⁷ Sin embargo, resulta evidente que el dengue se ha urbanizado, provocando un aumento de casos en ciudades importantes como la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el conurbano bonaerense.

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes (76 %) procedían de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el resto, del Gran Buenos Aires. No se presentaron casos importados de dengue. En el 65 % (73/112) de los pacientes, se registró algún tipo de nexo epidemiológico con la enfermedad: contacto con persona con dengue confirmado, convivientes sintomáticos o casos sospechosos en el barrio y/o escuela. En consonancia con otros trabajos,^{8,9,10} todos los pacientes consultaron dentro de las 48 horas del inicio de la fiebre y los síntomas más frecuentes fueron la fiebre, la cefalea y las mioartralgias. Del total de los casos, el 21 % (24/112) presentó dengue con signos de alarma, porcentaje superior al reportado por Cazes *et al.* durante el brote en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires en 2016.¹⁰ En nuestro trabajo, el serotipo DENV-2 fue predominante (el 83 % de todas las PCR positivas), a diferencia de lo ocurrido durante los brotes de los años 2016 y 2020 en los cuales el serotipo DENV-1 fue el más frecuente. Según el Boletín Epidemiológico Nacional del año 2023, hasta la SE 31 el DENV-2 predominó en todas las provincias del Noroeste argentino (NOA) y en la región Centro.⁹⁻¹¹

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, se evidenció un alto porcentaje de pacientes con leucopenia similar a lo reportado en otros estudios.¹⁰ Durante la infección por el virus dengue, resulta esencial la identificación temprana de los signos de alarma que permita instaurar un tratamiento de sostén precoz. En nuestro trabajo, la presencia de leucopenia, la plaquetopenia y la elevación de las transaminasas se asociaron de forma significativa con la aparición de signos de alarma. Estos parámetros deben alertar y promover, durante el seguimiento ambulatorio, la búsqueda exhaustiva de estos signos. Por el contrario, la hemoconcentración no resultó un hallazgo frecuente ni se asoció con la gravedad de la enfermedad, y se presentó en un bajo porcentaje de los pacientes (6 %), similar a lo reportado en otro estudio reciente.⁹

Mantener la tasa de letalidad por dengue por

debajo del 0,05 % es una de las metas de impacto previstas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para la región. Uno de los principales desafíos radica en distinguir tempranamente esta arbovirosis de otras causas de síndrome febril agudo.⁸ En nuestra serie, no hubo fallecidos por dengue. Dado que no existe un tratamiento específico, resulta fundamental realizar un diagnóstico clínico oportuno, identificar precozmente los signos de alarma e instaurar un tratamiento de sostén temprano para evitar casos graves y muertes.

Las estrategias de prevención de la enfermedad son un pilar fundamental para su control. Es necesario fortalecer continuamente la vigilancia epidemiológica, las estrategias de comunicación social y la promoción de políticas ambientales para el control del vector. Recientemente, en Argentina se aprobó la vacuna de virus atenuados tetravalente a partir de los 4 años de edad, la cual constituye otra herramienta de prevención. Si bien la tasa de mortalidad y el porcentaje de formas graves de dengue son bajos, la OPS considera su introducción en entornos con alta carga viral y alto índice de transmisión para maximizar el impacto en salud, para lograr así disminuir la carga de enfermedad y evitar la sobrecarga del sistema de salud.¹²

Las fortalezas de este trabajo radican en describir una amplia serie de pacientes con infección por virus del dengue durante el brote epidemiológico de 2023 en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Esta serie permite conocer las características epidemiológicas de la enfermedad y profundizar sobre la variación de los serotipos circulantes y sus diferentes manifestaciones clínicas y signos de gravedad.

CONCLUSIÓN

Durante la infección por dengue, la sospecha clínica precoz y el reconocimiento de los parámetros de laboratorio asociados a signos de alarma resultan esenciales para un adecuado abordaje de la enfermedad. En este trabajo, se destaca un porcentaje elevado de pacientes con dengue con signos de alarma, probablemente relacionado a la predominancia del DENV-2 durante el brote epidemiológico del 2023 en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. ■

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: Guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2da ed. Washington, D.C.: OPS; 2016. [Consulta: 4

- de enero de 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28232>
- Efermedades infecciosas. Dengue. Guía para el Equipo de Salud. 4ª ed. Ministerio de Salud de la Nación; 2015. [Consulta: 4 de enero de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000062cnt-guia-dengue-2016.pdf>
 - Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Dengue en la Región de las Américas. 5 de julio de 2023. Washington, D.C. OPS/OMS; 2023. [Consulta: 4 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-dengue-region-americas-5-julio-2023>
 - Cortés FM, Gómez SY, Ocazone RE. Subtipos de virus dengue serotipos 2, 3 y 4 aislados en el Departamento de Santander, Colombia. *Rev Cubana Med Trop*. 2007;59(3):186-92.
 - Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Dengue, chikunguña y Zika. 10 de junio de 2023. Washington, D.C. OPS/OMS; 2023. [Consulta: 4 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-dengue-chikunguna-zika-10-junio-2023>
 - Argentina. Ministerio de Salud. Boletín integrado de vigilancia. Secretaria de promoción y programas sanitarios. 2016;SE26(316). [Consulta: 4 de enero de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/boletin-integrado-de-vigilancia-n316-se26.pdf>
 - Pavlicich V. Dengue: revisión y experiencia en pediatría. *Arch Pediatr Urug*. 2016;87(2):143-56.
 - Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Indicadores tempranos de infección por dengue en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64(6):523-9.
 - Fiora MB, Gonzalez ML, Aguirre JP, Bacigalupo A, Garnero A, Rosa AM, et al. Estudio observacional de las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio en pacientes pediátricos con dengue de la ciudad de Córdoba. *Arch Argent Pediatr*. 2024;122(1):e202202972.
 - Cazes CI, Carballo CM, Praino ML, Ferolla FM, Mistchenko A, Contrini MM, et al. Brote epidémico de dengue en la Ciudad de Buenos Aires, 2016: características clínicas y hematológicas de la infección en una población pediátrica. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(1):e63-7.
 - Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Nacional. 2023;SE52(685). [Consulta: 4 de enero de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-epidemiologico-nacional-n-685-se-52-2023>
 - Organización Panamericana de la Salud. Aspectos destacados de la XI Reunión ad hoc del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la OPS. Washington, D.C. OPS; 2024. [Consulta: 4 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/11-1-2024-aspectos-destacados-xi-reunion-ad-hoc-grupo-tecnico-asesor-gta-sobre>

2023 epidemic dengue fever outbreak: the experience of a pediatric hospital in the City of Buenos Aires

Carolina Ordoñez¹, Sofía S. Carril¹ , Elisa Espinosa Charris¹, Antonella Antonelli Sanz¹, Christian Vergara¹, Laura Talarico¹ , Alicia S. Mistchenko² , Eduardo L. López¹

ABSTRACT

Introduction. Dengue is a viral infection that may be asymptomatic or include severe manifestations. This study aims to describe the characteristics of a pediatric population during the epidemic outbreak in 2023.

Population and methods. This cross-sectional study included patients with probable or confirmed dengue fever who were seen from March 13, 2023, to May 19, 2023, in a pediatric hospital in the Autonomous City of Buenos Aires.

Results. A total of 112 patients were included. The median age was 12 years; 58% were male. Seventy-six percent of them came from the City of Buenos Aires. Twenty-five percent had cohabitants with symptoms compatible with a suspected case. The most frequent clinical manifestations were fever, headache, retro-ocular pain, myalgia, and arthralgia. The most frequent laboratory alterations were leukopenia (65%) and elevated transaminases (60%). Twenty-one percent (24/112) presented alarm signs and required hospitalization. Leukopenia, plateletopenia, and elevated transaminases were associated with the presence of alarm signs. RT-PCR was detected in fifty-three patients; serotype 2 was the most frequent. Twenty-one patients had positive NS1 tests, 18 patients had positive IgM, and 20 patients with clinical and epidemiological links were assumed to be probable dengue cases. There were no cases of severe dengue.

Conclusion. Early clinical suspicion and recognition of laboratory parameters associated with alarm signs are essential for an adequate approach to the disease and early supportive treatment during dengue infection.

Keywords: dengue; arbovirus infections; pediatrics.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10417.eng>

To cite: Ordoñez C, Carril SS, Espinosa Charris E, Antonelli Sanz A, Vergara C, Talarico L, et al. 2023 epidemic dengue fever outbreak: the experience of a pediatric hospital in the City of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410417.

¹ Pediatric Infectious Diseases Program, School of Medicine, Universidad de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina; ² Virology Laboratory, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Sofía Carril: sofiacarril@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 4-25-2024

Accepted: 8-9-2024



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

INTRODUCTION

Dengue is a systemic and dynamic infectious disease. The infection may be asymptomatic or manifest with a broad clinical spectrum, including severe and non-severe manifestations.¹

The disease is caused by a virus transmitted through the bite of a mosquito belonging to the *Aedes* genus, mainly *Aedes aegypti*, the vector of this disease. Dengue virus belongs to the *Flaviviridae* family, and there are four serotypes: DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4. Any serotype can produce severe forms of the disease, although serotypes 2 and 3 have been associated with the highest number of severe cases.²

According to the Pan American Health Organization (PAHO), in 2023, between epidemiological weeks (SE) 1 and 24, a total of 2 102 848 cases of dengue were reported in the Americas region, with a cumulative incidence rate of 214 cases per 100 000 population. In Argentina, during 2023, up to SE 24, 114 680 cases of dengue were reported. The cases reported up to week 24 of 2023 are 153 times higher than the same period in 2022 and 7 times higher than the average of the last five years.³

In the Americas, all four dengue virus serotypes circulate. In Argentina, up to SE 24, 2023, serotypes 1, 2, and 3 were circulating.³ Several studies have shown that the frequency of severe cases depends on the virus strain; therefore, monitoring the temporal distribution of serotypes and subtypes in endemic areas provides information on the risk of severe dengue. DENV-2 is the serotype that most frequently produces severe cases, followed by DENV-3, DENV-1 and DENV-4.⁴

This study aims to describe the clinical, epidemiological, laboratory, and evolution characteristics of patients with dengue fever seen in a tertiary pediatric hospital during SE 11 to 20 of the 2023 epidemic outbreak.

POPULATION AND METHODS

Descriptive, cross-sectional study. The study included patients who were seen in the pediatric infectious disease outpatient clinic and inpatient wards of the Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez (third-level pediatric hospital of the Autonomous City of Buenos Aires) during the period between March and May 2023. Demographic, epidemiological, clinical, diagnostic, and evolutionary data were obtained using a collection form and digital upload.

Inclusion criteria: Patients between 0 and 18 years of age who met the criteria of a probable or confirmed case of dengue.

Exclusion criteria: Patients who, during their evolution, presented another alternative diagnosis that allowed ruling out dengue.

Definitions¹

A suspected case of dengue: a person who lives in or has traveled in the last 14 days to areas with dengue transmission and presents acute fever, usually 2 to 7 days, and two or more of the following manifestations:

- nausea, vomiting
- exanthema
- myalgia, arthralgia
- headache, retro-orbital pain
- petechiae or positive tourniquet test - leukopenia

Any child coming from or residing in an area with dengue transmission, with acute febrile symptoms, usually lasting 2 to 7 days and with no apparent etiology, may also be considered a suspected case.

Dengue with alarm signs: Any case of dengue that presents, close to the onset of fever or at the onset of fever or in the following hours, one or more of the following signs:

- severe and continuous abdominal pain or pain on palpation of the abdomen,
- persistent vomiting,
- fluid accumulation (ascites, pleural effusion, pericardial effusion),
- mucosal bleeding,
- lethargy or irritability,
- postural hypotension (lipotimia),
- hepatomegaly greater than 2 cm,
- progressive increase in hematocrit.

Severe dengue fever: Any case of dengue fever that has one or more of the following manifestations:

- shock or respiratory distress due to plasma extravasation,
- bleeding considered clinically significant by the treating physicians (examples: hematemesis, melena, voluminous metrorrhagia, central nervous system bleeding),
- severe organ involvement (myocarditis, hepatitis [elevated transaminases ≥ 1000 IU/L], encephalitis, or other organs).

Probable case of dengue: Any suspected case of dengue that has a positive result of IgM or NS1 or clinical-epidemiological nexus (defined as a case with epidemiological nexus as any

person who lives or has been in the same area as a confirmed case of dengue within 30 days).

Confirmed case of dengue: Any laboratory-confirmed case of dengue (molecular techniques: real-time RT-PCR or others; seroconversion of paired IgM or IgG or fourfold increase in IgG).

Statistical analysis

Numerical variables were described using mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR); categorical variables were expressed as numbers and percentages. The Mann-Whitney test was used to compare means. The chi-square or Fisher's exact test was used to compare nominal variables. Any p-value <0.05 was considered statistically significant. The data were analyzed using the SPSS® version 25.0 statistical package.

Ethical considerations

The study was approved by the Ethics and Research Committee of the Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez (registration code: 9778) on 5/18/23.

RESULTS

During the period analyzed, 773 patients were seen in the Pediatric Infectious Diseases outpatient clinic. One hundred seventy-four patients corresponded to suspected dengue fever cases, representing 27.9% of the consultations. In this group of patients, 112 patients (64%) were diagnosed with probable or confirmed dengue according to PAHO microbiological or clinical-epidemiological criteria.¹ The epidemiological and clinical characteristics of the population studied are summarized in *Table 1*.

According to the PAHO definitions above,¹ confirmed case of dengue was assumed in 53 patients (47.3%) with detectable RT-PCR technique. Serotype 2 was predominant, detected in 44 patients (83% of all positive RT-PCR), while 9 presented serotype 1. On the other hand, 59 patients were assumed to be probable cases: 21/59 (19%) with positive NS1 test, 18/59 (16%) with positive IgM serology for dengue, and 20/59 (18%) with epidemiological nexus in whom no laboratory diagnostic tests were performed. All confirmed or probable dengue patients received the same clinical follow-up and treatment.

The median age was 12 years (IQR: 9-14); 58% were male. Seventy-six percent of the patients were from the Autonomous City of Buenos Aires, while 24% were from Greater

Buenos Aires.

No patient reported travel prior to consultation. Nineteen percent (21/112) had had contact with a suspected case of dengue in the last 15 days. Twenty-five percent (28/112) had cohabitants with symptomatology compatible with a suspected case. Twenty-one percent (24/112) reported suspected dengue cases in their school and neighborhood. None of the patients had associated comorbidities.

All patients consulted for the presence of symptoms; the delay between the onset of symptoms (first day of fever) and the first consultation had a median of 2 days (IQR: 1-4 days). Fever was present in 100% of cases, with a median duration of 3 days (IQR: 1-9 days). Headache with retro-ocular pain, myalgia, and arthralgia were the most frequent symptoms, occurring in 93% of cases, followed by abdominal pain, vomiting, and skin rash.

Of all patients with probable or confirmed dengue fever, 21% (24/112) had alarm signs. Mucosal bleeding was the most frequent alarm sign in 50% of these patients. Of all patients with alarm signs, 16 were hospitalized in the pediatric clinic ward, with a median duration of 2 days (IQR: 1-4 days). The rest of the patients presented intolerance to the oral route that required observation and on-call treatment for less than 12 hours.

Regarding laboratory parameters, leukopenia (leukocytes <4000/mm³) was present in 65% (73/112) and was the most frequent laboratory alteration. The median white blood cell (WBC) count was 3600/mm³, ranging from 1800 to 17300/mm³. Twenty-one percent of patients (23/112) had plateletopenia (<100000 platelets [PT]) with a median platelet count of 178000/mm³ (range: 19000-447000/mm³). Leukopenia and plateletopenia were significantly associated with the presence of alarm signs ($p = 0.002$ and $p < 0.001$, respectively). Mean WBC and PT counts were lower in patients with alarm signs (mean WBC: 3337/mm³; mean PT: 131958/mm³) than in dengue cases without alarm signs (mean WBC: 4830/mm³; mean PT: 192284/mm³) ($p < 0.006$ for both cases). Epistaxis was significantly associated with the finding of plateletopenia in the hemogram ($p = 0.006$). According to normal hematocrit values for sex and age, only 7/112 patients presented hemoconcentration. Sixty percent (67/112) of the patients had increased transaminases, with a median glutamic oxaloacetic transaminase (GOT)

TABLE 1. Epidemiological and clinical characteristics of the population studied (N = 112)

	N	%
Median age in years (IQR)	12	(2-18)
Male	65	58
Origin		
CABA	85	76
PBA	27	24
Epidemiological link		
Contact with a confirmed case of dengue	21	19
Symptomatic cohabitants	28	25
Suspicious cases in neighborhood/school/workplace	24	21
Time from onset of fever to first visit (median)	2	(2-4)
Symptoms		
Fever	112	100
Retroocular headache/pain	104	93
Myalgia and arthralgia	104	93
Abdominal pain	75	67
Vomiting	56	50
Exanthema	55	49
Nausea	48	43
Diarrhea	34	30
Warning signs	24	21
Epistaxis	14	13
Gingivorrhagia	7	6
Petechiae	6	5
Pruritus	5	4
Duration of fever in days (range)	3	(1-9)
Warning signs	24	21
Mucosal bleeding	12	50
Severe or sustained abdominal pain	6	25
Persistent vomiting	3	12.5
Sudden drop in platelet value	3	12.5

N: number, CABA: Autonomous City of Buenos Aires (by its Spanish acronym), IQR: interquartile range, PBA: province of Buenos Aires (by its Spanish acronym).

of 42.5 IU/L (range: 7-401 IU/L) and glutamate pyruvate transaminase (GPT) of 30.5 (range: 6-299 IU/L). The elevation of transaminases was significantly associated with alarm signs ($p = 0.008$).

DISCUSSION

In the last 30 years, dengue in the region of the Americas has had an upward trend with epidemic peaks. Our country presented significant dengue outbreaks in 2016, with 40 072 cases, and in 2020, 50 385 cases. During 2023, 139 496 cases of dengue fever were reported, significantly higher than in previous outbreaks.^{3,5,6}

The causes of this upward behavior are multifactorial. They could be related to a higher vector density, the high number of susceptible people during these periods, the circulation of different viral serotypes, and phenomena specific to the circulating strains concerning its

virulence and pathogenicity. Environmental and socioeconomic changes, such as population growth, unplanned urbanization, increased poverty, and migration, contribute to this phenomenon.⁷ However, it is evident that dengue has become urbanized, causing an increase in cases in major cities such as the Autonomous City of Buenos Aires and the Buenos Aires metropolitan area.

In our study, most of the patients (76%) came from the Autonomous City of Buenos Aires and the rest from Greater Buenos Aires. There were no imported cases of dengue. In 65% (73/112) of the patients, there was some epidemiological link with the disease: contact with a person with confirmed dengue, symptomatic cohabitants, or suspected cases in the neighborhood and school. In line with other studies,⁸⁻¹⁰ all patients consulted within 48 hours of the onset of fever, and the most frequent symptoms were fever, headache,

myalgia, and arthralgia. Of the total number of cases, 21% (24/112) presented dengue with alarm signs, a higher percentage than that reported by Cazes et al. during the outbreak in the Autonomous City of Buenos Aires in 2016.¹⁰ In our study, serotype DENV-2 was predominant (83% of all positive PCRs), unlike what occurred during the 2016 and 2020 outbreaks in which serotype DENV-1 was the most frequent. According to the 2023 National Epidemiological Bulletin, up to SE 31 DENV-2 predominated in all provinces of northwestern Argentina (NOA) and the Central region.⁹⁻¹¹

Laboratory findings showed a high percentage of patients with leukopenia, similar to those reported in other studies.¹⁰ During dengue virus infection, early identification of warning signs is essential to establish early supportive treatment. In our work, leukopenia, plateletopenia, and elevated transaminases were significantly associated with the appearance of alarm signs. These parameters should alert and promote the exhaustive search for these signs during outpatient follow-up. In contrast, hemoconcentration was neither a frequent finding nor associated with disease severity and was present in a low percentage of patients (6%), similar to that reported in another recent study.⁹

One of the impact goals that PAHO set for the region is maintaining the dengue case fatality rate per 100 000 live births below 0.05%. One of the main challenges lies in distinguishing this arbovirolosis from other causes of acute febrile syndrome at an early stage.⁸ In our series, there were no deaths due to dengue. Since there is no specific treatment, timely clinical diagnosis, early identification of warning signs, and early supportive treatment are essential to avoid severe cases and deaths.

Disease prevention strategies are a fundamental pillar for disease control. It is necessary to continuously strengthen epidemiological surveillance, social communication strategies, and the promotion of environmental policies for vector control. Recently, Argentina approved the tetravalent attenuated virus vaccine from 4 years of age, another prevention tool. Although the mortality rate and the percentage of severe forms of dengue are low, PAHO considers its introduction in environments with high viral load and high transmission rates to maximize the health impact, thus reducing the disease burden and avoiding overloading the health system.¹²

The strengths of this study lie in the description of an extensive series of patients with dengue virus infection during the 2023 epidemiological outbreak in the Autonomous City of Buenos Aires. This series allows us to know the epidemiological characteristics of the disease and to study in depth the variation of the circulating serotypes and their different clinical manifestations and signs of severity.

CONCLUSION

Early clinical suspicion and recognition of laboratory parameters associated with alarm signs are essential for an adequate approach to dengue infection. This study highlights a high percentage of dengue patients with alarm signs, probably related to the predominance of DENV-2 during the 2023 epidemiological outbreak in the Autonomous City of Buenos Aires. ■

REFERENCES

1. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: Guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2da ed. Washington, D.C.: OPS; 2016. [Accessed on: January 4, 2024]. Available at: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28232>
2. Enfermedades infecciosas. Dengue. Guía para el Equipo de Salud. 4ª ed. Ministerio de Salud de la Nación; 2015. [Accessed on: January 4, 2024]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000062cnt-guia-dengue-2016.pdf>
3. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Dengue en la Región de las Américas. 5 de julio de 2023. Washington, D.C. OPS/OMS; 2023. [Accessed on: January 4, 2024]. Available at: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-dengue-region-americas-5-julio-2023>
4. Cortés FM, Gómez SY, Ocazone RE. Subtipos de virus dengue serotipos 2, 3 y 4 aislados en el Departamento de Santander, Colombia. *Rev Cubana Med Trop*. 2007;59(3):186-92.
5. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Dengue, chikunguña y Zika. 10 de junio de 2023. Washington, D.C. OPS/OMS; 2023. [Accessed on: January 4, 2024]. Available at: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-dengue-chikunguna-zika-10-junio-2023>
6. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín integrado de vigilancia. Secretaria de promoción y programas sanitarios. 2016;SE26(316). [Accessed on: January 4, 2024]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/boletin-integrado-de-vigilancia-n316-se26.pdf>
7. Pavlichich V. Dengue: revisión y experiencia en pediatría. *Arch Pediatr Urug*. 2016;87(2):143-56.
8. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Indicadores tempranos de infección por dengue en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64(6):523-9.
9. Fiora MB, Gonzalez ML, Aguirre JP, Bacigalupo A, Garnero A, Rosa AM, et al. Estudio observacional de las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio en pacientes pediátricos con dengue de la ciudad de Córdoba. *Arch Argent Pediatr*. 2024;122(1):e202202972.

10. Cazes CI, Carballo CM, Praino ML, Ferolla FM, Mistchenko A, Contrini MM, et al. Brote epidémico de dengue en la Ciudad de Buenos Aires, 2016: características clínicas y hematológicas de la infección en una población pediátrica. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(1):e63-7.
11. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Nacional. 2023;SE52(685). [Accessed on: January 4, 2024]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-epidemiologico-nacional-n-685-se-52-2023>
12. Organización Panamericana de la Salud. Aspectos destacados de la XI Reunión ad hoc del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la OPS. Washington, D.C. OPS; 2024. [Accessed on: January 4, 2024]. Available at: <https://www.paho.org/es/noticias/11-1-2024-aspectos-destacados-xi-reunion-ad-hoc-grupo-tecnico-asesor-gta-sobr>

La fibra en la nutrición enteral: ¿por qué y para qué?

Adriana Fernández^a, María del Carmen Toca^b, Gabriel Vinderola^c, Patricia Sosa^d

RESUMEN

Las fórmulas enterales que contienen fibra, diseñadas para ser administradas de forma oral o por sonda, han sido utilizadas durante décadas. Si bien su indicación en población pediátrica no cuenta con un consenso global, el conocimiento sobre los beneficios de la utilización de fibra en relación con el intestino, para promover una microbiota más saludable, ha crecido en los últimos años. Los diferentes tipos de fibra tienen características fisicoquímicas (solubilidad, viscosidad, fermentabilidad) que determinan sus funciones. El impacto del uso de fibra sobre la prevención de ciertas patologías crónicas (enfermedad cardiovascular, cáncer, diabetes) ha sido reportado en estudios epidemiológicos. En estudios controlados, se han observado cambios en la consistencia de las heces, en el tránsito intestinal y en la composición y función de la microbiota, ya que la fibra produce metabolitos de fermentación tales como ácidos grasos de cadena corta, lo cual mejora aspectos metabólicos e inmunológicos. Diferentes patologías pediátricas podrían verse beneficiadas por el uso de fibra.

Palabras clave: fibra; nutrición enteral; microbiota; ácidos grasos de cadena corta.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10274>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10274.eng>

Cómo citar: Fernández A, Toca MC, Vinderola G, Sosa P. La fibra en la nutrición enteral: ¿por qué y para qué?. Arch Argent Pediatr. 2025;123(1):e202310274.

^a Centro de Consultas Médicas CECOMED, La Plata, Argentina; ^b Consultorios Médicos Pediátricos, Ramos Mejía, Argentina.

^c Instituto de Lactología Industrial (CONICET-UNL), Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina; ^d Servicio de Nutrición y Diabetes Pediátrica, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Gabriel Vinderola: 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: 8-11-2023

Aceptado: 25-3-2024



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 las últimas décadas se avanzó en el uso de la nutrición enteral (NE) en diferentes patologías pediátricas.¹ Al mismo tiempo, se han desarrollado fórmulas con fibra que cubren los requerimientos nutricionales de los diferentes pacientes y que actúan promoviendo una microbiota intestinal (MI) más saludable, regulan la función intestinal, mejoran la estructura de la barrera intestinal y la función inmunológica.²

El presente trabajo consiste en una revisión no sistemática, del tipo narrativo, de la temática objeto del artículo. Los autores elaboraron en conjunto preguntas, y las respuestas fueron desarrolladas según la especialidad de cada autor a través de una revisión a partir de estudios publicados e indexados en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Fueron seleccionados los que cada uno consideró de relevancia incluir en este manuscrito. Las palabras claves utilizadas para la búsqueda bibliográfica fueron *microbiota*, *microbiome*, *fibras*, *fiber*, *prebióticos*, *prebiotics*, *nutrición enteral*, *enteral nutrition*, *tube feeding*.

¿QUÉ ES LA NUTRICIÓN ENTERAL?

¿CUÁLES SON SUS INDICACIONES?

La NE se define como la administración de nutrientes tanto a través de sondas de alimentación, como el suministro de suplementos nutricionales orales.³ En la práctica, se indica en patologías que presenten una inadecuada ingesta, una tolerancia reducida o un aumento de los requerimientos nutricionales (*Tabla 1*).⁴ En muchos casos, representará la única vía de alimentación, por lo que deberá cubrir todas las necesidades nutricionales para el crecimiento y desarrollo del niño.^{5,6} Otros objetivos de la NE son

evitar los efectos adversos del ayuno prolongado sobre la función y la estructura gastrointestinal, y aportar nutrientes con efectos beneficiosos sobre la mucosa intestinal y sus mecanismos de barrera (por ejemplo: ácidos grasos omega-3, prebióticos, fibra).⁷

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE QUE LA NUTRICIÓN ENTERAL CONTENGA FIBRA?

Estudios epidemiológicos demostraron la relación de la ingesta de fibra con la disminución de la incidencia de diferentes enfermedades crónicas (enfermedad cardiovascular, cáncer, diabetes) y el riesgo de muerte asociado.^{8,9} Por otra parte, estudios clínicos controlados reportan, para la ingesta de fibra, efectos beneficiosos sobre el intestino: una mejor absorción de nutrientes, tiempo de tránsito, formación de las heces y composición y función de la MI. El uso de fibra genera, mediante su fermentación, metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los cuales ejercen importantes efectos gastrointestinales, incluidos efectos metabólicos y sobre la función inmune.¹⁰

¿A QUÉ NOS REFERIMOS CON EL TÉRMINO FIBRA?

A nivel mundial, y dependiendo de las instituciones científicas y regulatorias, existen distintas definiciones de fibra dietética. La Organización Mundial de la Salud y el *Codex Alimentarius* (CA) consideran fibra al conjunto de carbohidratos que no se digieren ni se absorben en el intestino delgado y que tiene un grado de polimerización superior a 10 unidades monoméricas.¹¹ Esta fibra incluye polisacáridos no amiláceos, como la celulosa, hemicelulosas

TABLA 1. Indicaciones de nutrición enteral en pediatría (adaptado de Pedrón-Giner y col.)⁴

Indicación	Patologías
Dificultades para la ingestión/deglución	ECNE, pacientes críticos, RNPT, enfermedades neuromusculares, TCA
Dificultades para la digestión/absorción	Síndrome de intestino corto, diarrea grave o prolongada, alteraciones de la motilidad intestinal, hepatopatías
Enfermedades extradigestivas con aumento de los requerimientos	Enfermedad renal, cardiopatías congénitas, pacientes oncológicos
Enfermedades para las cuales la NE es parte fundamental del tratamiento	Errores innatos del metabolismo, enfermedad de Crohn
Otras indicaciones	Desnutrición, paciente quirúrgico

ECNE: encefalopatía crónica no evolutiva, RNPT: recién nacido pretérmino, TCA: trastornos de la conducta alimentaria, NE: nutrición enteral.

y pectinas; almidón resistente y oligosacáridos no digeribles, como la inulina y la oligofructosa, así como ligninas. Por sus propiedades fisicoquímicas, las diferentes fibras se clasifican en solubles, viscosas o fermentables¹² (Tabla 2). La solubilidad refiere a la capacidad de disolución en agua; la fermentabilidad, al grado en que pueden ser metabolizadas por microorganismos de la MI; y la viscosidad, a la posibilidad de formar una consistencia semejante a un gel acuoso. El mayor efecto sobre la MI lo posee la fibra soluble y fermentable, ya que la fibra insoluble no es fermentada, pero contribuye únicamente al armado de las heces. La combinación de estas tres características fisicoquímicas determina los efectos funcionales en el intestino. Por ejemplo, las fibras situadas

en la esquina inferior izquierda de la Figura 1 (insolubles, no viscosas, no fermentables) tienen funciones relacionadas con el tiempo de tránsito intestinal. Las fibras del extremo inferior derecho (solubles, no viscosas, fermentables) tienen funciones relacionadas con el microbioma y la fermentación; y las fibras de la esquina superior derecha (solubles, viscosas, fermentables) tienen funciones relacionadas con el microbioma, la fermentación y la biodisponibilidad de nutrientes. Las fibras en posiciones intermedias tendrían propiedades funcionales intermedias.¹²

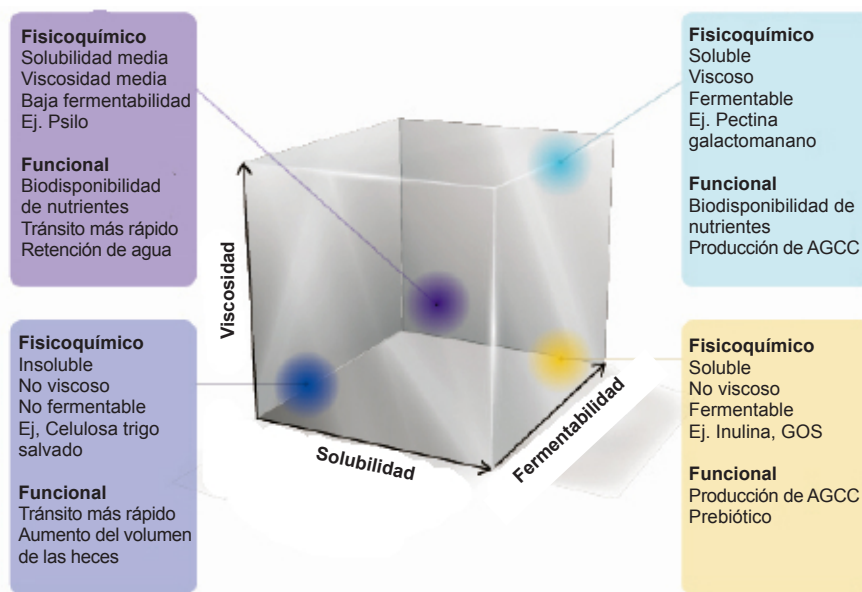
¿CUÁL ES EL EFECTO DE LA FIBRA EN LA MICROBIOTA INTESTINAL?

A partir del inicio de la alimentación complementaria, y durante el curso de la vida, el

TABLA 2. Propiedades fisicoquímicas de los diferentes tipos de fibra (adaptado de Gill y col.)¹²

Tipo de fibra	Solubilidad	Viscosidad	Fermentabilidad
Celulosa	Insoluble	No-viscosa	Baja
Ligninas	Insoluble	No-viscosa	Baja
B-Glucanos	Baja-media	Media-alta	Alta
Pectinas	Alta	Media-alta	Alta
Inulina	Media-alta	Baja-alta	Alta
Galacto-oligosacáridos	Alta	Baja	Alta
Dextrinas	Alta	No viscosa-baja	Alta
Goma Guar	Alta	Baja	Alta

FIGURA 1. Características fisicoquímicas de diferentes fibras alimentarias (adaptado de Gill y col.)¹²



GOS: galacto-oligosacáridos, AGCC: ácidos grasos de cadena corta.

Las características fisicoquímicas de la fibra (solubilidad, viscosidad y fermentabilidad) interactúan entre sí y forman un continuo que determinan sus propiedades funcionales en el tracto gastrointestinal.

consumo adecuado de fibra favorece el desarrollo de bacterias saludables, con impacto en la diversidad y abundancia (eubiosis) de la MI.^{12,13} Un patrón alimentario bajo en fibra puede reducir irreversiblemente la diversidad microbiana. En los primeros años de vida, la MI contribuye a la regulación homeostática de diferentes órganos del cuerpo; su alteración puede dar lugar a disfunciones, que contribuyan al aumento del desarrollo de enfermedades crónicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cáncer colorrectal, alergias, enfermedades autoinmunes y obesidad.^{8,9,13} Estas enfermedades pueden prevenirse, al menos en parte, con una ingesta adecuada de fibra dietética. En la práctica, poblaciones menos desarrolladas y rurales que consumen más fibra que poblaciones urbanas o industrializadas presentan menos prevalencia de estas patologías.¹³

La fibra provee sustratos que son fermentados por géneros específicos de bacterias anaerobias estrictas (*Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Christensenella*) que poseen las enzimas para degradar los carbohidratos complejos que no son digeridos en el intestino delgado y que llegan al colon. Tipos específicos de fibra pueden requerir múltiples pasos de catálisis enzimática para producir AGCC (butirato, propionato y acetato), que son el principal producto del metabolismo microbiano. La cantidad de AGCC producido depende del tipo y cantidad de fibra consumida y de las especies bacterianas del colon.^{12,13}

¿CÓMO ACTÚA LA FIBRA EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL?

Los AGCC derivados de la fermentación de la fibra regulan diferentes procesos biológicos en el huésped, actúan como mensajeros químicos y señales moleculares, sobre el metabolismo, la motilidad, la secreción, la barrera intestinal y la inmunomodulación.^{12,13} Se encuentran en altas concentraciones en el ciego y en el colon proximal, donde actúan directa e indirectamente: se utilizan como fuente de energía de los colonocitos (especialmente el butirato) y pueden ser transportados a la circulación periférica a través de la vena porta para actuar en el hígado y los tejidos periféricos.

La fibra *per se* modula el tránsito intestinal y retrasa el vaciamiento gástrico, así reduce o ralentiza la absorción de glucosa en el intestino delgado y los niveles de glucosa e insulina en ayuno y postprandial.^{12,13} Además, a través de

la producción de AGCC se puede modificar positivamente el metabolismo de la glucosa: el butirato actúa como señal a través de receptores de células enteroendocrinas, productoras de hormonas, que en la circulación sanguínea constituyen llaves esenciales en el metabolismo de la glucosa y lípidos. Junto con el propionato, aumentan la gluconeogénesis intestinal y disminuyen la gluconeogénesis hepática. El acetato, por su parte, actúa sobre la regulación de la saciedad en centros del sistema nervioso central (SNC), formando parte del eje cerebro-intestino.^{13,14}

Los efectos generados por los AGCC en la motilidad intestinal se relacionan con receptores de complejos migratrices motores y neuronas entéricas del sistema nervioso entérico (SNE), que se encuentran por debajo de la mucosa intestinal, y que responden a señales de la MI que modulan la función intestinal. Los AGCC estimulan además a las células enterocromafines para la liberación de 5 hidroxitriptamina (serotonina 5-HT), con acción sobre el músculo entérico colónico e ileal.^{15,16} Por efecto sobre receptores en células intestinales, pueden regular la secreción y absorción de agua y electrolitos en células colónicas. Es así como las alteraciones de la MI (disbiosis) se relacionan con trastornos funcionales gastrointestinales y dismotilidad (dolor abdominal, diarrea o constipación).¹⁷

La MI también puede influenciar las interacciones entre el intestino y el sistema nervioso central (SNC) a través de múltiples señales que forman el eje bidireccional microbiota-intestino-cerebro. La MI modula la comunicación del eje hacia y desde el SNC, con neurotransmisores, principalmente 5-HT y el nervio vago. Los AGCC estimulan la liberación de 5-HT con receptores ampliamente expresados en vías aferentes vagales.^{15,16}

La permeabilidad intestinal también está influenciada por la MI. La fibra alimentaria y los AGCC estimulan la producción y secreción de moco por las células caliciformes, y favorecen la estabilidad de las uniones epiteliales (uniones firmes o *tight junctions*). La falta prolongada de fibra se asocia a una mayor abundancia de bacterias que degradan el moco protector, y al daño de la barrera intestinal.^{12,13,18,19}

Una MI saludable contribuye en los dos primeros años de vida a la maduración y el desarrollo del sistema inmunitario. Los AGCC tienen efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, ya que pueden inducir

la proliferación y diferenciación de células T reguladoras en colon, las cuales liberan citocinas antiinflamatorias y previenen el desarrollo de inflamación intestinal. Por esta función, la disbiosis puede favorecer la aparición de enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca y alergias alimentarias, entre otras patologías.^{12,13,18,19} Los mecanismos de acción de la fibra se muestran en la *Figura 2*.¹²

¿CUÁL ES LA DOSIS RECOMENDADA DE FIBRAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES?

Los requerimientos de fibra varían según

la autoridad reguladora (*Tabla 3*).²⁰ No hay un consenso universal acerca de la dosis de fibra que debe usarse en niños con alimentación enteral con enfermedad aguda o crónica.

¿DE QUÉ FORMA IMPLEMENTAR LA ADMINISTRACIÓN DE FIBRA?

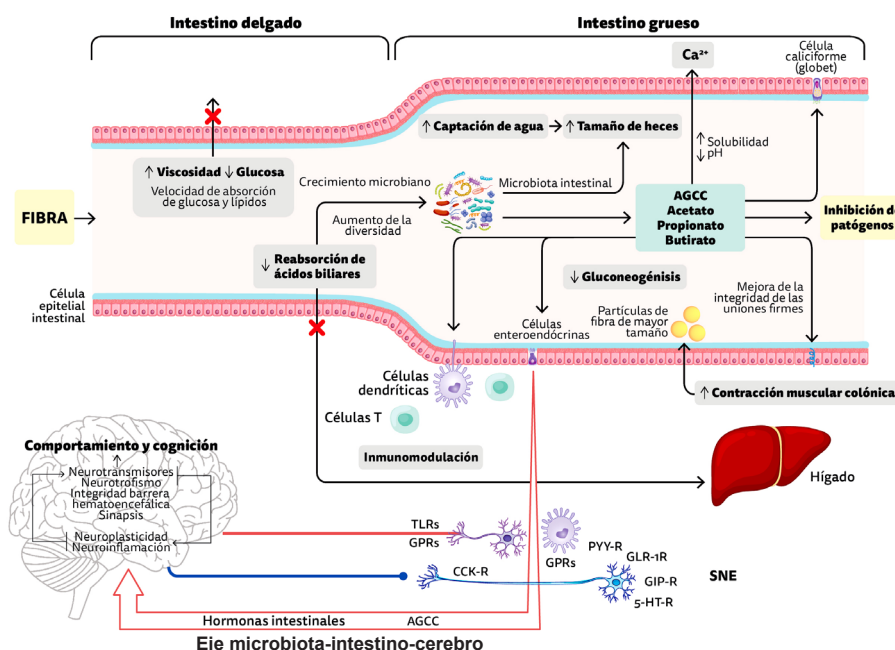
Las fórmulas de NE contienen diferentes tipos de fibra y no se dispone de un acuerdo universal para su indicación. En un consenso para el tratamiento de niños con alteraciones neurológicas,²¹ la indicación nutricional recomendada es una fórmula polimérica con

TABLA 3. Requerimientos de fibra según la autoridad regulatoria (adaptado de Lionetti y col.)²⁰

EFSA (Europa)		SACN (Reino Unido)		IOM (Estados Unidos)		NHRMC (Australia)	
Edad	Valor de referencia	Edad	Valor de referencia	Edad	Valor de referencia	Edad	Valor de referencia
1-3	10 g/día	2-5	15 g/día	1-3	19 g/día	1-3	14 g/día
4-6	14 g/día	5-11	20 g/día	4-8	25 g/día	4-8	18 g/día
7-10	16 g/día	11-16	25 g/día	9-13	26 g/día (mujeres)	9-13	20 g/día (mujeres)
11-14	19 g/día	16-18	30 g/día	9-13	31 g/día (varones)	9-13	24 g/día (varones)
15-17	21 g/día			14-18	26 g/día (mujeres)	14-18	22 g/día (mujeres)
				14-18	38 g/día (varones)	14-18	28 g/día (varones)

EFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, SACN: Comité Científico Asesor en Nutrición, IOM: Instituto de Medicina, NHRMC: Consejo Nacional de Investigación Médica y de Salud.

FIGURA 2. Mecanismos por los que las distintas fibras alimentarias afectan al tracto gastrointestinal y el eje intestino-cerebro (adaptado de Gill y col.)¹²



SNE: sistema nervioso entérico, AGCC: ácidos grasos de cadena corta.

contenido de fibra. En una revisión de expertos de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica,^{20,22} se concluyó que la fibra debe ser considerada en todos los pacientes que reciben NE, con una introducción lenta a partir de los 6 meses de edad. Se deberá observar la tolerancia en cada caso. Una mezcla de fibras fermentables con efecto prebiótico sería la mejor opción a largo plazo.

En los menores de 6 meses, este efecto se logra a través de la leche humana, que aporta oligosacáridos (HMO, por su sigla en inglés), mientras que en las fórmulas infantiles aportan galacto-oligosacáridos (GOS) de cadena corta y fructooligosacáridos (FOS) de cadena larga (GOScc/FOScl) en relación 9:1, y son los más frecuentemente utilizados.²³⁻²⁵

¿CUÁLES PATOLOGÍAS PEDIÁTRICAS SE BENEFICIAN CON EL USO DE NUTRICIÓN ENTERAL CON FIBRA?

La utilización de fibra es una estrategia de prevención por los beneficios demostrados sobre la MI así como también por su efecto en el tránsito intestinal, en la conformación de volumen y consistencia de heces, y en la mucosa intestinal, con disminución de la permeabilidad y mejora de la respuesta inmunológica.^{12,17,20,26}

El uso de fibra en las fórmulas de alimentación enteral está indicado en todo paciente mayor de 6 meses que requiere soporte nutricional prolongado y actualmente es considerada como terapia nutricional de primera línea;²⁰ por ejemplo, posquirúrgicos pediátricos, pacientes críticos que han estado en ayuno y por lo tanto requieren NE,²⁷ pacientes neurológicos,²¹ desnutridos,⁵ con síndrome de intestino corto,²⁸ con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en remisión.^{12,29}

Dada la condición de variabilidad individual de respuesta ante la ingesta de fibra, es aún complejo determinar qué tipo de fibra es apropiada para cada trastorno gastrointestinal. Para optimizar los beneficios, deberán considerarse las características que debe reunir la fibra, condición clínica del paciente y la tolerancia a la fibra.³⁰ Expertos aconsejan la administración progresiva y continuar el aporte según la tolerancia.²⁰

¿PUEDE LA FIBRA GENERAR EFECTOS ADVERSOS?

Con la incorporación de la fibra en las fórmulas, se pueden observar efectos fisiológicos

similares a los de una dieta regular con consumo de fibras mixtas o mezclas de fibras, como por ejemplo el aumento en la producción de gases y deposiciones más blandas.³¹

Los estudios demuestran buena tolerancia y disminución de diarrea en niños con nutrición enteral con fórmulas con fibra, por su efecto benéfico sobre la MI.³²

En una revisión sistemática del uso y seguridad de la fibra en pacientes críticos, en la que se analizaron síntomas gastrointestinales (diarrea, distensión abdominal, volumen residual gástrico, vómitos y estreñimiento), MI, duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y muerte, se demostró que el uso de fibra soluble en todos los pacientes críticamente enfermos, hemodinámicamente estables, es segura y bien tolerada, por lo que debe considerarse beneficiosa para reducir la incidencia de problemas gastrointestinales.³³

En un estudio a doble ciego, aleatorizado y cruzado, con el objetivo de investigar el efecto de la suplementación con multifibra en la función gastrointestinal por tiempos prolongados en niños con fibrosis quística, condiciones neurológicas, postrasplante hepático, postrasplante de médula ósea o condiciones renales, no se observaron efectos adversos.²⁷

Si bien no existen contraindicaciones específicamente definidas, no se recomienda su uso en pacientes con obstrucción, estenosis intestinal e inflamación aguda, y su introducción se debe establecer y evaluar según la tolerancia del paciente.¹²

¿CON QUÉ EVIDENCIA CUENTAN LOS PRODUCTOS PARA NUTRICIÓN ENTERAL O SUPLEMENTACIÓN CON MEZCLA DE FIBRAS?

El primer estudio clínico controlado aleatorizado que investigó los efectos de un suplemento oral hipercalórico (2,4 kcal/ml, 125 ml) administrado durante un mes a niños (5-6 años) con falla del crecimiento demostró una mejora significativa de la ingesta y del crecimiento. El producto presentaba un 3 % (p/v) de una mezcla del 80 % de fibras solubles (acacia, inulina y oligofructosa) y el 20 % de insolubles (celulosa, polisacárido de soja y almidón resistente). No hubo efectos adversos relacionados con la fibra en ambos grupos.³⁴

En relación con productos que presentan el 0,8 % (p/v) de una mezcla 1:1 de las fibras mencionadas, se demostró la capacidad de

reducir los días de constipación en niños de 4 años de edad mediana (rango de 10 a 60 meses) que requerían NE, respecto al grupo control sin fibras.³⁵

En un estudio realizado en adultos, donde la mayoría recibía NE exclusiva, la administración de un producto multifibras, respecto al control sin fibra, indujo un aumento significativo de la concentración de AGCC en la materia fecal y en el recuento de bacterias fecales totales.³⁶ En un ensayo aleatorizado, controlado, doble ciego y cruzado, donde participaron 27 niños (el 80 % con discapacidad neurológica) de 11,9 ± 3,9 años de edad, con NE, se observó un aumento significativo de la proporción de bifidobacterias fecales durante el período con multifibras, en relación con el período sin fibras, junto con una reducción significativa del pH fecal.³⁷

CONCLUSIONES

Es reconocido el efecto benéfico de la fibra sobre la composición y función de la MI, sobre la función barrera del intestino, la producción del moco, la función inmunológica del intestino y sobre el SNC, a través del eje intestino-cerebro. La NE por vía oral o mediante sonda debe considerar los requerimientos nutricionales del paciente, incluidos los requerimientos de fibra, aunque por el momento no hay un consenso global sobre la cantidad diaria de fibra según el rango etario. La inclusión de fibra en la NE en diferentes grupos de pacientes, incluso en el caso de presentar enfermedades gastrointestinales, debe ser alentada por los efectos benéficos que tiene sobre el desarrollo de una microbiota saludable. Dada la variabilidad individual de la respuesta ante la ingesta de fibra, muy probablemente asociada a las diferencias en la composición y función de la microbiota, es aún complejo determinar qué tipo de fibra, o combinación de fibras, es la más adecuada para las diferentes patologías. Se requieren nuevos estudios que analicen estos aspectos en profundidad. ■

REFERENCIAS

- Barja S, Troncoso P. Nutrición Enteral. En Gana Ansaldo JC, Harris Diez P, Hodgson Bunster María. *Práctica Clínica en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. Santiago: Pontificia Universidad Católica de Chile; 2015: 389-400.
- Klosterbuer A, Roughead ZF, Slavin J. Benefits of dietary fiber in clinical nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2011;26(5):625-35.
- Braegger C, Decsi T, Dias JA, Hartman C, et al. Practical approach to paediatric enteral nutrition: a comment by the

ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(1):110-22.

- Pedron-Giner C, Martínez-Costa C, Navas-López VM, Gómez-López L, et al. Consensus on paediatric enteral nutrition access: a document approved by SENPE/SEGHN/ANECIPN/SECP. *Nutr Hosp*. 2011;26(1):1-15.
- Kansu A, Durmaz Ugurcan O, Arslan D, Unalp A, et al. High-fibre enteral feeding results in improved anthropometrics and favourable gastrointestinal tolerance in malnourished children with growth failure. *Acta Paediatr*. 2018;107(6):1036-42.
- Yi DY. Enteral Nutrition in Pediatric Patients. *J Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018;21(1):12-9.
- Martínez-Costa C, Pedron Giner C. Generalidades e implementación del soporte nutricional. En Setton D, Fernández A. *Nutrición en Pediatría*. 2da ed. Buenos Aires: Panamericana; 2021:403-9.
- Mayor S. Eating more fiber linked to reduced risk of non-communicable diseases and death, review finds. *BMJ*. 2019;364:l159.
- Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet*. 2019;393(10170):434-45.
- Korczak R, Kamil A, Fleige L, Donovan SM, Slavin JL. Dietary fiber and digestive health in children. *Nutr Rev*. 2017;75(4):241-59.
- Food and Agriculture Organization, World Health Organization. Codex Alimentarius Commission. Guidelines on Nutrition Labelling CAC/GL 2-1985. FAO, 2010. [Consulta: 25 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.fao.org/ag/humannutrition/33309-01d4d1dd1abc825f0582d9e5a2eda4a74.pdf>
- Gill SK, Rossi M, Bajka B, Whelan K. Dietary fibre in gastrointestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(2):101-16.
- Cronin P, Joyce S, O'Toole P, O'Connor E. Dietary Fibre Modulates the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021;13(5):1655.
- Yu Y, Yang W, Li Y, Cong Y. Enteroendocrine Cells: Sensing Gut Microbiota and Regulating Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(1):11-20.
- Margolis K, Cryan J, Mayer E. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1486-501.
- Parker A, Fonseca S, Carding SR. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes*. 2020;11(2):135-57.
- Pan R, Wang L, Xu X, Chen Y, et al. Crosstalk between the Gut Microbiome and Colonic Motility in Chronic Constipation: Potential Mechanisms and Microbiota Modulation. *Nutrients*. 2022;14(18):3704.
- Kalbermatter C, Fernández Trigo N, Christensen S, Ganai-Vonarburg S. Maternal microbiota, early life colonization and breast milk drive immune development in the newborn. *Front Immunol*. 2021;12:683022.
- Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):705-15.
- Lionetti P, Wine E, Ran Ressler R, Minor GJ, et al. Use of fiber-containing enteral formula in pediatric clinical practice: an expert opinion review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;17(7):665-75.
- Romano C, van Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children with Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):242-64.

22. European Food Safety Authority (EFSA). Dietary Reference Values for the European Union. 2019. [Consulta: 25 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://multimedia.efsa.europa.eu/drvs/index.htm>
23. Yeruva L, Mulakala B, Rajasundaram D, González S, et al. Human milk miRNAs associate to maternal dietary nutrients, milk microbiota, infant gut microbiota and growth. *Clin Nutr*. 2023;42(12):2528-39.
24. Cuello-Garcia C, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez J, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. *World Allergy Organ J*. 2016;9:10.
25. Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives. *Nutrients*. 2020;12(7):1952.
26. Hojsak I, Benninga MA, Hauser B, Kansu A, et al. Benefits of dietary fibre for children in health and disease. *Arch Dis Child*. 2022;107(11):973-9.
27. Evans S, Daly A, Davies P, MacDonald A. Fibre content of enteral feeds for the older child. *J Hum Nutr Diet*. 2009;22(5):414-21.
28. Harvie ML, Norris MAT, Sevilla WMA. Soluble Fiber Use in Pediatric Short Bowel Syndrome: a Survey on Prevailing Practices. *Nutr Clin Pract*. 2018;33(4):539-44.
29. Lomer M, Wilson B, Wall C. British Dietetic Association consensus guidelines on the nutritional assessment and dietary management of the patients with inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet*. 2023;36(1):336-77.
30. Katsagoni C, Karagianni V, Papadopoulou A. Efficacy of Different Dietary Patterns in the Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents: A Systematic Review of Intervention Studies. *Nutrients*. 2023;15(12):2708.
31. Minor G, Sentongo T, Heine R, Zemrani B. Tolerability and safety of a semi-elemental enteral formula with partially hydrolyzed guar gum (PHGG) in tube-fed children aged 1-4 years: An open-label, single-arm study. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;55:392-9.
32. Elia M, Engfer M, Green M, Silk D. Systematic review and meta-analysis: the clinical and physiological effects of fibre-containing enteral formulae. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(2):120-45.
33. Reis AMD, Fruchtenicht AV, Loss SH, Moreira LF. Use of dietary fibers in enteral nutrition of critically ill patients: a systematic review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(3):358-65.
34. Hubbard GP, Fry C, Sorensen K, Casewell C, et al. Energy-dense, low-volume paediatric oral nutritional supplements improve total nutrient intake and increase growth in paediatric patients requiring nutritional support: results of a randomised controlled pilot trial. *Eur J Pediatr*. 2020;179(9):1421-30.
35. Trier E, Wells, JCK, Thomas, A. Effects of a multifibre supplemented paediatric enteral feed on gastrointestinal function. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28(5):595.
36. Schneider SM, Girard-Pipau F, Anty R, van der Linde EG, et al. Effects of total enteral nutrition supplemented with a multi-fibre mix on faecal short-chain fatty acids and microbiota. *Clin Nutr*. 2006;25(1):82-90.
37. Guimber D, Bourgois B, Beghin L, Neuville S, et al. Effect of multifibre mixture with prebiotic components on bifidobacteria and stool pH in tube-fed children. *Br J Nutr*. 2010;104(10):1514-22.

Fiber in enteral nutrition: why and what for?

Adriana Fernández^a , María del Carmen Toca^b , Gabriel Vinderola^c , Patricia Sosa^d 

ABSTRACT

Enteral formulas containing fiber, designed to be administered orally or by gavage, have been used for decades. Although their indication in the pediatric population does not have a global consensus, knowledge about the benefits of using fiber to promote healthier microbiota has grown in recent years. Different fiber types' physicochemical characteristics (solubility, viscosity, fermentability) determine their functions. The impact of fiber use on preventing specific chronic pathologies (cardiovascular disease, cancer, diabetes) has been reported in epidemiological studies. In controlled studies, changes in stool consistency, intestinal transit, and the composition and function of the microbiota have been observed since fiber produces fermentation metabolites such as short-chain fatty acids, which improve metabolic and immunological aspects. Different pediatric pathologies could benefit from the use of fiber.

Keywords: fiber; enteral nutrition; microbiota; short-chain fatty acids.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10274>.eng

To cite: Fernández A, Toca MC, Vinderola G, Sosa P. Fiber in enteral nutrition: why and what for? *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202310274.

^a Centro de Consultas Médicas (CECOMED), La Plata, Argentina; ^b Consultorios Médicos Pediátricos, Ramos Mejía, Argentina; ^c Institute of Industrial Lactology (CONICET-UNL), Faculty of Chemical Engineering, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina; ^d Pediatric Nutrition and Diabetes Service; Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas; Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Gabriel Vinderola: gvinde@fiq.unl.edu.ar

Funding and conflict of interest: Nutricia-Bagó facilitated the meetings to organize the work through digital platforms. The manuscript was written independently with the authors' collaboration, without the company having editorial control over the result. The authors declare that their only relationship with Nutricia-Bagó was their participation as speakers in conferences or 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: 11-8-2023

Accepted: 3-25-2024



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 the last decades, progress has been made in using enteral nutrition (EN) in different pediatric pathologies.¹ At the same time, formulas with fiber have been developed that cover the nutritional requirements of different patients and promote a healthier intestinal microbiota (IM), regulate intestinal function, improve the structure of the intestinal barrier, and improve immune function.²

This work consists of a non-systematic review of the narrative type of the subject matter of the article. The authors jointly elaborated questions, and the answers were developed according to each author's specialty through a review of published studies indexed at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Those that each author considered relevant to include in this manuscript were selected. The keywords used for the literature search were *microbiota*, *microbiome*, *fibers*, *prebiotics*, *enteral nutrition*, and *tube feeding*.

WHAT IS ENTERAL NUTRITION? WHAT ARE ITS INDICATIONS?

EN is the administration of nutrients through feeding tubes and oral nutritional supplementation.³ In practice, it is indicated in pathologies presenting inadequate intake, reduced tolerance, or increased nutritional requirements (*Table 1*).⁴

It is often the only feeding route, so it should cover all the nutritional needs for the child's growth and development.^{5,6} Other objectives of EN are to avoid the adverse effects of prolonged fasting on gastrointestinal function and structure and to provide nutrients with beneficial effects on the intestinal mucosa and its barrier mechanisms (e.g., omega-3 fatty acids, prebiotics, and fiber).⁷

WHY IS IT IMPORTANT FOR ENTERAL NUTRITION TO CONTAIN FIBER?

Epidemiological studies have shown the relationship of fiber intake with a decrease in the incidence of different chronic diseases (cardiovascular disease, cancer, diabetes) and the associated risk of death.^{8,9} Moreover, controlled clinical studies report on fiber intake's beneficial effects on the intestine: better absorption of nutrients, transit time, stool formation, and IM composition and function. The use of fiber generates, through its fermentation, metabolites such as short-chain fatty acids (SCFA), which exert critical gastrointestinal effects, including metabolic effects and effects on immune function.¹⁰

WHAT DO WE MEAN BY THE TERM FIBER?

Dietary fiber has different definitions worldwide, depending on scientific and regulatory institutions. The World Health Organization and the *Codex Alimentarius* (CA) consider fiber a set of carbohydrates that are neither digested nor absorbed in the small intestine and have a degree of polymerization more significant than ten monomeric units.¹¹ This fiber includes non-starch polysaccharides, such as cellulose, hemicelluloses, and pectins; resistant starch and non-digestible oligosaccharides, such as inulin and oligofructose; and lignins. Based on their physicochemical properties, the different fibers are classified as soluble, viscous, or fermentable¹² (*Table 2*). Solubility refers to the ability to dissolve in water; fermentability refers to the degree to which IM microorganisms can metabolize them; and viscosity refers to the possibility of forming a consistency similar to an aqueous gel. Soluble and fermentable fiber has the most

TABLE 1. Indications for enteral nutrition in pediatrics (adapted from Pedrón-Giner et al.)⁴

Indication	Pathologies
Difficulty in ingestion/swallowing	CNPE, critically ill patients, PTNB, neuromuscular diseases, ED
Difficulty in digestion/absorption	Short bowel syndrome, severe or prolonged diarrhea, intestinal motility disorders, hepatopathies
Non-digestive diseases with increased requirements	Renal diseases, congenital heart disease, oncological pathologies
Diseases for which EN is a critical part of the treatment	Inborn errors of metabolism, Chron's diseases
Other	Short bowel syndrome, malnutrition, surgical pathologies

CNPE: chronic non-progressive encephalopathy, ED: eating disorders, EN: enteral nutrition, PTNB: preterm newborns.

significant effect on IM, as insoluble fiber is not fermented but contributes only to the bulk of the stool. Combining these three physicochemical characteristics determines the functional effects in the intestine. For example, the fibers in the lower left corner of *Figure 1* (insoluble, non-viscous, and non-fermentable) have functions related to intestinal transit time. Fibers in the lower right corner (soluble, non-viscous, and fermentable) have functions related to the microbiome and fermentation; and fibers in the upper right corner (soluble, viscous, and fermentable) have functions related to the microbiome, fermentation, and nutrient bioavailability. Fibers in intermediate positions have intermediate functional properties.¹²

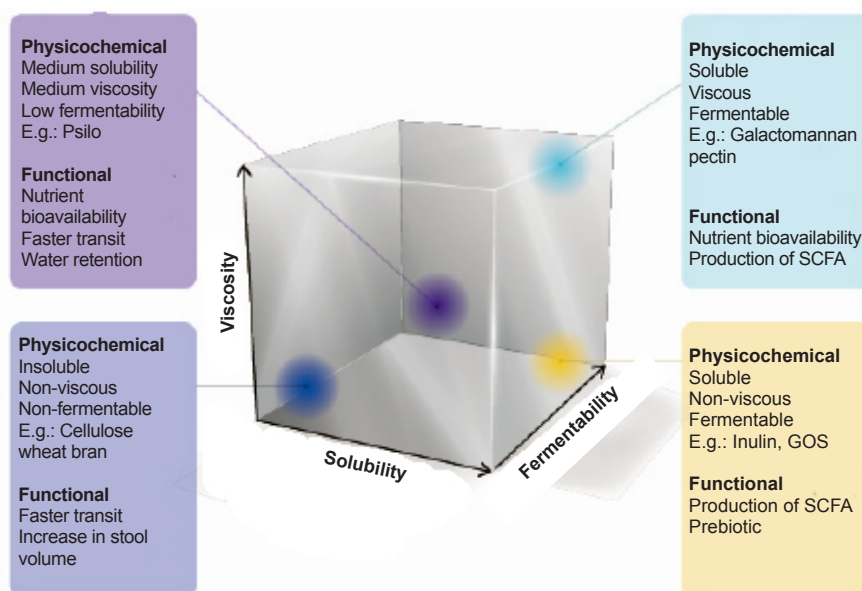
WHAT IS THE EFFECT OF FIBER ON THE INTESTINAL MICROBIOTA?

From the onset of complementary feeding and throughout the life course, adequate fiber intake favors the development of healthy bacteria, with an impact on the diversity and abundance (eubiosis) of the IM.^{12,13} A dietary pattern low in fiber can irreversibly reduce microbial diversity. In early life, IM contributes to the homeostatic regulation of different body organs; its disruption can lead to dysfunction and the development of chronic diseases, such as inflammatory bowel disease (IBD), colorectal cancer, allergies, autoimmune diseases, and obesity.^{8,9,13} These diseases can be prevented, at least in part, by adequate dietary fiber intake. In practice, less developed and rural populations that consume

TABLE 2. Physicochemical properties of the different types of fiber (adapted from Gill et al.)¹²

Fiber type	Solubility	Viscosity	Fermentability
Cellulose	Insoluble	Non-viscous	Low
Lignins	Insoluble	Non-viscous	Low
B-glucans	Low-medium	Medium-high	High
Pectins	High	Medium-high	High
Inulin	Medium-high	Low-high	High
Galacto-oligosaccharides	High	Low	High
Dextrins	High	Non-viscous-low	High
Guar gum	High	Low	High

FIGURE 1. Physicochemical characteristics of different dietary fibers (adapted from Gill et al.)¹²



GOS: galacto-oligosaccharides, SCFA: short-chain fatty acids.

The physicochemical characteristics of the fiber (solubility, viscosity, and fermentability) interact with each other and form a continuum that determines its functional properties in the gastrointestinal tract.

more fiber than urban or industrialized populations have a lower prevalence of these diseases.¹³

Fiber provides substrates that are fermented by specific genera of strictly anaerobic bacteria (*Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, and *Christensenella*) that possess the enzymes to degrade complex carbohydrates that are not digested in the small intestine and reach the colon. Specific fiber types may require multiple enzymatic catalysis steps to produce SCFA (butyrate, propionate, and acetate), the main product of microbial metabolism. The amount of SCFA produced depends on the type and amount of fiber consumed and the bacterial species in the colon.^{12,13}

HOW DOES FIBER ACT IN THE GASTROINTESTINAL TRACT?

SCFA derived from fiber fermentation regulate different biological processes in the host, acting as chemical messengers and molecular signals, on metabolism, motility, secretion, the intestinal barrier, and immunomodulation.^{12,13} They are found in high concentrations in the cecum and proximal colon, where they act directly and indirectly: they are used as a source of energy by colonocytes (primarily butyrate). They can be transported to the peripheral circulation through the portal vein to act on the liver and peripheral tissues.

Fiber *per se* modulates intestinal transit and delays gastric emptying, thus reducing or slowing small intestinal glucose absorption and fasting and postprandial glucose and insulin levels.^{12,13} In addition, via the production of SCFA can positively modify glucose metabolism: butyrate acts as a signal through receptors of hormone-producing enteroendocrine cells, which in the blood circulation constitute essential keys in glucose and lipid metabolism. Together with propionate, they increase intestinal gluconeogenesis and decrease hepatic gluconeogenesis. Acetate, on the other hand, acts on the regulation of satiety in the centers of the central nervous system (CNS), forming part of the brain-gut axis.^{13,14}

The effects generated by SCFA on intestinal motility are related to receptors of motor migratory complexes and enteric neurons of the enteric nervous system (ENS) located below the intestinal mucosa, which respond to signals from the IM that modulate intestinal function. SCFA also stimulate enterochromaffin cells to release 5-hydroxytryptamine (5-HT serotonin), with action on colonic and ileal enteric muscle.^{15,16} Through their

effect on receptors in intestinal cells, they can regulate the secretion and absorption of water and electrolytes in colonic cells. Thus, alterations in IM (dysbiosis) are associated with functional gastrointestinal disorders and dysmotility (abdominal pain, diarrhea, or constipation).¹⁷

IM can also influence interactions between the gut and the central nervous system (CNS) through multiple signals that form the bidirectional microbiota-gut-brain axis. The IM modulates axis communication to and from the CNS with neurotransmitters, mainly 5-HT, and the vagus nerve. CCFA stimulate the release of 5-HT with receptors widely expressed in vagal afferent pathways.^{15,16}

IM also influences intestinal permeability. Dietary fiber and SCFA stimulate mucus production and secretion by goblet cells and promote the stability of epithelial junctions (tight junctions). A prolonged lack of fiber is associated with an increased abundance of bacteria that degrade the protective mucus and damage the intestinal barrier.^{12,13,18,19}

Healthy IM contributes to the maturation and development of the immune system in the first two years of life. SCFA have anti-inflammatory and immunomodulatory effects, as they can induce the proliferation and differentiation of regulatory T cells in the colon, which release anti-inflammatory cytokines and prevent the development of intestinal inflammation. Because of this role, dysbiosis may favor the development of autoimmune diseases, inflammatory bowel disease, celiac disease, and food allergies, among other pathologies.^{12,13,18,19} The mechanisms of fiber action are shown in *Figure 2*.¹²

WHAT IS THE RECOMMENDED DOSE OF FIBER IN CHILDREN AND ADOLESCENTS?

Fiber requirements vary by regulatory authority (*Table 3*).²⁰ There is no universal consensus on the dose of fiber that should be used in enteral-fed children with acute or chronic disease.

HOW TO IMPLEMENT FIBER ADMINISTRATION?

EN formulas contain different fiber types, and there is no universal agreement on its indication. In a consensus for the treatment of infants with neurological disorders,²¹ the recommended nutritional indication is a polymeric formula with fiber. In an expert review of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition,^{20,22} it was concluded that fiber should

be considered in all patients receiving EN, with a slow introduction starting at 6 months of age. Tolerance should be observed in each case. A mixture of fermentable fibers with a prebiotic effect would be the best option in the long term.

In infants under 6 months of age, this effect is achieved through human milk, which provides oligosaccharides (HMO), while infant formulas provide short-chain galactooligosaccharides (GOS) and long-chain fructooligosaccharides (FOS) (GOSsc/FOSlc) in a 9:1 ratio; and are the most frequently used.²³⁻²⁵

WHICH PEDIATRIC PATHOLOGIES BENEFIT FROM THE USE OF ENTERAL NUTRITION WITH FIBER?

The use of fiber is a preventive strategy due to its proven benefits on IM and its effect on intestinal transit, stool volume and consistency, and intestinal mucosa, with decreased permeability and improved immune response.^{12,17,20,26}

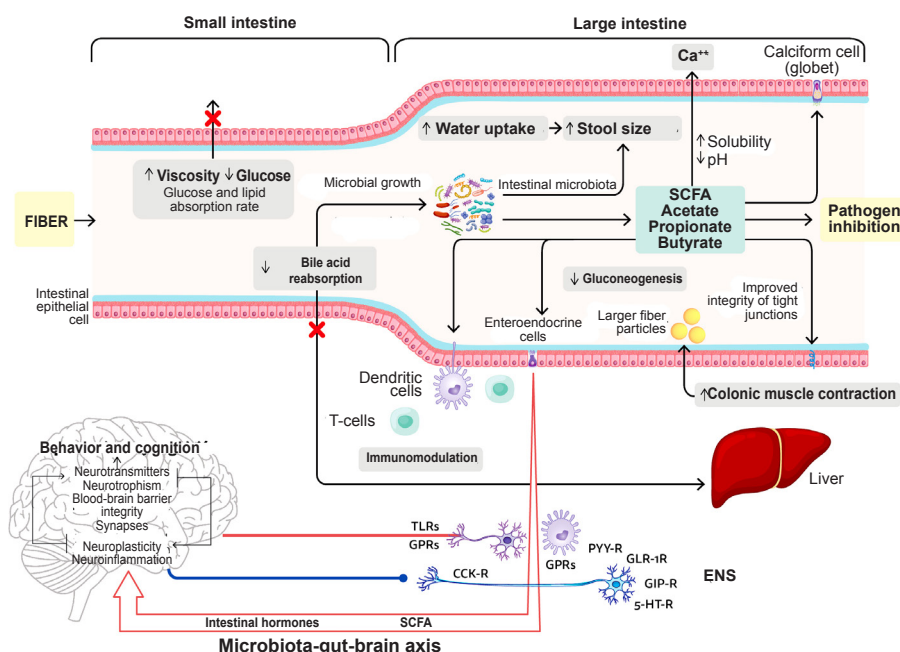
The use of fiber in enteral feeding formulas is indicated in any patient older than 6 months who requires prolonged nutritional support and is currently considered as first-line nutritional

TABLE 3. Fiber requirements according to regulatory authority (adapted from Lionetti et al.)²⁰

EFSA (Europe)		SACN (United Kingdom)		IOM (United States of America)		NHRMC (Australia)	
Age (years)	Reference value	Age (years)	Reference value	Age (years)	Reference value	Age (years)	Reference value
1-3	10 g/day	2-5	15 g/day	1-3	19 g/day	1-3	14 g/day
4-6	14 g/day	5-11	20 g/day	4-8	25 g/day	4-8	18 g/day
7-10	16 g/day	11-16	25 g/day	9-13	26 g/day (girls)	9-13	20 g/day (girls)
11-14	19 g/day	16-18	30 g/day		31 g/day (boys)		24 g/day (boys)
15-17	21 g/day			14-18	26 g/day (girls)	14-18	22 g/day (girls)
					38 g/day (boys)		28 g/day (boys)

EFSA: European Food Safety Authority, SACN: Scientific Advisory Committee on Nutrition, IOM: Institute of Medicine, NHRMC: National Health and Medical Research Council.

FIGURE 2. Mechanisms by which different dietary fibers affect the gastrointestinal tract and the gut-brain axis (adapted from Gill et al.)¹²



ENS: enteric nervous system, SCFA: short-chain fatty acids.

therapy;²⁰ for example, pediatric post-surgical patients, critically ill patients who have been fasting and therefore require EN,²⁷ neurological patients,²¹ malnourished,⁵ with short bowel syndrome,²⁸ and with inflammatory bowel disease (IBD) in remission.^{12,29}

Given the individual variability of response to fiber intake, it is still complex to determine which type of fiber is appropriate for each gastrointestinal disorder. The fiber's characteristics, the patient's clinical condition, and the fiber tolerance should be considered to optimize the benefits.³⁰ Experts advise progressive administration and continued intake according to tolerance.²⁰

CAN FIBER GENERATE ADVERSE EFFECTS?

With the incorporation of fiber in formulas, physiological effects similar to those of a regular diet with mixed fiber or fiber blends can be observed, such as increased gas production and softer stools.³¹

Studies show good tolerance and decreased diarrhea in children on enteral nutrition with fiber-containing formulas due to their beneficial effect on IM.³²

In a systematic review of the use and safety of fiber in critically ill patients, in which gastrointestinal symptoms (diarrhea, abdominal distension, residual gastric volume, vomiting, and constipation), IM, length of stay in the intensive care unit, and death were analyzed, it was shown that the use of soluble fiber in all critically ill, hemodynamically stable patients is safe and well tolerated. It should be considered beneficial in reducing gastrointestinal problems.³³

In a double-blind, randomized, crossover study to investigate the effect of multifiber supplementation on gastrointestinal function for prolonged periods in children with cystic fibrosis, neurological conditions, post-liver transplant, post-bone marrow transplant, or renal conditions, no adverse effects were observed.²⁷

Although there are no specifically defined contraindications, its use is not recommended in patients with obstruction, intestinal stenosis, and acute inflammation, and its introduction should be established and evaluated according to the patient's tolerance.¹²

WHAT IS THE EVIDENCE FOR ENTERAL NUTRITION PRODUCTS OR SUPPLEMENTATION WITH FIBER MIXTURE?

The first randomized controlled trial

investigating the effects of a hypercaloric oral supplement (2.4 kcal/ml, 125 ml) given for one month to children (5-6 years) with growth failure showed a significant improvement in intake and growth. The product contained 3% (w/v) of a mixture of 80% soluble fibers (acacia, inulin, and oligofructose) and 20% insoluble fibers (cellulose, soy polysaccharide, and resistant starch). There were no fiber-related adverse effects in both groups.³⁴

For products containing 0.8% (w/v) of a 1:1 blend of the above fibers, the ability to reduce days of constipation was demonstrated in children aged 4 years of middle age (range 10 to 60 months) who required EN, concerning the control group without fibers.³⁵

In a study in adults, where the majority received exclusive EN, administering a multifiber product relative to the non-fiber control induced a significant increase in the concentration of SCFA in fecal matter and in total fecal bacterial counts.³⁶ In a randomized, controlled, double-blind, crossover trial involving 27 children (80% neurologically impaired) aged 11.9 ± 3.9 years with EN, a significant increase in the proportion of fecal bifidobacteria was observed during the multifiber period, relative to the non-fiber period, along with a significant reduction in fecal pH.³⁷

CONCLUSIONS

The beneficial effect of fiber on the composition and function of IM, gut barrier function, mucus production, gut immune function, and the CNS via the gut-brain axis is well recognized. Oral or gavage EN should consider the patient's nutritional and fiber requirements. However, there has yet to be a global consensus on the daily amount of fiber according to age range. Including fiber in EN in different patient groups, even in the case of gastrointestinal disease, should be encouraged because of its beneficial effects on healthy microbiota development. Given the individual variability of the response to fiber intake, most likely associated with differences in the composition and function of the microbiota, it is still complex to determine which type of fiber, or combination of fibers, is the most appropriate for different pathologies. New studies are needed to analyze these aspects in depth. ■

REFERENCES

1. Barja S, Troncoso P. Nutrición Enteral. En Gana Ansaldo JC, Harris Diez P, Hodgson Bunster María. *Práctica Clínica en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. Santiago: Pontificia Universidad Católica de Chile; 2015:

- 389-400.
2. Klosterbuer A, Roughead ZF, Slavin J. Benefits of dietary fiber in clinical nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2011;26(5):625-35.
 3. Braegger C, Decsi T, Dias JA, Hartman C, et al. Practical approach to paediatric enteral nutrition: a comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(1):110-22.
 4. Pedrón-Giner C, Martínez-Costa C, Navas-López VM, Gómez-López L, et al. Consensus on paediatric enteral nutrition access: a document approved by SENPE/SEGHN/ANECIPN/SECP. *Nutr Hosp*. 2011;26(1):1-15.
 5. Kansu A, Durmaz Ugurcan O, Arslan D, Unalp A, et al. High-fibre enteral feeding results in improved anthropometrics and favourable gastrointestinal tolerance in malnourished children with growth failure. *Acta Paediatr*. 2018;107(6):1036-42.
 6. Yi DY. Enteral Nutrition in Pediatric Patients. *J Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018;21(1):12-9.
 7. Martínez-Costa C, Pedrón Giner C. Generalidades e implementación del soporte nutricional. In Setton D, Fernández A. *Nutrición en Pediatría*. 2da ed. Buenos Aires: Panamericana; 2021:403-9.
 8. Mayor S. Eating more fiber linked to reduced risk of non-communicable diseases and death, review finds. *BMJ*. 2019;364:l1159.
 9. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet*. 2019;393(10170):434-45.
 10. Korczak R, Kamil A, Fleige L, Donovan SM, Slavin JL. Dietary fiber and digestive health in children. *Nutr Rev*. 2017;75(4):241-59.
 11. Food and Agriculture Organization, World Health Organization. Codex Alimentarius Commission. Guidelines on Nutrition Labelling CAC/GL 2-1985. FAO, 2010. [Accessed on 25 March, 2024]. Available at: <https://www.fao.org/ag/humannutrition/33309-01d4d1dd1abc825f0582d9e5a2eda4a74.pdf>
 12. Gill SK, Rossi M, Bajka B, Whelan K. Dietary fibre in gastrointestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(2):101-16.
 13. Cronin P, Joyce S, O'Toole P, O'Connor E. Dietary Fibre Modulates the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021;13(5):1655.
 14. Yu Y, Yang W, Li Y, Cong Y. Enteroendocrine Cells: Sensing Gut Microbiota and Regulating Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(1):11-20.
 15. Margolis K, Cryan J, Mayer E. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1486-501.
 16. Parker A, Fonseca S, Carding SR. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes*. 2020;11(2):135-57.
 17. Pan R, Wang L, Xu X, Chen Y, et al. Crosstalk between the Gut Microbiome and Colonic Motility in Chronic Constipation: Potential Mechanisms and Microbiota Modulation. *Nutrients*. 2022;14(18):3704.
 18. Kalbermatter C, Fernández Trigo N, Christensen S, Ganál-Vonarburg S. Maternal microbiota, early life colonization and breast milk drive immune development in the newborn. *Front Immunol*. 2021;12:683022.
 19. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):705-15.
 20. Lionetti P, Wine E, Ran Ressler R, Minor GJ, et al. Use of fiber-containing enteral formula in pediatric clinical practice: an expert opinion review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;17(7):665-75.
 21. Romano C, van Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children with Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):242-64.
 22. European Food Safety Authority (EFSA). Dietary Reference Values for the European Union. 2019. [Accessed on 25 March, 2024]. Available at: <https://multimedia.efsa.europa.eu/drvs/index.htm>
 23. Yeruva L, Mulakala B, Rajasundaram D, González S, et al. Human milk miRNAs associate to maternal dietary nutrients, milk microbiota, infant gut microbiota and growth. *Clin Nutr*. 2023;42(12):2528-39.
 24. Cuello-García C, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez J, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. *World Allergy Organ J*. 2016;9:10.
 25. Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives. *Nutrients*. 2020;12(7):1952.
 26. Hojsak I, Benninga MA, Hauser B, Kansu A, et al. Benefits of dietary fibre for children in health and disease. *Arch Dis Child*. 2022;107(11):973-9.
 27. Evans S, Daly A, Davies P, MacDonald A. Fibre content of enteral feeds for the older child. *J Hum Nutr Diet*. 2009;22(5):414-21.
 28. Harvie ML, Norris MAT, Sevilla WMA. Soluble Fiber Use in Pediatric Short Bowel Syndrome: a Survey on Prevailing Practices. *Nutr Clin Pract*. 2018;33(4):539-44.
 29. Lomer M, Wilson B, Wall C. British Dietetic Association consensus guidelines on the nutritional assessment and dietary management of the patients with inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet*. 2023;36(1):336-77.
 30. Katsagoni C, Karagianni V, Papadopoulou A. Efficacy of Different Dietary Patterns in the Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents: A Systematic Review of Intervention Studies. *Nutrients*. 2023;15(12):2708.
 31. Minor G, Sentongo T, Heine R, Zembrani B. Tolerability and safety of a semi-elemental enteral formula with partially hydrolyzed guar gum (PHGG) in tube-fed children aged 1-4 years: An open-label, single-arm study. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;55:392-9.
 32. Elia M, Engfer M, Green M, Silk D. Systematic review and meta-analysis: the clinical and physiological effects of fibre-containing enteral formulae. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(2):120-45.
 33. Reis AMD, Fruchtenicht AV, Loss SH, Moreira LF. Use of dietary fibers in enteral nutrition of critically ill patients: a systematic review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(3):358-65.
 34. Hubbard GP, Fry C, Sorensen K, Casewell C, et al. Energy-dense, low-volume paediatric oral nutritional supplements improve total nutrient intake and increase growth in paediatric patients requiring nutritional support: results of a randomised controlled pilot trial. *Eur J Pediatr*. 2020;179(9):1421-30.
 35. Trier E, Wells, JCK, Thomas, A. Effects of a multifibre supplemented paediatric enteral feed on gastrointestinal function. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28(5):595.
 36. Schneider SM, Girard-Pipau F, Anty R, van der Linde EG, et al. Effects of total enteral nutrition supplemented with a multi-fibre mix on faecal short-chain fatty acids and microbiota. *Clin Nutr*. 2006;25(1):82-90.
 37. Guimber D, Bourgois B, Beghin L, Neuville S, et al. Effect of multifibre mixture with prebiotic components on bifidobacteria and stool pH in tube-fed children. *Br J Nutr*. 2010;104(10):1514-22.



Encefalitis equina del oeste, reporte de dos casos en pacientes pediátricos

Fernando Saúl¹ , M. Victoria Alessandrini² , Milagros Maggi², Francina Lombardi³ ,
M. Soledad Martiren⁴

RESUMEN

La encefalitis equina del oeste (EEO) es una infección causada por un virus ARN del género *Alphavirus*, de transmisión vectorial por mosquitos que pueden causar la enfermedad en humanos. Hay dos ciclos de transmisión, de mantenimiento y de amplificación ocasional con aumento de vectores, donde equinos y seres humanos son huéspedes terminales. En Argentina no se reportaban casos humanos desde 1983. Se presentan dos pacientes pediátricos con síntomas encefálicos y diagnóstico por serología de EEO. Ambos líquidos cefalorraquídeos (LCR) evidenciaron pleocitosis y las neuroimágenes, alteraciones en ganglios de la base. Se arribó al diagnóstico por serología con detección de IgM específica en suero y LCR, y anticuerpos neutralizantes 14 días después del inicio de síntomas. El tratamiento fue de sostén. Un paciente recuperó el estado neurológico habitual previo al alta sin crisis comiciales y el otro egresó con hemiparesia derecha, que se resolvió luego de dos meses, y continuó con anticonvulsivantes por EEG patológico.

Palabras clave: *arbovirus; encefalitis equina del oeste; meningoencefalitis.*

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10383>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10383.eng>

Cómo citar: Saúl F, Alessandrini MV, Maggi M, Lombardi F, Martiren MS. Encefalitis equina del oeste, reporte de dos casos en pacientes pediátricos. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410383.

¹ Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos; ² Servicio de Pediatría; ³ Servicio de Neurología; ⁴ Servicio de Infectología; Clínica La Pequeña Familia, Junín, Argentina.

Correspondencia para Fernando Saúl: fermsaul@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 25-3-2024

Aceptado: 22-5-2024



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

La encefalitis equina del oeste (EEO) es una infección viral aguda del sistema nervioso central (SNC), endémica y zoonótica transmitida por mosquitos, que afecta incidentalmente a humanos y a caballos. En general, cursa de forma asintomática y pocos casos progresan a diferentes grados de meningoencefalitis. Se presentan 2 casos clínicos con síntomas encefálicos y diagnóstico de EEO.

CASO CLÍNICO 1

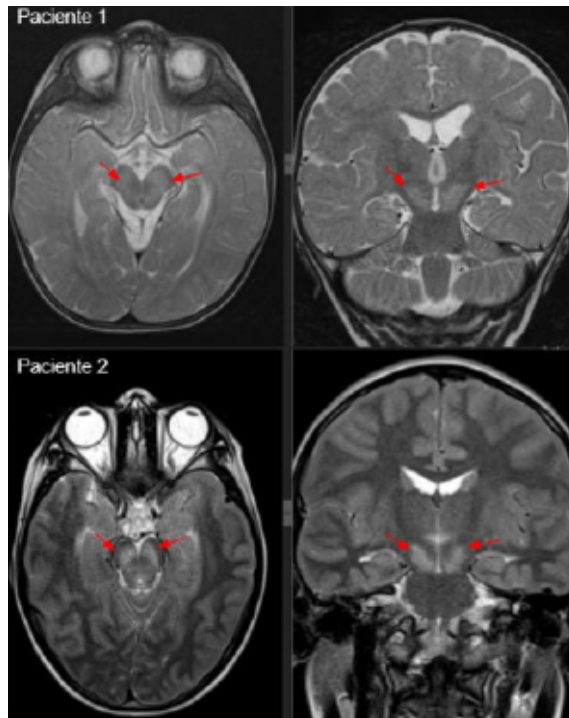
Paciente de sexo masculino de 9 meses, sano, oriundo de zona rural de la provincia de Santa Fe. Cursó cuadro de 4 días de evolución de síndrome febril por el cual recibió antibioticoterapia para otitis media. A las 48 horas, agregó vómitos, rechazo alimentario y alteración del sensorio, por lo que se internó.

Ingresó en mal estado, hiporreactivo, con rigidez de nuca, fontanela abombada y deshidratación moderada. Con sospecha de meningitis, se realizó laboratorio (leucocitosis con neutrofilia, PCR 12 mg/l), hemocultivos y punción lumbar compatible con meningitis aséptica (*Tabla 1*). Comenzó tratamiento empírico con ceftriaxona y, por medio epidemiológico positivo para EEO, se enviaron muestras de LCR y suero. A las 12 horas, presentó como intercurrente estatus convulsivo tonicoclónico generalizado refractario, por lo cual ingresó en asistencia respiratoria mecánica (ARM) 36 horas. Recibió aciclovir intravenoso y difenilhidantoína con cese de la crisis. Permaneció febril 72 horas. En la resonancia magnética nuclear (RMN) de encéfalo al día 7 de enfermedad, se observó hiperintensidad mesencefálica focal bilateral (*Figura 1*). Cumplió 10 días de ceftriaxona

TABLA 1. Parámetros de laboratorio, resonancia magnética y serologías de los pacientes

	Paciente 1	Paciente 2
Laboratorio de ingreso	Hto 34 %. Hb 11,40 g/dl. GB 32 000/mm ³ (73/20/6). Plaquetas 612 000/mm ³ . PCR 12,4 mg/l. Uremia 11 mg/dl. Creatinina 0,55 mg/dl. TGO 33 U/l. TGP 20 U/l.	Hto 34,6 %. Hb 11,9 g/dl. GB 13 900/mm ³ (93/4,5/1,7). Plaquetas 223 000/mm ³ . PCR <6 mg/l.
Fisicoquímico LCR	Aspecto incoloro, ligeramente turbio, límpido. Leucocitos 72/mm ³ (MMN 20 % / PMN 80 %). Hematías 14 000/mm ³ . Proteínas 0,13 g/l. Glucosa 55 mg/dl (HGT 95 mg/dl).	Aspecto incoloro, ligeramente turbio. Leucocitos 870/mm ³ (MMN 80 % / PMN 20 %). Hematías escasos. Proteínas 0,74 g/l. Glucosa 81 mg/dl (HGT 120 mg/dl).
Cultivo LCR gérmenes comunes	Negativo.	Negativo.
PCR virales LCR	Negativas (enterovirus, virus herpes simple 1 y 2).	Negativas (enterovirus, virus herpes simple 1 y 2, Epstein Barr, virus de la varicela zóster, citomegalovirus).
Hemocultivos de ingreso	Negativos.	Negativos.
RMN de encéfalo	Imágenes focales espontáneamente hiperintensas en T2 FLAIR de ubicación mesencefálica bilateral.	Imágenes focales espontáneamente hiperintensas en T2 FLAIR en región parietooccipital derecha, ganglios de la base específicamente en núcleos lenticulares a predominio derecho y mesencéfalo bilateral.
IgM en suero EEO (MAT ELISA)	Positiva.	Positiva.
IgM en LCR EEO (MAT ELISA)	Positiva.	Positiva.
PCR en suero EEO	Negativa.	Negativa.
PCR en LCR EEO	Negativa.	Negativa.
Seroconversión IgG en suero EEO	Positiva.	Positiva.

Hto: hematocrito; Hb: hemoglobina; GB: glóbulos blancos; PCR: proteína C reactiva; TGO: aspartato aminotransferasa, TGP: alanina-aminotransferasa; MMN: monomorfonucleares; PMN: polimorfonucleares; HGT: hemoglucotest; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RMN resonancia magnética nuclear; IgM: inmunoglobulina M; IgG: inmunoglobulina G; EEO: encefalitis equina del oeste.

FIGURA 1. Resonancia magnética nuclear de encéfalo

Imágenes en corte axial y coronal en secuencias T2. Se pueden observar lesiones espontáneamente hiperintensas a nivel mesencefálico del paciente 1; en el paciente 2 con los mismos cortes y secuencia, se advierten cambios de señal similares.

como meningitis decapitada, con posterior alta domiciliaria. Recuperó su estado neurológico habitual con electroencefalograma (EEG) normal. Se confirmó diagnóstico de EEO por IgM positiva en LCR y suero con anticuerpos neutralizantes positivos al día 14 de evolución. Luego de 3 meses, se le suspendió el anticonvulsivante sin recurrencias comiciales ni secuelas.

CASO CLÍNICO 2

Paciente de sexo masculino de 12 años, sano, oriundo de zona semiurbana de la provincia de Buenos Aires. Consultó luego de 72 horas de evolución con cefalea holocraneana, vómitos, fiebre, fotofobia y signos meníngeos. Con sospecha de meningitis, se solicitó tomografía computarizada (TAC) cerebral, laboratorio (hemograma normal y PCR <6 mg/l), hemocultivos y punción lumbar con pleocitosis a predominio mononuclear (Tabla 1). Por medio epidemiológico positivo para EEO, se solicitaron muestras en LCR y suero. Inició tratamiento con ceftriaxona + aciclovir. Al quinto día, agregó signo de rueda dentada en miembro superior

derecho y sensorio alternante, que evolucionó en 24 horas a estatus convulsivo refractario, focal tonicoclónico de miembro inferior derecho y posterior generalización. Requirió ARM durante 9 días ante fracasos de extubación por recurrencia de estatus, con EEG con trazado hipovoltado y lentificado. Durante su evolución, presentó exantema urticariforme y plaquetopenia ($70\,000/\text{mm}^3$) de resolución espontánea. Permaneció 14 días febril con neumonía asociada a ventilador. La RMN de encéfalo evidenció imágenes hiperintensas en corteza, mesencefalo y ganglios basales a predominio lenticular derecho (Figuras 1 y 2). Se confirmó el diagnóstico de EEO por IgM positiva en LCR y suero, con anticuerpos neutralizantes positivos al día 21. Se le otorgó el alta con leve hemiparesia derecha a predominio de miembro superior sin recurrencia de crisis. A los 2 meses, presentó recuperación completa de su hemiparesia. El EEG informó espigas fronto-centro-parietales bilaterales, sincrónicas y asincrónicas de baja frecuencia de presentación; actualmente continúa tratamiento con levetiracetam.

DISCUSIÓN

La EEO es producida por el virus homónimo, un arbovirus perteneciente al género *Alphavirus*. Se transmite en un ciclo enzoótico entre mosquitos, aves y otros vertebrados. Tanto equinos como humanos son considerados huéspedes terminales, ya que no desarrollan viremia suficiente para infectar vectores y mantener el ciclo.¹

Los casos en equinos suelen preceder a la aparición en humanos en varias semanas y su vigilancia es utilizada para evaluar el riesgo de transmisión epidémica. Sin embargo, la baja frecuencia de diagnósticos confirmados por laboratorio en animales, la vacunación y el subregistro de casos dificultan su precisión como marcador predictivo.¹

En nuestro país, el mosquito *Aedes albifasciatus* es el vector mayormente implicado.² Prevalce en zonas rurales y suburbanas, y su población aumenta en períodos de precipitaciones. Comparte hábitats acuáticos con aves que amplifican el virus en la naturaleza.

En Argentina, los brotes equinos no se han asociado a enfermedad en humanos, excepto en 1972-1973 (2 casos), 1982-1983 (5 casos) y, actualmente, desde la alerta del 25 de noviembre de 2023 hasta principios de abril de 2024 (SE 14) se notificaron al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud 471 casos sospechosos, 100 confirmados y 10 fallecidos. Los confirmados fueron en Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe, Entre Ríos, Santiago del Estero, La Pampa y Río Negro, con

una mediana de 57,1 años (máximo 81 años y mínimo 4 meses); el 87 % de sexo masculino y el 13 %, femenino.³

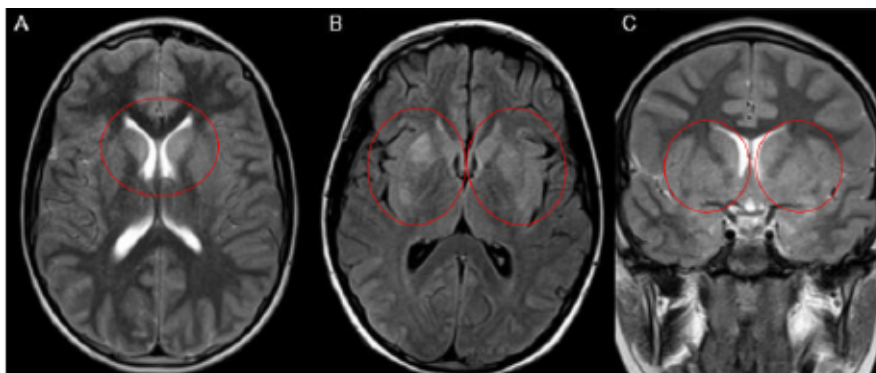
La mayoría de las infecciones cursan de forma asintomática o inespecífica, pero pueden evolucionar a enfermedad neuroinvasiva (encefalitis, meningitis, mielitis y/o convulsiones) en una proporción casos/infección de 1:58 en niños de 1 a 4 años y 1:1150 en adultos. Además de la edad, otros factores de riesgo son el sexo masculino, la residencia rural y la ocupación agrícola.⁴

Tras un período de incubación de 2 a 10 días, el cuadro suele iniciar abruptamente con fiebre, cefalea, malestar, náuseas y vómitos. Gradualmente, aparecen signos de compromiso del SNC con manifestación meníngea y evolución a encefalitis, alteración del sensorio y convulsiones/estatus, con probabilidad de espasticidad o parálisis flácida. Los lactantes generalmente tienen evolución más rápida con pérdida de apetito, irritabilidad y somnolencia.¹

Ambos casos presentados comenzaron como meningitis aséptica, que evolucionó rápidamente a encefalitis y estatus convulsivo. Los desórdenes parkinsonianos (bradicinesia, temblor en reposo, rigidez y signos de extrapiramidalismo) y movimientos involuntarios se correlacionan con el compromiso de los ganglios basales y, si bien no es específico, debe hacer pensar en arbovirosis (encefalitis equina del este [EEE], EEO, virus West Nile, virus Saint Louis).

La gravedad de la presentación, aparición de complicaciones y secuelas a largo plazo se

FIGURA 2. Resonancia magnética nuclear de encéfalo



A corte axial y C corte coronal, en secuencias T2 se observan lesiones focales espontáneamente hiperintensas en ganglios de la base, en el paciente 1. B: en corte axial, secuencia FLAIR se observan las mismas lesiones además de cambio de señal a nivel parietooccipital derecho, en el paciente 2.

describen más frecuentemente en lactantes.⁵ Sin embargo, en nuestra experiencia, el cuadro clínico fue más grave en el paciente de 12 años, con secuela motora al alta.

Ambos pacientes tuvieron lesiones en mesencéfalo y el caso 2 mostró, además, lesiones a nivel cortical y en ganglios basales, con mayor compromiso clínico neurológico. Esto coincide con las neuroimágenes descriptas en infecciones por arbovirus, donde suelen observarse lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR localizadas en ganglios de la base, mesencéfalo y corteza.⁶ En casos graves, se ha observado progresión de las lesiones, con restricción en secuencias de difusión, indicativas de edema cerebral. No encontramos en la bibliografía hallazgos específicos de EEO en la RMN de encéfalo.

En cuanto al laboratorio, el recuento de leucocitos puede ser normal. El LCR suele mostrar glucorraquia normal, proteínas normales o levemente aumentadas, y pleocitosis entre 10 y 300/mm³ a predominio mononuclear.¹ El LCR del caso 1 tuvo predominio de polimorfonucleares, con glucorraquia y proteinorraquia normales, lo que podría deberse a la obtención precoz respecto al inicio de síntomas neurológicos. El paciente 2 presentó mayor pleocitosis a predominio mononuclear. Si bien en la EEO el recuento de leucocitos >500/mm³ en LCR se asocia a peor pronóstico,⁷ no encontramos datos al respecto en la EEO.

Las pruebas de biología molecular suelen ser negativas al momento de la sospecha clínica por la rápida negativización de la viremia, por lo que el diagnóstico se realiza mediante serología. La aparición de anticuerpos específicos ocurre dentro de la primera semana de infección. La detección de IgM específica por ELISA de captura (MAT-ELISA) en LCR y suero confirman el diagnóstico.⁸ La IgM positiva en LCR indica producción intratecal, no así el valor aislado de IgM sérica por posibles falsos positivos. La presencia de anticuerpos neutralizantes al día 14 de evolución excluye posibles reacciones cruzadas con otros arbovirus.

En ambos casos, las muestras para PCR y anticuerpos en suero y LCR fueron tomadas a los días 3 y 4 de enfermedad, siendo negativas las PCR con confirmación serológica.

Al momento no existe terapia específica y el tratamiento es de sostén. Se encuentran en estudio en fase 1 inhibidores de molécula pequeña de alfavirus neurotrópicos.⁹

La tasa de mortalidad es baja (3-7 %). La literatura describe un 15-30 % de secuelas neurológicas,¹⁰ incluidas cuadriplejía, espasticidad, calcificaciones intracerebrales, retraso del desarrollo y epilepsia.

No existen vacunas autorizadas para humanos.¹¹ Por lo tanto, la prevención, dirigida a evitar la picadura de mosquitos, junto a medidas de saneamiento ambiental son fundamentales.

Enfatizamos que, ante la presencia de pacientes con síndrome febril agudo y síntomas neurológicos en áreas con brote de EEO, es importante alertar al equipo de salud para su correcta detección y tratamiento oportuno. ■

REFERENCIAS

- Harrison GJ, Tsai TF. Western equine encephalitis. In Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Steinbach W, Hotez PJ. Feigin & Cherry's Text Book of Pediatric Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:1626-31.
- Avilés G, Sabattini MS, Mitchell CJ. Transmission of western equine encephalomyelitis virus by Argentine *Aedes albifasciatus* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol.* 1992;29(5):850-3.
- Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Nacional. 2024;SE 13(698).
- Centers for Disease Control (CDC). Arboviral infections of the central nervous system--United States, 1987. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1988;37:506-8, 513-5.
- Bruyn HB, Lennette EH. Western equine encephalitis in infants; a report on three cases with sequelae. *Calif Med.* 1953;79(5):362-6.
- Solomon T, Ravi V. Virus Infections of the Nervous System. In Farrar J, García P, Hotez P, Junghanss T, Kang G, Lalloo D, et al. Manson's Tropical Diseases. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024:283-311.
- Montalvo M, Ayoub D, McGary M, Byrd K, Mahmoud L, Mermel L, et al. Eastern Equine Encephalitis: Case Series in Southern New England and Review of the Literature. *Neurol Clin Pract.* 2021;11(5):e714-21.
- Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Encefalitis Equina del Oeste en la Región de las Américas, 10 de enero del 2024. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2024.
- Sindac JA, Yestrepky BD, Barraza SJ, Bolduc KL, Blakely PK, Keep RF, et al. Novel Inhibitors of Neurotropic Alphavirus Replication That Improve Host Survival in a Mouse Model of Acute Viral Encephalitis. *J Med Chem.* 2012;55(7):3535-45.
- Ronca SE, Dineley KT, Paessler S. Neurological Sequelae Resulting from Encephalitic Alphavirus Infection. *Front Microbiol.* 2016;7:959.
- Stromberg ZR, Fischer W, Bradfute SB, Kubicek-Sutherland JZ, Hraber P. Vaccine Advances against Venezuelan, Eastern, and Western Equine Encephalitis Viruses. *Vaccines (Basel).* 2020;8(2):273.



Western equine encephalitis, a report of two cases in pediatric patients

Fernando Saúl¹ , M. Victoria Alessandrini² , Milagros Maggi², Francina Lombardi³ ,
M. Soledad Martiren⁴

ABSTRACT

Western equine encephalitis (WEE) is vector-borne infection caused by an RNA virus of the genus *Alphavirus*, disseminated by mosquitoes that can cause WEE in humans. There are two cycles of transmission, a maintenance cycle and an occasional amplification with vector augmentation, where equines and humans are terminal hosts. In Argentina, no human cases had been reported since 1983. Here we describe 2 pediatric patients with brain symptoms and serological diagnosis of WEE. Both samples of cerebrospinal fluid (CSF) showed pleocytosis, while the neuroimaging test showed alterations in the basal ganglia. The serological diagnosis was based on the detection of specific IgM in serum and CSF and neutralizing antibodies 14 days after symptom onset. The patients were managed with supportive treatment. One patient recovered his normal neurological status without seizures before discharge, while the other was discharged with right hemiparesis, which resolved after 2 months, and continued with anticonvulsants due to a pathological EEG.

Keywords: *arbovirus; Western equine encephalitis; meningoencephalitis.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10383.eng>

To cite: Saúl F, Alessandrini MV, Maggi M, Lombardi F, Martiren MS. Western equine encephalitis, a report of two cases in pediatric patients. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410383.

¹ Pediatric Intensive Care Unit; ² Department of Pediatrics; ³ Department of Neurology; ⁴ Department of Infectious Diseases; Clínica La Pequeña Familia, Junín, Argentina.

Correspondence to Fernando Saúl: fermsaul@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-25-2024

Accepted: 5-22-2024



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

Western equine encephalitis (WEE) is an endemic, zoonotic, acute, mosquito-borne viral infection of the central nervous system (CNS) that incidentally affects humans and horses. It is in general asymptomatic and few cases progress to different degrees of meningoencephalitis. Here we describe 2 clinical cases who developed brain symptoms and were diagnosed with WEE.

CASE REPORT 1

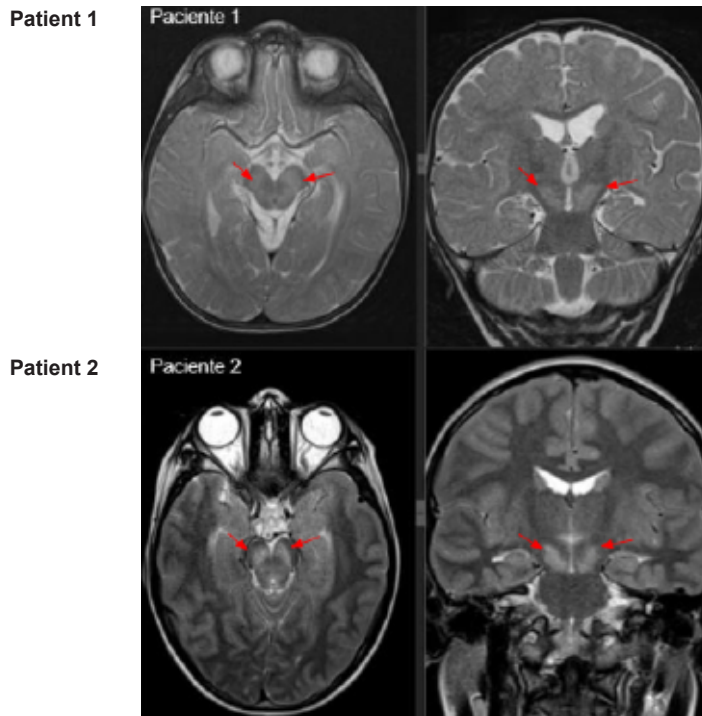
This was a 9-month-old healthy boy from a rural area in the province of Santa Fe. He presented with febrile syndrome for 4 days, so he was given antibiotic therapy for otitis media. After 48 hours, he had vomiting, food refusal, and altered sensorium, so he was admitted to the hospital. Upon admission, he was in poor condition, hyporeactive, with nuchal rigidity, bulging

fontanelle, and moderate dehydration. Meningitis was suspected, so laboratory tests were performed (leukocytosis with neutrophilia, CRP 12 mg/L), together with blood cultures and a lumbar puncture, which was compatible with aseptic meningitis (*Table 1*). He was started on an empirical treatment with ceftriaxone and, due to the positive epidemiological result for WEE, cerebrospinal fluid (CSF) and serum samples were sent for examination. Twelve hours later, he developed intercurrent refractory generalized tonic-clonic seizures, so he was placed on mechanical ventilation (MV) for 36 hours. He received intravenous acyclovir and diphenylhydantoin, which stopped the seizures. He continued with fever for 72 hours. A magnetic resonance imaging (MRI) of the brain done on day 7 of the course of disease showed bilateral focal midbrain hyperintensity (*Figure 1*). The

TABLE 1. Laboratory parameters, magnetic resonance imaging, and serological tests of patients

	Patient 1	Patient 2
Lab tests upon admission	Htc 34%. Hb 11.40 g/dL. WBCs 32 000/mm ³ (73/20/6). Platelets 612 000/mm ³ . CRP 12.4 mg/L. Blood urea 11 mg/dL. Creatinine 0.55 mg/dL. AST 33 U/L. ALT 20 U/L.	Htc 34.6%. Hb 11.9 g/dL. WBCs 13 900/mm ³ (93/4.5/1.7). Platelets 223 000/mm ³ . CRP < 6 mg/L.
Physicochemical characteristics of CSF	Colorless, mildly cloudy, clear aspect. Leukocytes 72/mm ³ (MMN 20% / PMN 80%). RBCs 14 000/mm ³ . Proteins 0.13 g/L. Glucose 55 mg/dL (HGT 95 mg/dL).	Colorless, mildly cloudy aspect. Leukocytes 870/mm ³ (MMN 80% / PMN 20%). Scarce RBCs. Proteins 0.74 g/L. Glucose 81 mg/dL (HGT 120 mg/dL).
CSF culture for common germs	Negative.	Negative.
Viral PCR in CSF	Negative (enterovirus, herpes simplex virus 1 and 2).	Negative (enterovirus, herpes simplex virus 1 and 2, Epstein Barr, varicella zoster virus, cytomegalovirus).
Blood cultures upon admission	Negative.	Negative.
MRI of the brain	Spontaneous hyperintense bilateral focal images in T2 and FLAIR sequences of the midbrain.	Spontaneous hyperintense focal images in T2 and FLAIR sequences in the right parietal and occipital regions, basal ganglia specifically in lenticular nuclei with right and bilateral midbrain predominance.
Serum IgM WEE (MAT ELISA)	Positive.	Positive.
CSF IgM WEE (MAT ELISA)	Positive.	Positive.
Serum PCR WEE	Negative.	Negative.
CSF PCR WEE	Negative.	Negative.
Serum IgG seroconversion WEE	Positive.	Positive.

Htc: hematocrit; Hb: hemoglobin; WBCs: white blood cells; CRP: C-reactive protein; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; MMN: monomorphonuclear; PMN: polymorphonuclear; HGT: hemoglucoest; CSF: cerebrospinal fluid; PCR: polymerase chain reaction; MRI: magnetic resonance imaging; IgM: immunoglobulin M; IgG: immunoglobulin G; WEE: Western equine encephalitis.

FIGURE 1. Magnetic resonance imaging of the brain

Axial and coronal sections in T2 sequences. Spontaneous hyperintense lesions observed at the level of the midbrain in patient 1; the same sections and sequences in patient 2 showed similar signal changes.

patient completed 10 days of ceftriaxone as partially treated bacterial meningitis and was subsequently discharged. He recovered his normal neurological status and had a normal electroencephalogram (EEG). The diagnosis of WEE was confirmed by positive IgM in CSF and serum samples, with positive neutralizing antibodies at day 14 of the course of disease. After 3 months, the anticonvulsant agent was discontinued and the patient did not have recurrent epileptic seizures or sequelae.

CASE REPORT 2

This was a 12-year-old healthy boy from a semi-urban area in the province of Buenos Aires. He consulted after 72 hours of holocranial headache, vomiting, fever, photophobia, and meningeal signs. Meningitis was suspected, so the following were done: computed tomography (CT) of the brain, lab tests (normal blood count and CRP < 6 mg/L), blood cultures, and lumbar puncture, which showed predominantly mononuclear pleocytosis (Table 1). Due to the positive epidemiological result for WEE, CSF and

serum samples were requested. The patient was started on ceftriaxone + acyclovir. On day 5, he developed cogwheel rigidity in the right upper limb and altered sensorium, which progressed in 24 hours to focal tonic-clonic refractory seizures affecting the right lower limb and subsequent generalization. He required MV for 9 days due to extubation failures in relation to recurrent seizures, with a low-voltage and slowed EEG tracing. During the course of his condition, he developed urticarial rash and thrombocytopenia ($70\,000/\text{mm}^3$), which resolved spontaneously. He continued with fever and ventilator-associated pneumonia for 14 days. The MRI of the brain showed hyperintensity in the cerebral cortex, midbrain, and basal ganglia with right lenticular predominance (Figures 1 and 2). The diagnosis of WEE was confirmed by positive IgM in CSF and serum samples, with positive neutralizing antibodies at day 21. He was discharged with mild right hemiparesis predominantly in the upper limb without recurrence of seizures. Hemiparesis resolved completely 2 months later. The EEG showed bilateral, synchronous

and asynchronous frontal, midline, and parietal spikes, with a low frequency of presentation; the patient is currently receiving treatment with levetiracetam.

DISCUSSION

WEE is caused by Western equine encephalitis virus, an arbovirus that belongs to the genus *Alphavirus*. It is transmitted in an enzootic cycle that takes place among mosquitoes, birds, and other vertebrates. Both equines and humans are considered terminal hosts, since they do not develop sufficient viral load to infect vectors and maintain the cycle.¹

Equine cases usually precede human cases by several weeks; their surveillance is used to assess the risk of epidemic transmission. However, the low frequency of laboratory-confirmed diagnoses in animals, vaccination, and underreporting of cases hinder their accuracy as a predictive marker.¹

In Argentina, the *Aedes albifasciatus* mosquito is the main vector involved.² It is prevalent in rural and suburban areas, and its population increases during periods of rainfall. It shares aquatic habitats with birds that amplify the virus in nature.

In Argentina, equine outbreaks have not been associated with WEE in humans, except in 1972–1973 (2 cases), 1982–1983 (5 cases), and at present, with an alert issued on 11-25-2023 until early April 2024 (epidemiological week 14) that included 471 suspected cases, 100 confirmed cases, and 10 deaths reported to the National

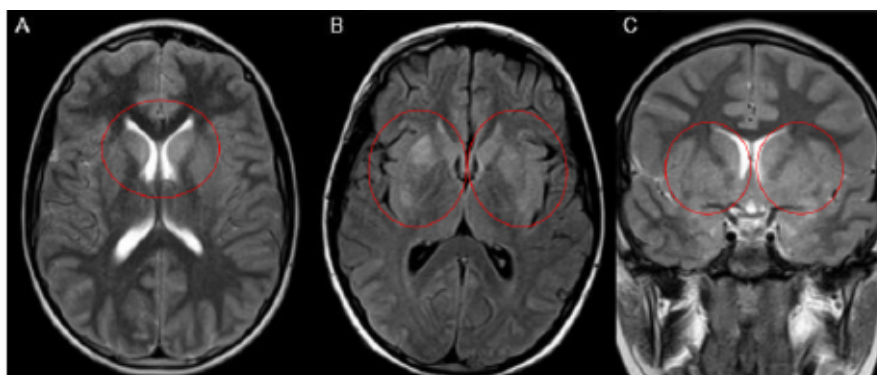
Health Surveillance System. Confirmed cases were located in Buenos Aires, the City of Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe, Entre Ríos, Santiago del Estero, La Pampa, and Río Negro, with a median age of 57.1 years (maximum: 81 years and minimum: 4 months); 87% were male and 13%, female.³

Most infections are asymptomatic or non-specific, but may progress to neuroinvasive disease (encephalitis, meningitis, myelitis, or seizures) at a case/infection ratio of 1:58 in children aged 1–4 years and 1:1150 in adults. In addition to age, other risk factors are male sex, rural place of residence, and agricultural occupation.⁴

After an incubation period of 2 to 10 days, the disease usually begins abruptly with fever, headache, malaise, nausea, and vomiting. Gradually, signs of CNS involvement appear with meningeal manifestation and evolution to encephalitis, altered sensorium, and seizures/persistent seizures, with likely spasticity or flaccid paralysis. Infants generally have a more rapid course with loss of appetite, irritability, and drowsiness.¹

Both cases described here began as aseptic meningitis, which rapidly progressed to encephalitis and persistent seizures. Parkinsonism (bradykinesia, resting tremor, rigidity, and extrapyramidal signs) and involuntary movements correlate to basal ganglia involvement and, although these are not specific, they suggest arboviral diseases (Eastern equine encephalitis [EEE], WEE, West Nile encephalitis,

FIGURE 2. Magnetic resonance imaging of the brain



A axial section and **C** coronal section in T2 sequences show spontaneous hyperintense focal lesions in basal ganglia in patient 1. **B**: the axial section in FLAIR sequence shows the same lesions plus signal changes at the right parietal and occipital levels in patient 2.

Saint Louis encephalitis).

A severe presentation, complications, and long-term sequelae have been more frequently described in infants.⁵ However, in our experience, the clinical presentation was more severe in the 12-year-old patient, who had motor sequelae at discharge.

Both patients had midbrain lesions; the second patient also showed lesions at the cortical level and in the basal ganglia, with greater clinical neurological involvement. This is consistent with the neuroimaging described in arbovirus infections, where hyperintense lesions are usually observed in T2 and FLAIR sequences, located in the basal ganglia, the midbrain, and the cortex.⁶ In severe cases, lesion progression has been observed, with restriction in diffusion sequences, indicative of cerebral edema. No specific information was found in the bibliography regarding WEE in MRIs of the brain.

In relation to lab tests, leukocyte counts may be normal. CSF usually shows normal CSF glucose levels, normal or slightly increased protein levels, and pleocytosis between 10 and 300/mm³ with mononuclear predominance.¹ The CSF of case 1 was predominantly polymorphonuclear, with normal CSF glucose and protein levels, which could be due to the early sample collection compared to the onset of neurological symptoms. Patient 2 presented greater pleocytosis with a mononuclear predominance. Although in EEE a leukocyte count > 500/mm³ in CSF is associated with a worse prognosis,⁷ we found no data in this regard in relation to WEE.

Molecular biology tests are usually negative at the time of clinical suspicion due to the rapid negativization of viral load, so the diagnosis is made based on serological tests. The development of specific antibodies occurs within the first week of infection. Detection of specific IgM by capture ELISA (MAT-ELISA) in CSF and serum samples confirms the diagnosis.⁸ Positive IgM in CSF indicates intrathecal production, but not an isolated serum IgM value due to potential false positive results. The presence of neutralizing antibodies at day 14 excludes any possible cross-reaction with other arboviruses.

In both patients, serum and CSF samples for PCR and antibody measurement were collected on days 3 and 4 of the course of disease; the PCRs were negative, with serological confirmation.

At present, there is no specific treatment for WEE; therapy is supportive. Small molecule inhibitors of neurotropic alphaviruses are being investigated in phase 1 studies.⁹

The mortality rate is low (3–7%). According to the bibliography, 15–30% of patients have neurological sequelae,¹⁰ including quadriplegia, spasticity, intracerebral calcifications, developmental delay, and seizures.


No vaccines have been authorized for human use.¹¹ Therefore, prevention, aimed at avoiding mosquito bites, together with environmental hygiene measures are critical.

We emphasize that, in the presence of patients with acute febrile syndrome and neurological symptoms in areas with WEE outbreaks, it is important to alert the healthcare team for proper detection and timely treatment. ■

REFERENCES

- Harrison GJ, Tsai TF. Western equine encephalitis. In Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Steinbach W, Hotez PJ. Feigin & Cherry's Text Book of Pediatric Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:1626-31.
- Avilés G, Sabattini MS, Mitchell CJ. Transmission of western equine encephalomyelitis virus by Argentine *Aedes albifasciatus* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol.* 1992;29(5):850-3.
- Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Nacional. 2024;SE 13(698).
- Centers for Disease Control (CDC). Arboviral infections of the central nervous system--United States, 1987. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1988;37:506-8, 513-5.
- Bruyn HB, Lennette EH. Western equine encephalitis in infants; a report on three cases with sequelae. *Calif Med.* 1953;79(5):362-6.
- Solomon T, Ravi V. Virus Infections of the Nervous System. In Farrar J, García P, Hotez P, Junghanss T, Kang G, Lalloo D, et al. Manson's Tropical Diseases. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024:283-311.
- Montalvo M, Ayoub D, McGary M, Byrd K, Mahmoud L, Mermel L, et al. Eastern Equine Encephalitis: Case Series in Southern New England and Review of the Literature. *Neurol Clin Pract.* 2021;11(5):e714-21.
- Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Encefalitis Equina del Oeste en la Región de las Américas, 10 de enero del 2024. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2024.
- Sindac JA, Yestrepky BD, Barraza SJ, Bolduc KL, Blakely PK, Keep RF, et al. Novel Inhibitors of Neurotropic Alphavirus Replication That Improve Host Survival in a Mouse Model of Acute Viral Encephalitis. *J Med Chem.* 2012;55(7):3535-45.
- Ronca SE, Dineley KT, Paessler S. Neurological Sequelae Resulting from Encephalitic Alphavirus Infection. *Front Microbiol.* 2016;7:959.
- Stromberg ZR, Fischer W, Bradfute SB, Kubicek-Sutherland JZ, Hraber P. Vaccine Advances against Venezuelan, Eastern, and Western Equine Encephalitis Viruses. *Vaccines (Basel).* 2020;8(2):273.

Trasplante hepático para tumores hepáticos primarios en pediatría. Serie de casos

Erika M. Selzer Soria¹ , Ariel González Campaña² , Alejandro Siaba Serrate³ , Mariana Varela⁴ , Cecilia Lagues⁵ , Martín Fauda² , Ivone Malla¹ 

RESUMEN

Los tumores hepáticos primarios son indicación creciente de trasplante hepático pediátrico. Reportamos los 10 pacientes con trasplantes hepáticos por tumores hepáticos primarios en nuestro centro desde 2001 hasta la actualidad. Hasta el año 2011, se realizó un trasplante por hepatoblastoma de 117 trasplantes hepáticos (0,8%). Desde 2012, fueron 9 pacientes de 141 (6,4%) (5 hepatoblastomas, 2 hepatocarcinomas, 1 hemangioendotelioma epiteliode hepático y 1 hamartoma mesenquimático hepático). Seguimiento 13,2 meses (media), edad al trasplante 4,7 años (media), peso 17,6 kg (mediana). El 80 % recibió injertos desde donantes relacionados. No hubo recurrencia tumoral y la sobrevida fue del 100 % en el período de seguimiento. En nuestra serie, los pacientes con tumores hepáticos primarios que requirieron trasplante presentaron buena evolución, aun en hepatocarcinoma. El trasplante hepático con donante relacionado acortó los tiempos entre la indicación y la realización.

Palabras clave: trasplante de hígado; hepatoblastoma; neoplasias hepáticas.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10222>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10222.eng>

Cómo citar: Selzer Soria EM, González Campaña A, Siaba Serrate A, Varela M, Lagues C, Fauda M, et al. Trasplante hepático para tumores hepáticos primarios en pediatría. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202310222.

¹ Sección de Hepatología Infantil y Trasplante Hepático; ² Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático; ³ Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica; ⁴ Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica; ⁵ Anatomía Patológica; Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.

Correspondencia para Erika M. Selzer Soria: eselzers@cas.austral.edu.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 18-10-2023

Aceptado: 23-5-2024



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

Los tumores hepáticos primarios en niños han incrementado su frecuencia en los últimos años por aumento de casos y mejoría en accesibilidad y calidad de métodos diagnósticos. La indicación de trasplante hepático (TH) en casos irreseccables, sin respuesta al tratamiento o recurrencia pasó del 2 % del total de trasplantes al 10 % en la actualidad, según diferentes series.^{1,2} El hepatoblastoma (HB) es el tumor maligno primario hepático más frecuente en pediatría y en el que existe la mayor experiencia en trasplante; este abordaje es requerido en el 20 % de los casos.^{3,4} Avances en su tratamiento han llevado a la sobrevida del 35 % en los años 70 al 90 % en tumores de riesgo estándar en la actualidad.⁵ El carcinoma hepatocelular (HCC), mucho menos frecuente (el 0,4 % de los HCC se presentan en edad pediátrica), se observa en niños mayores, más comúnmente en pacientes con enfermedad hepática crónica, aunque esto es más marcado en adultos. El HCC, a diferencia del HB, es clásicamente quimiorresistente por lo cual su tratamiento y evolución depende del diagnóstico precoz y resección completa.⁶ Pacientes con tumores hepáticos benignos (hamartoma mesenquimático hepático, adenomas, hiperplasia nodular focal, entre otros) o de comportamiento intermedio (hemangioendotelioma hepático epiteloide) pueden requerir TH por complicaciones obstructivas, diseminación extrahepática u otras indicaciones.⁷⁻⁹

Consideramos importante el reporte de casos de indicaciones de trasplante con frecuencia creciente y dificultades en la toma de decisiones como los tumores hepáticos primarios en pediatría.

Objetivo

Reportar la serie de pacientes que requirieron TH por tumores hepáticos primarios en nuestro centro, sus características y evolución.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se incluyeron los pacientes menores de 17 años que recibieron TH en nuestro centro por tumor hepático primario o con hallazgo de este en el explante entre enero 2001 y febrero 2023. Se obtuvieron los datos del análisis de historias clínicas digitales. Para el análisis estadístico, se utilizó el programa SPSS. Separamos la serie por tipo de neoplasia (HB y otros tumores) para su análisis y consideramos dos periodos (enero 2001 a diciembre 2011 y enero 2012 a febrero

2023). Analizamos resultados y características del trasplante, complicaciones, mortalidad y recurrencia tumoral.

RESULTADOS

Características generales

Desde 2001 se realizaron en nuestro centro 258 trasplantes hepáticos pediátricos en 237 pacientes, el 65 % desde donantes vivos (DV) al inicio del programa, aumentando al 83 % en los últimos 12 años. La mediana de edad al trasplante es de 15 meses (r: 28 días-17 años) y la mediana de peso es 9 kg (r: 2-66 kg). La principal indicación de trasplante es atresia biliar (56,7 %). La sobrevida global es del 83,2 % con el 94 % de sobrevida al año postrasplante. Hasta diciembre 2011, recibió trasplante por HB solo una paciente de 117 trasplantes realizados (0,8 %). Desde enero 2012 a febrero 2023, recibieron trasplante hepático 9 pacientes con tumores hepáticos primarios (5 mujeres) de 141 realizados en el mismo período (6,4 %), 5 por HB (3,5 % de indicaciones de trasplante), 2 por hepatocarcinoma (HCC) (1,4 %), 1 por hemangioendotelioma epiteloide hepático (HEHE) y 1 por hamartoma mesenquimático hepático (HMH). Las características, estadificación, tratamientos y evolución se describen en las *Tablas 1 y 2*. La media de seguimiento de toda la serie fue de 13,2 meses (r: 1-36 meses). La media de edad al diagnóstico fue 2,04 años y la media de edad al trasplante 4,7 años. El diagnóstico (media de edad 1,08 años) y el trasplante (media de edad 2,29 años) fueron más tempranos en los pacientes del grupo HB. La mediana de peso al trasplante fue 17,6 kg (r: 7,6-48 kg).

Tratamientos previos al trasplante

En nuestra serie, solo el HMH fue tratado con intento de resección y el rápido crecimiento de la lesión motivó la indicación del TH. En 8/9 pacientes restantes, la indicación del trasplante fue por lesiones irreseccables y, en uno de los pacientes con HCC, el hallazgo del tumor fue en el explante (trasplantado por cirrosis biliar descompensada). En los pacientes con HB, el trasplante hepático representó el primer abordaje quirúrgico; no hubo trasplantes de rescate en nuestra serie. Cuatro pacientes fueron estadificados como PRETEXT IV y dos PRETEXT III con compromiso vascular. Los seis pacientes recibieron quimioterapia pretrasplante y solo dos recibieron quimioterapia postrasplante

TABLA 1. Características de los pacientes, del diagnóstico tumoral y tratamientos recibidos

Paciente	Tumor	Dx (m)	Tx (m)	Estadificación	Procedencia	QMT pretrasplante	AFP (Dx) (ng/ml)	AFP (Tx) (ng/ml)	QMT postrasplante	Última AFP en seguimiento
1	HB mixto epitelial y mesenquimático	22	31	PRETEXT IV- P	Argentina	Protocolo SIOPEL. Reducción de tamaño y AFP.	500 000	58	No recibió	0,6
2	HB epitelial (embrionario-fetal)	99	108	PRETEXT IV	Perú	Protocolo SIOPEL. Reducción de tamaño y AFP.	7357	3,3	No recibió	1,5
3	HEHE multifocal	189	195	HEHE multifocal, metástasis pulmonares	Argentina	No	Normal	-	-	-
4	HCC moderadamente diferenciado, multifocal	38	44	HCC multifocal (5 lesiones 6 cm, 4,5 cm, 0,7 cm, 0,9 cm, 0,7 cm), trombosis portal segmentaria, sin metástasis	Perú	No	57 000	166 262	No recibió	5,6
5	HB epitelial embrionario	5	10	PRETEXT IV-M (metástasis pulmonares)	Perú	Protocolo SIOPEL Reducción de tamaño y AFP, desaparición de metástasis.	711	25,6	No recibió	11,2
6	Hamartoma mesenquimático.	1	14	Extensión intracárdica se reseca	Argentina	No	Normal	-	-	-
7	HB epitelial (embrionario-fetal)	6	11	PRETEXT III, P y C	Argentina	Protocolo SIOPEL. Reducción de tamaño, aumento de AFP en último bloque pretrasplante.	205 000	50 000	Bloque SIOPEL	2
8	HB epitelial fetal	20	24	PRETEXT III-C	Argentina	Protocolo SIOPEL. Reducción de tamaño y AFP.	17 016	26	Bloque SIOPEL	3,9
9	HCC multifocal	93	92	HCC multifocal (3 lesiones <1 cm), tempranos, sin invasión vascular, ganglios negativos	Ecuador	No	Normal	1,8	No recibió	1,2
10	HB mixto epitelial y mesenquimático	27	40	PRETEXT IV-M (metástasis pulmonares)	Ecuador	Protocolo SIOPEL . Reducción de tamaño y AFP, desaparición de metástasis.	60 500	215	No recibió	3,5

AFP: alfa fetoproteína. Dx: diagnóstico. HB: hepatoblastoma. HCC: hepatocarcinoma. HEHE: hemangioendotelioma hepático epitelioide. HMH: hamartoma mesenquimático hepático. MTP: metilprednisolona. PRETEXT: sistema de estadificación pretratamiento (PRE-treatment extension staging system). QMT: quimioterapia. SIOPEL: Grupo Internacional para el Estudio de Tumores Hepáticos Pediátricos (International Childhood Liver Tumor Strategy Group). Tx: trasplante hepático.

sin complicaciones ni modificaciones en el esquema inmunosupresor en ese período. Los pacientes con HCC no recibieron tratamiento

quimioterápico; uno presentaba trombosis tumoral en rama segmentaria de vena porta y cirrosis por colestasis intrahepática familiar progresiva, por lo

TABLA 2. Características del trasplante hepático y sus complicaciones

Paciente	Peso al Tx (kg)	Tipo donante	IS inicial	IS seguimiento	Complicaciones postrasplante	Tratamiento de la complicación	Recidiva tumoral	Fallecimiento
1	12,5	DC	MTP/tacrolimus	Sirolimus	No	-	No	No
2	25,5	DVR	MTP/tacrolimus	Tacrolimus	No	-	No	No
3	48	DC	MTP/tacrolimus	Tacrolimus	No	-	No	No
4	15	DVR	MTP/tacrolimus	Everolimus	Estenosis de la anastomosis biliar	Dilatación por intervencionismo	No	No
5	9	DVR	MTP/tacrolimus	Tacrolimus	No	-	No	No
6	8	DVR	MTP/tacrolimus	Sirolimus	Trombosis arteria hepática	Retrasplante hepático con DC	No	No
7	7,6	DVR	MTP/tacrolimus	Tacrolimus	No	-	No	No
8	13	DVR	MTP/tacrolimus	Sirolimus	No	-	No	No
9	22	DVR	MTP/tacrolimus	Tacrolimus	No	-	No	No
10	15	DVR	MTP/tacrolimus	Tacrolimus	No	-	No	No

AFP: alfa fetoproteína. DC: donante cadavérico. DVR: donante vivo relacionado. Dx: diagnóstico. IS: inmunosupresión.

MTP: metilprednisolona. PRETEXT: sistema de estadificación pretratamiento (PRE-treatment extension staging system).

SIOPEL: Grupo Internacional para el Estudio de Tumores Hepáticos Pediátricos (International Childhood Liver Tumor Strategy Group). Tx: trasplante hepático.

cual, a pesar de exceder los Criterios de Milán, se decidió el trasplante hepático.

Características del trasplante, complicaciones y estadía hospitalaria

Ocho pacientes recibieron injertos desde DV, una de ellos, trasplantada por HMH, requirió retrasplante desde donante cadavérico por trombosis de arteria hepática 4 días postrasplante. Un paciente presentó estenosis de la hepaticoyunoanastomosis tratada por intervencionismo. No hubo recurrencia tumoral en nuestra serie en el período de seguimiento y la supervivencia fue del 100 %. La inmunosupresión inicial indicada fue metilprednisolona/tacrolimus en todos los pacientes; se rotó a inhibidores m-TOR (sirolimus/everolimus) luego de 2 meses del trasplante en 4 pacientes por el antecedente oncológico. La mediana de estadía en unidad de cuidados intensivos pediátricos fue de 5 días (r: 2-36 días). La mediana total de internación fue de 16 días (r: 5-55 días), lo que coincide con las estadías de nuestra unidad por otras indicaciones (datos no publicados).

DISCUSIÓN

Analizamos los pacientes trasplantados con tumores primarios hepáticos en nuestro centro desde enero 2001 a febrero 2023. Observamos aumento de pacientes trasplantados con este diagnóstico desde el año 2012 y el diagnóstico más frecuente fue hepatoblastoma de manera coincidente con otras series. Esto se debe al

aumento en su incidencia, mejor respuesta al tratamiento neoadyuvante y la consulta más temprana en centros de trasplante.¹⁰ Este grupo se diagnosticó a edades más tempranas y el tiempo entre diagnóstico y trasplante fue más breve que en los tumores de otra etiología.

La mayoría de nuestros pacientes recibieron TH a partir de un DV; esto se debe a una estrategia de nuestro centro y a que un grupo importante de pacientes (5/10) corresponden al programa de pacientes internacionales que no pueden acceder a donante cadavérico según la legislación argentina. Esto permitió acortar los tiempos entre diagnóstico y trasplante, principalmente en el grupo HB. En Argentina, entre 2000 y 2015 recibieron trasplante hepático por HB 19 pacientes de 207 casos (9,1 %) y por HCC 11 pacientes de 73 diagnosticados en ese período (15 %).¹¹

La inmunosupresión inicial utilizada fue metilprednisolona 5-10 mg/kg en fase anhepática con posterior descenso durante 7 días (continuando con meprednisolona 0,3 mg/kg/d con descenso progresivo hasta los 6 meses postrasplante) y tacrolimus a partir de las 24 horas postrasplante en todos los casos (objetivo de nivel sérico de 7-10 ng/ml) al igual que en pacientes trasplantados por otros motivos. La inmunosupresión de mantenimiento más indicada fue tacrolimus, rotando a inhibidores m-Tor en cuatro casos (4/10) a diferencia de otras series. Esto se debió en parte a la ausencia de estos inmunosupresores en el país de

origen de los pacientes del extranjero. En esos casos, mantuvimos niveles séricos menores de tacrolimus que en pacientes trasplantados por otras causas.

Si bien el tiempo de seguimiento es breve (media de 13,2 meses) y con un rango muy amplio, no observamos recurrencia postrasplante y la sobrevida fue del 100 %.

En otra serie publicada en nuestro país por Lauferman *et al.*, se analizan factores pronósticos para sobrevida libre de eventos en 21 pacientes con trasplante hepático por hepatoblastoma irreseccable, describiendo una AFP > 16 000 ng/dl al momento del TH como predictor de recidiva tumoral.¹²

Nuestro estudio tiene varias limitaciones; es retrospectivo, incluye un período de tiempo prolongado durante el cual se han modificado técnicas quirúrgicas, criterios de diagnóstico oncológico y de tratamiento, así como estrategias de inmunosupresión e indicaciones de trasplante en un grupo de pacientes con diagnósticos heterogéneos poco frecuentes. En nuestro conocimiento, es el primer reporte de serie de pacientes con trasplante en tumores hepáticos primarios en nuestro país que incluye etiologías distintas al hepatoblastoma, las cuales representan un problema creciente en la hepatología infantil.

CONCLUSIONES

El trasplante hepático por tumores hepáticos primarios ha aumentado en los últimos años en todas las series publicadas. En nuestra serie, si bien la población es heterogénea, los pacientes presentaron buena evolución, aun aquellos con HCC. El trasplante hepático con DV acortó los tiempos entre la indicación y la realización del trasplante, principalmente en hepatoblastoma. ■

REFERENCIAS

1. Vinayak R, Cruz R Jr, Ranganathan S, Mohanka R, Mazariegos G, Soltys K, et al. Pediatric Liver Transplantation for Hepatocellular Cancer and Rare Liver Malignancies: US Multicenter and Single-Center Experience (1981–2015). *Liver Transpl.* 2017;23(12):1577-88.
2. Baumann U, Karam V, Adam R, Fondevila C, Dhawan A, Sokal E, et al. Prognosis of Children Undergoing Liver Transplantation: A 30-Year European Study. *Pediatrics.* 2022;150(4):e2022057424.
3. Haeberle B, von Schweinitz D. Treatment of hepatoblastoma in the German cooperative pediatric liver tumor studies. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012;4(1):493-8.
4. Malek M, Shah S, Atri P, Paredes J, DiCicco L, Sindhi R, et al. Review of outcomes of primary liver cancers in children: our institutional experience with resection and transplantation. *Surgery.* 2010;148(4):778-82.
5. Aronson DC, Meyers RL. Malignant tumors of the liver in children. *Semin Pediatr Surg.* 2016;25(5):265-75.
6. Varol F. Pediatric Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Cancer.* 2020;51(4):1169-75.
7. Lai Q, Feys E, Karam V, Adam R, Klempnauer J, Oliverius M, et al. Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma and Adult Liver Transplantation: Proposal for a Prognostic Score Based on the Analysis of the ELTR-ELITA Registry. *Transplantation.* 2017;101(3):555-64.
8. Rodriguez J, Becker N, O'Mahony C, Goss J, Aloia T. Long-Term Outcomes Following Liver Transplantation for Hepatic Hemangioendothelioma: The UNOS Experience from 1987 to 2005. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(1):110-6.
9. Pan E, Yoeli D, Kueht M, Galvan N, Cotton R, O'Mahony C, et al. Liver transplantation as definitive treatment of an unresectable mesenchymal hamartoma in a child with Beckwith–Wiedemann Syndrome. *J Surg Case Rep.* 2017;2017(8):rjx167.
10. Honda M, Uchida K, Irie T, Hirukawa K, Kadohisa M, Shimata K, et al. Recent advances in surgical strategies and liver transplantation for hepatoblastoma. *Cancer Med.* 2023;12(4):3909-18.
11. Moreno F, Rose A, Chaplin M, Cipolla M, Garcia Lombardi M, Nana M, et al. Childhood liver tumors in Argentina: Incidence trend and survival by treatment center. A report from the national pediatric cancer registry, ROHA network 2000-2015. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(11):e28583.
12. Lauferman L, Halac E, Aredes D, Cañon Reyes I, Cervio G, Dip M, et al. Prognostic factors for event free survival in liver transplantation for hepatoblastoma: A single-center experience. *Pediatr Transplant.* 2019;23(8):e13581.



Western equine encephalitis, a report of two cases in pediatric patients

Fernando Saúl¹ , M. Victoria Alessandrini² , Milagros Maggi², Francina Lombardi³ ,
M. Soledad Martiren⁴

ABSTRACT

Western equine encephalitis (WEE) is vector-borne infection caused by an RNA virus of the genus *Alphavirus*, disseminated by mosquitoes that can cause WEE in humans. There are two cycles of transmission, a maintenance cycle and an occasional amplification with vector augmentation, where equines and humans are terminal hosts. In Argentina, no human cases had been reported since 1983. Here we describe 2 pediatric patients with brain symptoms and serological diagnosis of WEE. Both samples of cerebrospinal fluid (CSF) showed pleocytosis, while the neuroimaging test showed alterations in the basal ganglia. The serological diagnosis was based on the detection of specific IgM in serum and CSF and neutralizing antibodies 14 days after symptom onset. The patients were managed with supportive treatment. One patient recovered his normal neurological status without seizures before discharge, while the other was discharged with right hemiparesis, which resolved after 2 months, and continued with anticonvulsants due to a pathological EEG.

Keywords: *arbovirus; Western equine encephalitis; meningoencephalitis.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10383.eng>

To cite: Saúl F, Alessandrini MV, Maggi M, Lombardi F, Martiren MS. Western equine encephalitis, a report of two cases in pediatric patients. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410383.

¹ Pediatric Intensive Care Unit; ² Department of Pediatrics; ³ Department of Neurology; ⁴ Department of Infectious Diseases; Clínica La Pequeña Familia, Junín, Argentina.

Correspondence to Fernando Saúl: fermsaul@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-25-2024

Accepted: 5-22-2024



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

Western equine encephalitis (WEE) is an endemic, zoonotic, acute, mosquito-borne viral infection of the central nervous system (CNS) that incidentally affects humans and horses. It is in general asymptomatic and few cases progress to different degrees of meningoencephalitis. Here we describe 2 clinical cases who developed brain symptoms and were diagnosed with WEE.

CASE REPORT 1

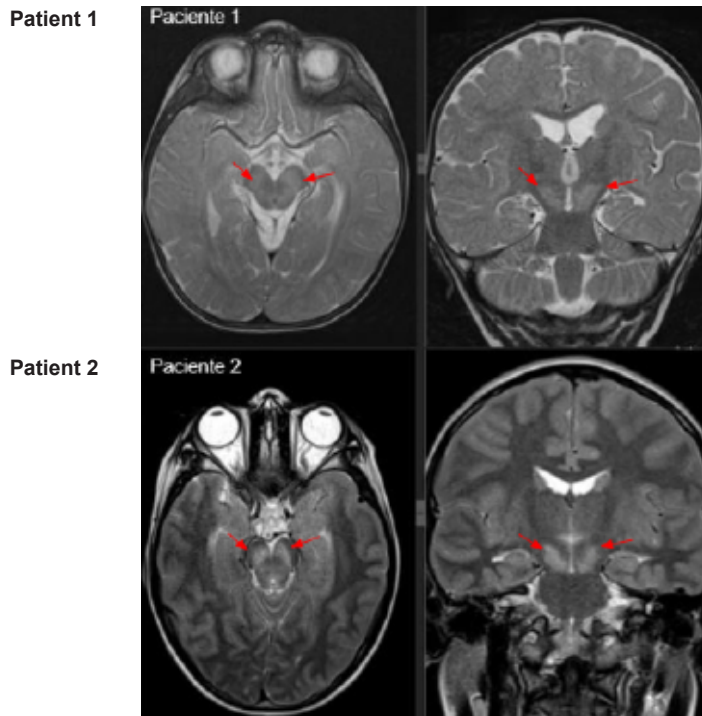
This was a 9-month-old healthy boy from a rural area in the province of Santa Fe. He presented with febrile syndrome for 4 days, so he was given antibiotic therapy for otitis media. After 48 hours, he had vomiting, food refusal, and altered sensorium, so he was admitted to the hospital. Upon admission, he was in poor condition, hyporeactive, with nuchal rigidity, bulging

fontanelle, and moderate dehydration. Meningitis was suspected, so laboratory tests were performed (leukocytosis with neutrophilia, CRP 12 mg/L), together with blood cultures and a lumbar puncture, which was compatible with aseptic meningitis (*Table 1*). He was started on an empirical treatment with ceftriaxone and, due to the positive epidemiological result for WEE, cerebrospinal fluid (CSF) and serum samples were sent for examination. Twelve hours later, he developed intercurrent refractory generalized tonic-clonic seizures, so he was placed on mechanical ventilation (MV) for 36 hours. He received intravenous acyclovir and diphenylhydantoin, which stopped the seizures. He continued with fever for 72 hours. A magnetic resonance imaging (MRI) of the brain done on day 7 of the course of disease showed bilateral focal midbrain hyperintensity (*Figure 1*). The

TABLE 1. Laboratory parameters, magnetic resonance imaging, and serological tests of patients

	Patient 1	Patient 2
Lab tests upon admission	Htc 34%. Hb 11.40 g/dL. WBCs 32 000/mm ³ (73/20/6). Platelets 612 000/mm ³ . CRP 12.4 mg/L. Blood urea 11 mg/dL. Creatinine 0.55 mg/dL. AST 33 U/L. ALT 20 U/L.	Htc 34.6%. Hb 11.9 g/dL. WBCs 13 900/mm ³ (93/4.5/1.7). Platelets 223 000/mm ³ . CRP < 6 mg/L.
Physicochemical characteristics of CSF	Colorless, mildly cloudy, clear aspect. Leukocytes 72/mm ³ (MMN 20% / PMN 80%). RBCs 14 000/mm ³ . Proteins 0.13 g/L. Glucose 55 mg/dL (HGT 95 mg/dL).	Colorless, mildly cloudy aspect. Leukocytes 870/mm ³ (MMN 80% / PMN 20%). Scarce RBCs. Proteins 0.74 g/L. Glucose 81 mg/dL (HGT 120 mg/dL).
CSF culture for common germs	Negative.	Negative.
Viral PCR in CSF	Negative (enterovirus, herpes simplex virus 1 and 2).	Negative (enterovirus, herpes simplex virus 1 and 2, Epstein Barr, varicella zoster virus, cytomegalovirus).
Blood cultures upon admission	Negative.	Negative.
MRI of the brain	Spontaneous hyperintense bilateral focal images in T2 and FLAIR sequences of the midbrain.	Spontaneous hyperintense focal images in T2 and FLAIR sequences in the right parietal and occipital regions, basal ganglia specifically in lenticular nuclei with right and bilateral midbrain predominance.
Serum IgM WEE (MAT ELISA)	Positive.	Positive.
CSF IgM WEE (MAT ELISA)	Positive.	Positive.
Serum PCR WEE	Negative.	Negative.
CSF PCR WEE	Negative.	Negative.
Serum IgG seroconversion WEE	Positive.	Positive.

Htc: hematocrit; Hb: hemoglobin; WBCs: white blood cells; CRP: C-reactive protein; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; MMN: monomorphonuclear; PMN: polymorphonuclear; HGT: hemoglucoest; CSF: cerebrospinal fluid; PCR: polymerase chain reaction; MRI: magnetic resonance imaging; IgM: immunoglobulin M; IgG: immunoglobulin G; WEE: Western equine encephalitis.

FIGURE 1. Magnetic resonance imaging of the brain

Axial and coronal sections in T2 sequences. Spontaneous hyperintense lesions observed at the level of the midbrain in patient 1; the same sections and sequences in patient 2 showed similar signal changes.

patient completed 10 days of ceftriaxone as partially treated bacterial meningitis and was subsequently discharged. He recovered his normal neurological status and had a normal electroencephalogram (EEG). The diagnosis of WEE was confirmed by positive IgM in CSF and serum samples, with positive neutralizing antibodies at day 14 of the course of disease. After 3 months, the anticonvulsant agent was discontinued and the patient did not have recurrent epileptic seizures or sequelae.

CASE REPORT 2

This was a 12-year-old healthy boy from a semi-urban area in the province of Buenos Aires. He consulted after 72 hours of holocranial headache, vomiting, fever, photophobia, and meningeal signs. Meningitis was suspected, so the following were done: computed tomography (CT) of the brain, lab tests (normal blood count and CRP < 6 mg/L), blood cultures, and lumbar puncture, which showed predominantly mononuclear pleocytosis (Table 1). Due to the positive epidemiological result for WEE, CSF and

serum samples were requested. The patient was started on ceftriaxone + acyclovir. On day 5, he developed cogwheel rigidity in the right upper limb and altered sensorium, which progressed in 24 hours to focal tonic-clonic refractory seizures affecting the right lower limb and subsequent generalization. He required MV for 9 days due to extubation failures in relation to recurrent seizures, with a low-voltage and slowed EEG tracing. During the course of his condition, he developed urticarial rash and thrombocytopenia ($70\,000/\text{mm}^3$), which resolved spontaneously. He continued with fever and ventilator-associated pneumonia for 14 days. The MRI of the brain showed hyperintensity in the cerebral cortex, midbrain, and basal ganglia with right lenticular predominance (Figures 1 and 2). The diagnosis of WEE was confirmed by positive IgM in CSF and serum samples, with positive neutralizing antibodies at day 21. He was discharged with mild right hemiparesis predominantly in the upper limb without recurrence of seizures. Hemiparesis resolved completely 2 months later. The EEG showed bilateral, synchronous

and asynchronous frontal, midline, and parietal spikes, with a low frequency of presentation; the patient is currently receiving treatment with levetiracetam.

DISCUSSION

WEE is caused by Western equine encephalitis virus, an arbovirus that belongs to the genus *Alphavirus*. It is transmitted in an enzootic cycle that takes place among mosquitoes, birds, and other vertebrates. Both equines and humans are considered terminal hosts, since they do not develop sufficient viral load to infect vectors and maintain the cycle.¹

Equine cases usually precede human cases by several weeks; their surveillance is used to assess the risk of epidemic transmission. However, the low frequency of laboratory-confirmed diagnoses in animals, vaccination, and underreporting of cases hinder their accuracy as a predictive marker.¹

In Argentina, the *Aedes albifasciatus* mosquito is the main vector involved.² It is prevalent in rural and suburban areas, and its population increases during periods of rainfall. It shares aquatic habitats with birds that amplify the virus in nature.

In Argentina, equine outbreaks have not been associated with WEE in humans, except in 1972–1973 (2 cases), 1982–1983 (5 cases), and at present, with an alert issued on 11-25-2023 until early April 2024 (epidemiological week 14) that included 471 suspected cases, 100 confirmed cases, and 10 deaths reported to the National

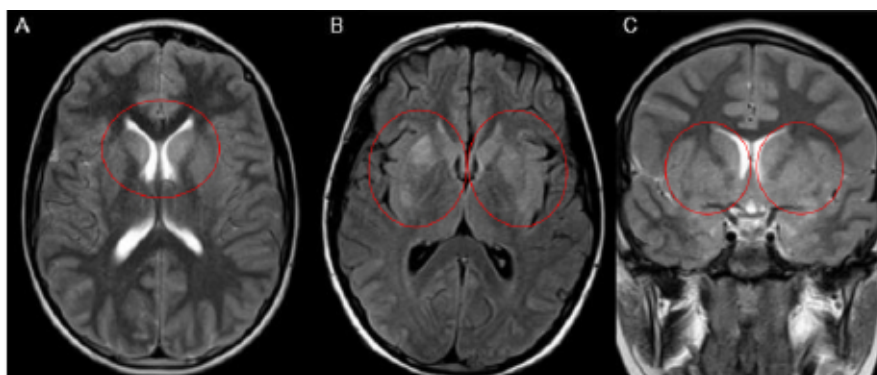
Health Surveillance System. Confirmed cases were located in Buenos Aires, the City of Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe, Entre Ríos, Santiago del Estero, La Pampa, and Río Negro, with a median age of 57.1 years (maximum: 81 years and minimum: 4 months); 87% were male and 13%, female.³

Most infections are asymptomatic or non-specific, but may progress to neuroinvasive disease (encephalitis, meningitis, myelitis, or seizures) at a case/infection ratio of 1:58 in children aged 1–4 years and 1:1150 in adults. In addition to age, other risk factors are male sex, rural place of residence, and agricultural occupation.⁴

After an incubation period of 2 to 10 days, the disease usually begins abruptly with fever, headache, malaise, nausea, and vomiting. Gradually, signs of CNS involvement appear with meningeal manifestation and evolution to encephalitis, altered sensorium, and seizures/persistent seizures, with likely spasticity or flaccid paralysis. Infants generally have a more rapid course with loss of appetite, irritability, and drowsiness.¹

Both cases described here began as aseptic meningitis, which rapidly progressed to encephalitis and persistent seizures. Parkinsonism (bradykinesia, resting tremor, rigidity, and extrapyramidal signs) and involuntary movements correlate to basal ganglia involvement and, although these are not specific, they suggest arboviral diseases (Eastern equine encephalitis [EEE], WEE, West Nile encephalitis,

FIGURE 2. Magnetic resonance imaging of the brain



A axial section and **C** coronal section in T2 sequences show spontaneous hyperintense focal lesions in basal ganglia in patient 1. **B**: the axial section in FLAIR sequence shows the same lesions plus signal changes at the right parietal and occipital levels in patient 2.

Saint Louis encephalitis).

A severe presentation, complications, and long-term sequelae have been more frequently described in infants.⁵ However, in our experience, the clinical presentation was more severe in the 12-year-old patient, who had motor sequelae at discharge.

Both patients had midbrain lesions; the second patient also showed lesions at the cortical level and in the basal ganglia, with greater clinical neurological involvement. This is consistent with the neuroimaging described in arbovirus infections, where hyperintense lesions are usually observed in T2 and FLAIR sequences, located in the basal ganglia, the midbrain, and the cortex.⁶ In severe cases, lesion progression has been observed, with restriction in diffusion sequences, indicative of cerebral edema. No specific information was found in the bibliography regarding WEE in MRIs of the brain.

In relation to lab tests, leukocyte counts may be normal. CSF usually shows normal CSF glucose levels, normal or slightly increased protein levels, and pleocytosis between 10 and 300/mm³ with mononuclear predominance.¹ The CSF of case 1 was predominantly polymorphonuclear, with normal CSF glucose and protein levels, which could be due to the early sample collection compared to the onset of neurological symptoms. Patient 2 presented greater pleocytosis with a mononuclear predominance. Although in EEE a leukocyte count > 500/mm³ in CSF is associated with a worse prognosis,⁷ we found no data in this regard in relation to WEE.

Molecular biology tests are usually negative at the time of clinical suspicion due to the rapid negativization of viral load, so the diagnosis is made based on serological tests. The development of specific antibodies occurs within the first week of infection. Detection of specific IgM by capture ELISA (MAT-ELISA) in CSF and serum samples confirms the diagnosis.⁸ Positive IgM in CSF indicates intrathecal production, but not an isolated serum IgM value due to potential false positive results. The presence of neutralizing antibodies at day 14 excludes any possible cross-reaction with other arboviruses.

In both patients, serum and CSF samples for PCR and antibody measurement were collected on days 3 and 4 of the course of disease; the PCRs were negative, with serological confirmation.

At present, there is no specific treatment for WEE; therapy is supportive. Small molecule inhibitors of neurotropic alphaviruses are being investigated in phase 1 studies.⁹

The mortality rate is low (3–7%). According to the bibliography, 15–30% of patients have neurological sequelae,¹⁰ including quadriplegia, spasticity, intracerebral calcifications, developmental delay, and seizures.

No vaccines have been authorized for human use.¹¹ Therefore, prevention, aimed at avoiding mosquito bites, together with environmental hygiene measures are critical.

We emphasize that, in the presence of patients with acute febrile syndrome and neurological symptoms in areas with WEE outbreaks, it is important to alert the healthcare team for proper detection and timely treatment. ■

REFERENCES

- Harrison GJ, Tsai TF. Western equine encephalitis. In Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Steinbach W, Hotez PJ. Feigin & Cherry's Text Book of Pediatric Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:1626-31.
- Avilés G, Sabattini MS, Mitchell CJ. Transmission of western equine encephalomyelitis virus by Argentine *Aedes albifasciatus* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol.* 1992;29(5):850-3.
- Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Nacional. 2024;SE 13(698).
- Centers for Disease Control (CDC). Arboviral infections of the central nervous system--United States, 1987. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1988;37:506-8, 513-5.
- Bruyn HB, Lennette EH. Western equine encephalitis in infants; a report on three cases with sequelae. *Calif Med.* 1953;79(5):362-6.
- Solomon T, Ravi V. Virus Infections of the Nervous System. In Farrar J, García P, Hotez P, Junghanss T, Kang G, Lalloo D, et al. Manson's Tropical Diseases. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024:283-311.
- Montalvo M, Ayoub D, McGary M, Byrd K, Mahmoud L, Mermel L, et al. Eastern Equine Encephalitis: Case Series in Southern New England and Review of the Literature. *Neurol Clin Pract.* 2021;11(5):e714-21.
- Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Encefalitis Equina del Oeste en la Región de las Américas, 10 de enero del 2024. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2024.
- Sindac JA, Yestrepky BD, Barraza SJ, Bolduc KL, Blakely PK, Keep RF, et al. Novel Inhibitors of Neurotropic Alphavirus Replication That Improve Host Survival in a Mouse Model of Acute Viral Encephalitis. *J Med Chem.* 2012;55(7):3535-45.
- Ronca SE, Dineley KT, Paessler S. Neurological Sequelae Resulting from Encephalitic Alphavirus Infection. *Front Microbiol.* 2016;7:959.
- Stromberg ZR, Fischer W, Bradfute SB, Kubicek-Sutherland JZ, Hraber P. Vaccine Advances against Venezuelan, Eastern, and Western Equine Encephalitis Viruses. *Vaccines (Basel).* 2020;8(2):273.



Encefalitis equina del oeste: a propósito de un caso pediátrico

Paula González Pannia¹ , Leonardo De Lillo¹, Mónica Roldán¹, Laura Miño²,
Florencia Pruscino³, Eliana Farias¹, Ximena Juárez⁴

RESUMEN

La encefalitis equina del oeste (EEO) es una zoonosis causada por un virus ARN del género *Alphavirus*, del cual los humanos son huéspedes accidentales. Aunque la mayoría de los pacientes no desarrollan síntomas al infectarse, los niños tienen mayor riesgo de presentar compromiso neurológico.

Presentamos el caso de un paciente de sexo masculino de 13 años de edad, previamente sano, residente de un área urbana de la provincia de Buenos Aires, Argentina, quien se internó con diagnóstico de meningoencefalitis. Por presentar evolución tórpida y, al no haber obtenido rescate microbiológico para los gérmenes más frecuentes, se solicitó la detección de anticuerpos IgG para el virus de EEO en sangre y en líquido cefalorraquídeo, ambos con resultado positivo.

El virus de la EEO suele ser causa subdiagnosticada de encefalitis y debe ser considerado tanto en zonas rurales como urbanas.

Palabras clave: encefalitis; encefalitis viral; encefalitis equina.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10392>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10392.eng>

Cómo citar: González Pannia P, De Lillo L, Roldán M, Miño L, Pruscino F, Farias E, et al. Encefalitis equina del oeste: a propósito de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410392.

¹ Departamento de Medicina; ² Servicio de Epidemiología; ³ Servicio de Neurología; ⁴ Servicio de Infectología; Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Paula González Pannia: pau.gp17@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 4-4-2024

Aceptado: 6-6-2024



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 encefalitis equina del oeste (EEO) es una zoonosis causada por un virus ARN del género *Alphavirus*. En el ciclo de transmisión las aves actúan como reservorio del virus y los mosquitos del género *Culex tarsalis*, como vectores. Los mosquitos pueden transmitir el virus a equinos o a humanos, quienes, por desarrollar bajos niveles de viremia, son huéspedes finales.¹⁻³

El virus está presente en gran parte del continente americano, con evidencia virológica o serológica de circulación en el oeste de Canadá, Estados Unidos, México y en regiones de América del Sur, como Ecuador, Brasil, Uruguay y Argentina.⁴

En Argentina, el Ministerio de Salud de la Nación emitió la alerta epidemiológica en noviembre de 2023 por el aumento de casos de EEO en equinos y en diciembre se reportó el primer caso en humanos desde 1988.⁵

Si bien la mayoría de los casos son asintomáticos o leves, los niños tienen mayor riesgo de padecer infecciones del sistema nervioso central (SNC).⁶

Se describe un caso clínico de meningoencefalitis por virus de EEO en un paciente residente del Área Metropolitana de Buenos Aires, Argentina.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 13 años, previamente sano, residente de la ciudad de Avellaneda, provincia de Buenos Aires, consultó en enero de 2024 por desorientación temporoespacial y episodios de agresividad asociados a fiebre, cefalea y vómitos de 72 horas de evolución. Al examen físico, se lo constató febril, vigil, reactivo, aunque confuso y desorientado, bradipsíquico. Presentaba disimetría; pupilas isocóricas y reactivas; fuerza, tono, reflejos osteotendinosos y pares craneales conservados. Se decidió su internación con diagnóstico presuntivo de meningoencefalitis.

Se solicitaron los siguientes estudios:

- Análisis de laboratorio, que presentó como dato positivo proteína C reactiva de 13 mg/dl.
- Punción lumbar (PL): aspecto turbio, color xantocrómico. glucorraquia 67 mg/dl (glucemia 113 mg/dl), proteínas totales 1,7 g/dl, ácido láctico 34,4 mg/dl, 540 elementos/mm³ (predominio polimorfonuclear).
- Cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) con desarrollo de *Microbacterium paraoxydans* (interpretado como posible contaminante),

reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple BioFire® FilmArray® meningitis-encefalitis y PCR viral para herpes 1 y 2 (HSV) y enterovirus negativos.

- Par de hemocultivos negativos.
- PCR viral en secreciones nasofaríngeas para virus de la influenza, virus sincicial respiratorio y SARS-CoV-2 negativo.
- Tomografía cerebral (TAC de SNC) sin contraste: tendencia al colapso de los ventrículos laterales, disminución de la amplitud de las cisternas silvianas y basales (peritroncales superiores) con borrado de surcos corticales.

Por considerarse probable etiología bacteriana-herpética, se inició tratamiento con ceftriaxona 100 mg/kg/día, aciclovir 30 mg/kg/día y dexametasona 0,6 mg/kg/día.

A las 72 horas del ingreso, el paciente persistía febril, con bradipsiquia y disimetría, pero sin episodios de agresividad. Por evolución tórpida, se realizó nueva PL que informó LCR de aspecto opalescente, glucorraquia 71 mg/dl, proteínas 1 g/dl, ácido láctico 18,6 mg/dl, 185 elementos/mm³ (predominio polimorfonuclear). Se decidió ampliar muestra para arbovirus y cultivo para micobacterias, que resultaron negativos, y nueva PCR para HSV también negativa. Se realizó nueva TAC de SNC con contraste, que informó como nuevo hallazgo realce difuso de leptomeninges al contraste y electroencefalograma (EEG) sin foco ni paroxismos.

Con PCR para HSV negativa, EEG normal y TAC de SNC no compatible con etiología herpética, se suspendió el tratamiento con aciclovir. Cumplió 10 días de tratamiento con ceftriaxona con diagnóstico de meningoencefalitis sin rescate de germen.

Durante la evolución, el paciente persistía febril, con bradipsiquia. Al séptimo día de internación, presentó hipertensión y disminución de fuerza a predominio derecho. El día 12 se constató sensorio alternante, mioclonías oculares, anisocoria, episodios de retroversión ocular y ausencias de corta duración.

Por tratarse de un cuadro de meningoencefalitis con evolución tórpida en el contexto de un brote de EEO en la provincia de Buenos Aires, se solicitó la detección de anticuerpos IgG para el virus de EEO en sangre y en LCR que se remitieron al centro de referencia Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas Dr. Julio I. Maiztegui.

El citoquímico de LCR resultó normal, pero se recibió resultado de anticuerpo IgM para EEO en LCR y sangre, positivo por técnica de ELISA por inmunocaptura (MAC-ELISA).

Se solicitó resonancia magnética (RM) que presentó alteraciones compatibles con EEO (*Figura 1a*).

El día 22 de internación el paciente se encontraba vigil, letárgico, con bradipsiquia en mejoría, fuerza disminuida de miembro inferior y superior derecho, y aumento de tono de miembros a predominio derecho. Se decidió el egreso hospitalario para seguimiento ambulatorio.

Durante los controles, el paciente persistía con bradipsiquia y disminución de fuerza en el hemicuerpo derecho, aunque con mejoría paulatina. Se agregaron movimientos leves tipo coreicos de miembro superior derecho al mes del egreso hospitalario.

Al segundo mes del alta, se realizó RM de control con leve mejoría (*Figura 1b*).

El paciente retomó la actividad escolar y actualmente, 3 meses después del egreso, continúa en seguimiento por Kinesiología motora y Psicopedagogía, presenta leve secuela motora y cognitiva.

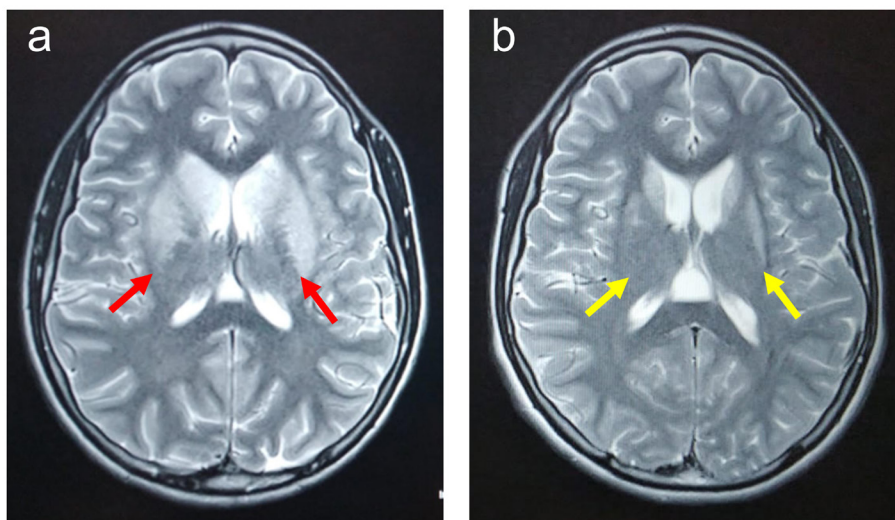
DISCUSIÓN

Desde el alerta epidemiológica emitida el 26 de noviembre de 2023 hasta el 29 de mayo de 2024, se han confirmado al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud 107 casos de EEO en humanos, que se identificaron en 8 jurisdicciones: Ciudad Autónoma de Buenos Aires y las provincias de Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe, Entre Ríos, Santiago del Estero, La Pampa y Río Negro. Buenos Aires, jurisdicción de residencia del paciente, es la provincia con más casos confirmados desde el inicio del brote.⁷

La incidencia anual de infecciones notificadas suele ser muy variable, ya que existen períodos de inactividad y períodos de brotes. Esto guarda relación con el clima cálido y las lluvias que generan la proliferación del vector. Si bien el mosquito *Culex tarsalis* es primariamente un vector ornitófilo durante la primavera-verano, en el verano incrementa su alimentación sobre mamíferos. Justamente fue en los meses de verano cuando se notificó la mayor cantidad de casos en humanos y en equinos,⁷ coincidiendo el pico de casos de encefalitis con el pico de alimentación sobre mamíferos.⁸

Debido a la gran cantidad de casos

FIGURA 1. a. Resonancia magnética de sistema nervioso central a las 2 semanas de evolución. b. Resonancia magnética de sistema nervioso central a los 2 meses de evolución.



En a se observa alteración difusa de señal, anormalmente brillante en T2 en ambos cuerpos estriados, cápsulas internas y externas, cara medial de tálamos, pedúnculos cerebrales y dorso de la protuberancia, con signos de edema (flechas rojas). Hallazgos inespecíficos compatibles con EEO.

En b se observa incremento de la señal en T2 en cuerpos estriados, con volumen levemente reducido (flechas amarillas), francamente menor en comparación con el examen previo a.

notificados, en dichos meses se modificó la definición de caso sospechoso y se excluyó la necesidad de presentar nexo epidemiológico.⁹

Durante el brote, se identificaron casos confirmados en todos los grupos de edad con una mediana de 58 años (máximo de 81 años, mínimo de 4 meses). El 61 % de los casos confirmados fueron en pacientes entre 50 y 69 años; el 83 % corresponde a personas de sexo masculino. La mayoría de los casos suelen evolucionar sin síntomas, pero la proporción de infecciones sintomáticas y asintomáticas aumenta con la edad: 1:1 en niños <1 año; 58:1 para niños entre 1 y 4 años; y > 1000:1 en niños >14 años.⁶

En los casos sintomáticos, suele haber un período de incubación de 2 a 10 días, luego se presenta cefalea y fiebre, en algunas ocasiones acompañadas de mialgias, dolor abdominal o irritabilidad. Al igual que en el caso presentado, está descrito que el inicio de la encefalitis suele ser abrupto y de progresión rápida.¹⁰ Los síntomas más frecuentes son debilidad y temblores generalizados.¹¹

En el citoquímico del LCR de la EEO se observan, en general, proteínas elevadas y pleocitosis, al inicio con predominio de neutrófilos, pero evoluciona a linfocitos. El LCR inicial de nuestro paciente presentó dichas características, pero no se evidenció el viraje a predominio linfocítico en las sucesivas PL.

Con respecto al estudio por imágenes, es habitual encontrar hallazgos sugestivos de esta patología en la RM, como cambios inflamatorios, vasculitis o hemorragias focales en tálamo y/o ganglios de la base.¹²

Si bien la tasa de letalidad es del 3 % al 4 %, los pacientes que se recuperan de la enfermedad neurológica aguda pueden persistir durante años con fatiga, cefalea o irritabilidad. Se estima que entre el 15 % y el 30 % experimenta secuelas neurológicas graves. Las secuelas neurológicas incluyen disminución de las habilidades motoras y alteración de la marcha, discapacidad intelectual y/o de aprendizaje, parálisis facial, problemas del habla y parkinsonismo.¹⁰

Nuestro paciente persiste con alteración en la marcha, dificultad del aprendizaje y alteraciones en el habla aún, 3 meses después del cuadro clínico agudo.

No existe tratamiento específico, solo de sostén. No se requiere el aislamiento entomológico del paciente, ya que, a diferencia de otras enfermedades vectoriales, el período de viremia es corto.¹³

Presentamos el caso de un adolescente con EEO de evolución tórpida en el contexto de un brote de transmisión vectorial de la enfermedad. Es necesario considerar la EEO entre los diagnósticos diferenciales de encefalitis en épocas de aumento del vector. ■

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Guía para la vigilancia, detección y respuesta para las encefalitis equinas. Washington D.C.: OPS/OMS; 2014;17. [Consulta: 6 de junio de 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/58684>
2. Cobos Marín L, Rodríguez Monterde A, Valdés Vázquez LM. Encefalitis equina del oeste. *Vet México OA*. 2019;6(3):1-11.
3. Aréchiga-Ceballos N, Aguilar-Setién A. Alphaviral equine encephalomyelitis (Eastern, Western and Venezuelan). *Rev Sci Tech*. 2015;34(2):491-501.
4. Pfeffer M, Dobler G. Emergence of zoonotic arboviruses by animal trade and migration. *Parasit Vectors*. 2010;3(1):35.
5. Resolución 1219/2023. Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria. Boletín Oficial República Argentina, Buenos Aires, 28 de noviembre de 2023. [Consulta: 6 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/299495/20231130>
6. Argentina. Ministerio de Salud. Detección de casos de Encefalitis Equina del Oeste en equinos en Corrientes y Santa Fe y casos sospechosos en estudio en diversas provincias. Alerta Epidemiológica: SE48/2023. [Consulta: 6 de junio de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-11/alerta-encefalitis-equina-del-oeste.pdf>
7. Argentina. Ministerio de Salud. Vigilancia de Encefalitis Equina del Oeste (EEO). *Boletín Epidemiológico Nacional*. 2024(705)SE21. [Consulta: 6 de junio de 2024]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben_706_se_21_02062024.pdf
8. Berón CM, Campos RE, Gleiser RM, Díaz-Nieto LM, Salomón OD, Schweigmann N (eds). Investigaciones sobre mosquitos de Argentina. Mar del Plata: Universidad Nacional de Mar del Plata; 2016.
9. Argentina. Ministerio de Salud. Circular de vigilancia epidemiológica. Febrero 2024(1). [Consulta: 6 de junio de 2024]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2024-02/circular-de-vigilancia-febrero-2024_0.pdf
10. Baxter VK, Heise MT. Immunopathogenesis of alphaviruses. *Adv Virus Res*. 2020;107:315-82.
11. Troglio F, Biscayart C, Angeletti V, Echazarreta S. Encefalitis equina del oeste: Actualización. Sociedad Argentina de Infectología. 2023. [Consulta: 6 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1729-encefalitis-equina-documento>
12. Reeves WC, Hutson GA, Bellamy RE, Scrivani RP. Chronic Latent Infections of Birds with Western Equine Encephalomyelitis Virus. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1958;97(4):733-6.
13. Zacks MA, Paessler S. Encephalitic alphaviruses. *Vet Microbiol*. 2010;140(3-4):281-6.



Western equine encephalitis: a pediatric case report

Paula González Pannia¹ , Leonardo De Lillo¹, Mónica Roldán¹, Laura Miño²,
Florencia Pruscino³, Eliana Farias¹, Ximena Juárez⁴

ABSTRACT

Western equine encephalitis (WEE) is a zoonotic disease caused by an RNA virus of the genus *Alphavirus*, and humans are accidental hosts. Although most patients do not develop symptoms upon infection, children are at higher risk for neurological involvement.

Here we describe the case of a previously healthy 13-year-old male patient who lived in an urban area in the province of Buenos Aires, Argentina, who was hospitalized and diagnosed with meningoencephalitis. Due to the torpid course of his condition and because none of the most frequent microorganisms were isolated, a test for IgG antibodies for WEE virus in blood and cerebrospinal fluid was requested; both samples were positive.

WEE virus is often an underdiagnosed cause of encephalitis and should be taken into consideration in both rural and urban areas.

Keywords: encephalitis; viral encephalitis; equine encephalitis.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10392.eng>

To cite: González Pannia P, De Lillo L, Roldán M, Miño L, Pruscino F, Farias E, et al. Western equine encephalitis: a pediatric case report. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410392.

¹ Department of Medicine; ² Department of Epidemiology; ³ Department of Neurology; ⁴ Department of Infectious Diseases; Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Paula González Pannia: pau.gp17@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 4-4-2024

Accepted: 6-6-2024



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

Western equine encephalitis (WEE) is a zoonotic disease caused by an RNA virus of the genus *Alphavirus*. The transmission cycle includes birds that act as viral reservoir and *Culex tarsalis* mosquitoes, as vectors. Mosquitoes transmit the virus to equines or humans, which, given that they develop low levels of viral load, act as final hosts.¹⁻³

The virus is present in much of the Americas, with virological or serological evidence of circulation in western Canada, the United States, Mexico, and regions of South America, such as Ecuador, Brazil, Uruguay, and Argentina.⁴

In Argentina, the National Ministry of Health issued an epidemiological alert in November 2023 due to an increase in the number of cases of WEE in equines; the first case in humans since 1988 was reported in December 2023.⁵

Although most cases are asymptomatic or mild, children are at increased risk for central nervous system (CNS) infections.⁶

Here we describe a clinical case of meningoencephalitis caused by WEE virus in a patient living in the Metropolitan Area of Buenos Aires, Argentina.

CASE REPORT

A previously healthy 13-year-old male patient who lived in the city of Avellaneda, province of Buenos Aires, consulted in January 2024 due to disorientation in time and place and episodes of aggressiveness associated with fever, headache, and vomiting for the past 72 hours. On physical examination, he had fever and was wakeful and reactive, although he had confusion, disorientation, and bradypsychia. He had dysmetria; his pupils were equal and reactive; and his strength, tone, myotatic reflexes, and cranial nerves were preserved. He was hospitalized with a presumptive diagnosis of meningoencephalitis.

The following tests were ordered:

- Laboratory tests showed positive C-reactive protein with a value of 13 mg/dL.
- Lumbar puncture: cloudy aspect, xanthochromia, cerebrospinal fluid (CSF) glucose level of 67 mg/dL (blood glucose level of 113 mg/dL), total proteins of 1.7 g/dL, lactic acid of 34.4 mg/dL, 540 elements/mm³ (predominantly polymorphonuclear).
- The CSF culture, which developed *Microbacterium paraoxydans* (interpreted as a possible contaminant), the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis multiplex

polymerase chain reaction (PCR), and the viral PCR for herpes 1 and 2 (HSV) and enterovirus were negative.

Both blood cultures were negative.

- The viral PCR in nasopharyngeal secretions for influenza virus, respiratory syncytial virus, and SARS-CoV-2 was negative.
- The computed tomography (CT) of the brain without contrast showed a tendency to collapse of the lateral ventricles, decreased amplitude of the Sylvian and basal (superior) cisterns with effacement of cerebral sulci.

A bacterial-herpetic etiology was considered probable, so treatment was started with ceftriaxone 100 mg/kg/day, acyclovir 30 mg/kg/day, and dexamethasone 0.6 mg/kg/day.

Seventy-two hours after hospitalization, the patient continued with fever, bradypsychia, and dysmetria, but without episodes of aggression. Due to his torpid course, a new lumbar puncture was performed, which reported that the CSF had an opalescent aspect, CSF glucose level of 71 mg/dL, protein level of 1 g/dL, lactic acid of 18.6 mg/dL, 185 elements/mm³ (predominantly polymorphonuclear). The sample analysis was extended to include arbovirus detection and a culture for mycobacteria, which were negative, and a new PCR for HSV was also negative. A new CT of the brain with contrast was performed, which reported a new finding of diffuse enhancement of leptomeninges with contrast; an electroencephalogram (EEG) did not find epileptogenic focus or paroxysmal spells.

Based on a negative PCR for HSV, a normal EEG, and a CT of the brain not compatible with herpetic etiology, treatment with acyclovir was discontinued. The patient completed 10 days of treatment with ceftriaxone with a diagnosis of meningoencephalitis without microorganism rescue.

During the course of his condition, the patient remained with fever and bradypsychia. On day 7 of hospitalization, he developed hypertonia and decreased strength, predominantly on the right side. On day 12, he had altered sensorium, ocular myoclonus, anisocoria, ocular retroversion episodes, and short-term absences.

Since the patient presented a case of meningoencephalitis with a torpid course in the context of an outbreak of WEE in the province of Buenos Aires, IgG antibody detection tests for WEE virus in blood and CSF were requested and sent to a referral facility, Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas Dr. Julio I. Maiztegui.

CSF cytochemistry was normal, but a positive result of IgM antibody for WEE in CSF and blood was obtained by immunocapture ELISA (MAC-ELISA).

A magnetic resonance imaging (MRI) showed alterations compatible with WEE (*Figure 1a*).

On day 22 of hospitalization, the patient was wakeful and lethargic; his bradypsychia improved; and he had decreased strength in the right lower and upper limbs and increased tone in the limbs, predominantly on the right side. It was decided to discharge him from the hospital and continue with outpatient follow-up.

During control visits, the patient persisted with bradypsychia and decreased strength in the right side of the body, although these symptoms improved gradually. Mild chorea-like movements of the right upper limb were added a month after hospital discharge.

Two months after discharge, a control MRI showed slight improvement (*Figure 1b*).

The patient returned to school and continues currently, 3 months after discharge, receiving follow-up by the areas of motor kinesiology and educational psychology and has mild motor and cognitive sequelae.

Figure 1.a shows diffuse signal alteration, abnormally enhanced in T2 in the striata, internal

and external capsules, medial aspect of thalamus, pes pedunculi, and dorsum of the pons, with signs of edema (red arrows). Non-specific findings compatible with WEE.

Figure 1.b shows an increased T2 signal intensity in the striata, with slightly reduced volume (yellow arrows), frankly lower compared to the previous examination shown in a.

DISCUSSION

Since the epidemiological alert issued on 11-26-2023 through 5-29-2024, 107 human cases of WEE have been reported to the National Health Surveillance System across 8 jurisdictions identified: the City of Buenos Aires and the provinces of Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe, Entre Ríos, Santiago del Estero, La Pampa, and Río Negro. Buenos Aires, the jurisdiction where our patient lives, is the province with the highest number of confirmed cases since the beginning of the outbreak.⁷

The annual incidence of reported infections tends to be highly variable, as there are periods of inactivity and periods of outbreaks. This is related to the warm weather and rains that result in vector proliferation. Although the *Culex tarsalis* mosquito is primarily an ornithophilic vector during the spring-summer months, in summer it increases

FIGURE 1. Magnetic resonance imaging of the central nervous system; a) at 2 weeks; b) at 2 months

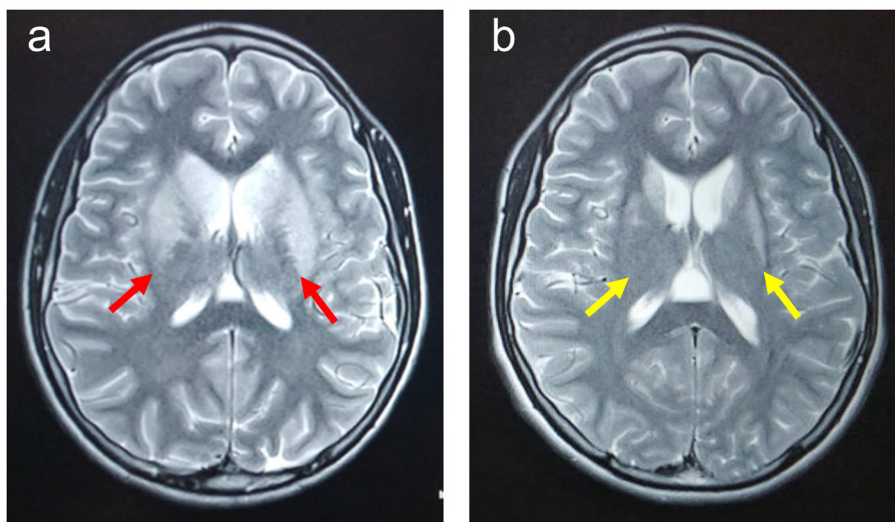


Figure 1.a shows diffuse signal alteration, abnormally enhanced in T2 in the striata, internal and external capsules, medial aspect of thalamus, pes pedunculi, and dorsum of the pons, with signs of edema (red arrows). Non-specific findings compatible with WEE.

Figure 1.b shows an increased T2 signal intensity in the striata, with slightly reduced volume (yellow arrows), frankly lower compared to the previous examination shown in a.

its feeding on mammals. It was precisely in the summer months when the highest number of cases in humans and horses was reported,⁷ coinciding the peak of encephalitis cases with the peak of feeding on mammals.⁸

Due to the large number of cases reported, the definition of suspected case was modified for those months and the need to have an epidemiological link was excluded.⁹

During the outbreak, confirmed cases were identified across all age groups, with a median age of 58 years (maximum: 81 years, minimum: 4 months). Sixty-one percent of the confirmed cases were in patients between 50 and 69 years of age; 83% were male. Most cases usually progress without symptoms, but the proportion of symptomatic and asymptomatic infections increases with age: 1:1 in children < 1 year, 58:1 in children aged 1 to 4 years, and > 1000:1 in children > 14 years.⁶

Symptomatic cases usually have an incubation period of 2 to 10 days, followed by headache and fever, sometimes accompanied by myalgia, abdominal pain, or irritability. As in the case presented here, it has been described that encephalitis usually has an abrupt onset and a rapidly progressive course.¹⁰ The most frequent symptoms are generalized weakness and tremors.¹¹

In the CSF cytochemistry of WEE, elevated proteins and pleocytosis are generally observed, initially with a predominance of neutrophils, but evolving to lymphocytes. The initial CSF sample of our patient presented these characteristics, but the shift to lymphocytic predominance was not evidenced in the subsequent lumbar punctures.

In relation to imaging tests, findings suggestive of this pathology are common in MRIs, such as inflammatory changes, vasculitis, or focal hemorrhages in the thalamus or basal ganglia.¹²

Although the case fatality rate is 3–4%, patients who recover from acute neurological disease may persist for years with fatigue, headache, or irritability. It is estimated that 15–30% of patients experience severe neurological sequelae. Neurological sequelae include decreased motor skills and gait disturbance, intellectual or learning disabilities, facial paralysis, speech problems, and parkinsonism.¹⁰

Our patient continues with gait disturbance, learning difficulties, and speech disturbances even 3 months after experiencing the acute clinical episode.


There is no specific treatment, only supportive therapy. It is not necessary to isolate the patient to prevent mosquito bites because, unlike other vector-borne diseases, the period of viremia is short.¹³

Here we described the case of an adolescent with a torpid course of WEE in the context of an outbreak of vector-borne transmission of the disease. It is necessary to consider WEE among the differential diagnoses of encephalitis in times of vector increase. ■

REFERENCES

1. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Guía para la vigilancia, detección y respuesta para las encefalitis equinas. Washington D.C.: OPS/OMS; 2014;17. [Accessed on: June 6th, 2024]. Available at: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/58684>
2. Cobos Marín L, Rodríguez Monterde A, Valdés Vázquez LM. Encefalitis equina del oeste. *Vet México OA*. 2019;6(3):1-11.
3. Aréchiga-Ceballos N, Aguilar-Setién A. Alphaviral equine encephalomyelitis (Eastern, Western and Venezuelan). *Rev Sci Tech*. 2015;34(2):491-501.
4. Pfeffer M, Dobler G. Emergence of zoonotic arboviruses by animal trade and migration. *Parasit Vectors*. 2010;3(1):35.
5. Resolución 1219/2023. Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria. Boletín Oficial República Argentina, Buenos Aires, 28 de noviembre de 2023. [Accessed on: June 6th, 2024]. Available at: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/299495/20231130>
6. Argentina. Ministerio de Salud. Detección de casos de Encefalitis Equina del Oeste en equinos en Corrientes y Santa Fe y casos sospechosos en estudio en diversas provincias. Alerta Epidemiológica: SE48/2023. [Accessed on: June 6th, 2024]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-11/alerta-encefalitis-equina-del-oeste.pdf>
7. Argentina. Ministerio de Salud. Vigilancia de Encefalitis Equina del Oeste (EEO). *Boletín Epidemiológico Nacional*. 2024(705)SE21. [Accessed on: June 6th, 2024]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben_706_se_21_02062024.pdf
8. Berón CM, Campos RE, Gleiser RM, Díaz-Nieto LM, Salomón OD, Schweigmann N (eds). Investigaciones sobre mosquitos de Argentina. Mar del Plata: Universidad Nacional de Mar del Plata; 2016.
9. Argentina. Ministerio de Salud. Circular de vigilancia epidemiológica. Febrero 2024(1). [Accessed on: June 6th, 2024]. Available at: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2024-02/circular-de-vigilancia-febrero-2024_0.pdf
10. Baxter VK, Heise MT. Immunopathogenesis of alphaviruses. *Adv Virus Res*. 2020;107:315-82.
11. Troglio F, Biscayart C, Angeletti V, Echazarreta S. Encefalitis equina del oeste: Actualización. Sociedad Argentina de Infectología. 2023. [Accessed on: June 6th, 2024]. Available at: <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1729-encefalitis-equina-documento>
12. Reeves WC, Hutson GA, Bellamy RE, Scrivani RP. Chronic Latent Infections of Birds with Western Equine Encephalomyelitis Virus. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1958;97(4):733-6.
13. Zacks MA, Paessler S. Encephalitic alphaviruses. *Vet Microbiol*. 2010;140(3-4):281-6.

Lupus eritematoso sistémico pediátrico asociado a un error de la inmunidad innata: ¿una enfermedad o varias?

Mariano N. Lorenzo¹ , Dolores Artese¹, Melina Perdíz¹, Natalia P. Álvarez¹,
Guillermo N. Ledo¹, María V. Cohen¹, Juana I. Romero¹

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico pediátrico (LESp) es una enfermedad multisistémica, cuya gravedad depende de los órganos afectados. Se han descrito enfermedades monogénicas que predisponen a la aparición de LESp.

Para la confirmación diagnóstica, se realizan pruebas analíticas e inmunológicas. El objetivo principal del tratamiento es la remisión de la enfermedad y la prevención de brotes.

Se presenta un caso clínico de una paciente con síndrome febril prolongado, artralgias y anemia, con pruebas analíticas positivas para ANA, anti-ADN y valores bajos de complemento C3, C4 y C1q, por lo que se realizó diagnóstico de LESp asociado a deficiencia de C1q.

Los pacientes con deficiencia de C1q presentan inicio temprano y daño importante a órganos blanco con nefritis. Realizar un diagnóstico oportuno de LESp es importante para garantizar un tratamiento temprano y adecuado. El tratamiento se podría individualizar dependiendo del defecto subyacente que genere el subtipo de lupus.

Palabras clave: *lupus eritematoso sistémico; enfermedades de inmunodeficiencia primaria; complemento C1q, deficiencia.*

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10370>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10370.eng>

Cómo citar: Lorenzo MN, Artese D, Perdiz M, Álvarez NP, Ledo GN, Cohen MV, et al. Lupus eritematoso sistémico pediátrico asociado a un error de la inmunidad innata: ¿una enfermedad o varias? *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410370.

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

Correspondencia para Mariano N. Lorenzo: marianolorenzo84@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-3-2024

Aceptado: 18-6-2024



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 lupus eritematoso sistémico pediátrico (LESp) es una enfermedad multisistémica, cuya gravedad depende de los órganos afectados. Los pacientes con inicio de síntomas antes de los 5 años presentan formas clínicas de curso más grave, con mayor incidencia de proteinuria, exantema malar, artritis, anemia y leucopenia.

La presencia de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anti-Sm, etc.) es una de las características de la enfermedad y son responsables de parte de la inflamación y el daño mediante la formación de inmunocomplejos. Existe una asociación entre LESp y la presencia de errores de la inmunidad innata.¹

La intensidad de las manifestaciones clínicas es variable. A lo largo de la evolución, puede verse afectado cualquier órgano o sistema; es más frecuente la afectación cutánea, articular, renal, hematológica, cardiorrespiratoria y neurológica. La afectación renal es una de las manifestaciones más graves en el LESp (50-80 %),² por lo cual se recomienda realizar un seguimiento activo.

Para arribar al diagnóstico, se realizan varias pruebas analíticas: ANA, anti-DNA, anti-ENA –incluidos anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B–, anticuerpos antifosfolípidicos (AAF), complemento (C3, C4), inmunoglobulinas, reactantes de fase aguda (RFA). No existe una única prueba diagnóstica, lo que hace que el diagnóstico se base en criterios de clasificación.

El objetivo principal del tratamiento es la remisión o baja actividad de la enfermedad, y la prevención de brotes y daño sistémico acumulado.

Se presenta a continuación un caso clínico de una paciente con diagnóstico de LESp asociado a deficiencia de complemento C1q con afectación pulmonar, articular y renal.

CASO CLÍNICO

Paciente de 2 años consultó por cuadro de 3 semanas de evolución de dolor en ambos miembros inferiores, marcha enlentecida, que progresó hasta dificultades para la bipedestación y disminución de la fuerza en ambos miembros superiores. Presentaba estancamiento de peso. Al examen físico, presentó hipotonía generalizada, a predominio en miembros inferiores y un temblor constitucional generalizado. Paciente desnutrida con polineuropatía. Se plantearon como diagnósticos diferenciales déficit vitamínico,

intoxicación por metales pesados y patología neurológica.

Se realizó tomografía computada (TC) de cerebro y resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro y columna con informe normal; laboratorio completo con anemia leve, metales pesados, arsénico y mercurios negativos; determinación de vitamina B12 total y activa por debajo de límite normal, por lo que se asumió diagnóstico de neuropatía por déficit vitamínico. Comenzó suplemento con vitamina B12 intravenosa. Durante la evolución, se observó leve mejoría clínica.

Durante la internación, la paciente comenzó con síndrome febril prolongado y artralgia en articulación astrágalo-tibial izquierda y en rodilla izquierda. Se planteó como diagnóstico diferencial compromiso sistémico por causa infecciosa y/o inmunológica. Se tomaron muestras de cultivos de sangre sin rescate de germen, radiografía de huesos sin particularidades, radiografía de tórax donde se observó infiltrado intersticial peribroncovascular bilateral, TC de tórax que presentó opacidades en vidrio esmerilado, de distribución bilateral a predominio izquierdo con imágenes nodulillares. Se observaron abundantes ganglios axilares. Por compromiso pulmonar, se realizaron muestras de secreciones respiratorias, lavados gástricos y lavado broncoalveolar sin rescate de germen. Presentó laboratorio con RFA elevados, perfil reumatológico con FAN positivo 1/1280, hipocomplementemia con C3 48 mg/dl, C4 3 mg/dl y ADNA 1/640. Se tomó muestra de orina de 24 horas, que presentó proteinuria significativa. La paciente cumplía con criterios de clasificación para LESp, por lo que inició tratamiento inmunosupresor con meprednisona 2 mg/kg/día, con lo que se observó resolución clínica de los síntomas articulares, sin mejoría del compromiso renal. Dos meses después, se informó cultivo de lavado gástrico positivo para *Mycobacterium avium*, por lo que inició tratamiento con etambutol y azitromicina.

Dada la edad temprana de presentación, el impacto renal y pulmonar de inicio, el aislamiento de infección por germen oportunista, se realizó estudio en busca de causas monogénicas de LES y se amplió laboratorio con determinaciones de C2 normal y C1q 17 mg/dl (VN 118-238 mg/dl), por lo que se asumió diagnóstico de LESp asociado a déficit de C1q. La paciente evolucionó con proteinuria masiva, por lo que se realizó punción biopsia renal con resultado de nefritis lúpica focal (clase III), por lo que inició tratamiento

asociado con ciclofosfamida intravenosa con escasa respuesta.

DISCUSIÓN

El LESp es una enfermedad autoinmune con compromiso multisistémico que inicia antes de los 16 años, tiene una prevalencia 3,3 a 8,8 por 100 000 niños^{3,4} y una mortalidad estimada en población pediátrica en América Latina de 3,8 %.⁴ La distribución por sexos varía en función de la edad de debut, siendo casi igual en el LESp con debut en menores de 5 años. Desde una perspectiva fisiopatológica, la aparición temprana de la enfermedad también puede indicar una contribución genética más fuerte. A lo largo de los años, la identificación de variantes genéticas raras que causan fenotipos similares al lupus, el llamado lupus monogénico, ha ofrecido a su vez información sobre la patogénesis del lupus en su conjunto.⁵

Los pacientes con deficiencias en las fases iniciales de las vías del complemento (C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4A y C4B) tienen una mayor predisposición a desarrollar enfermedades autoinmunes. De hecho, el déficit de C1q y el déficit de fracción C2 se consideran el factor genético de mayor riesgo para el desarrollo de LESp. Otros defectos asociados a LESp monogénicos son deficiencia de DNASE1L3, defectos en *TREX1*, interferonopatías y alteraciones en las vías de señalización Ras/MAPK.⁵

Existen varios factores por los que los pacientes con deficiencias del complemento desarrollan una autoinmunidad más grave que podrían actuar solos o en conjunto; entre ellos, el papel del complemento, en particular C1q, que, al actuar en la depuración de las células apoptóticas, permite una mayor exposición a los autoantígenos y puede ser el causal de esta presentación temprana y más grave.⁵⁻⁷ Los autoanticuerpos circulantes contra proteínas del complemento como C1q y C3b se pueden encontrar depositados en los riñones de pacientes con nefritis lúpica y provocar inflamación y daño tisular.^{5,8}

Los pacientes con LESp asociado a deficiencia de C1q presentan manifestaciones clínicas a edades tempranas, afectación cutánea grave, glomerulonefritis de evolución tórpida y rápida.^{7,9} El compromiso renal es uno de los predictores más importantes sobre el mal pronóstico de la enfermedad, que puede evolucionar a enfermedad renal terminal.^{8,9}

El LESp es un síndrome con una gran variabilidad clínica y analítica, por lo que hace que el diagnóstico sea un reto en muchas ocasiones. No existe una única prueba diagnóstica, por lo tanto, el diagnóstico se basa en criterios de clasificación. Los criterios más usados en la literatura médica son los establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) revisados en 1997.^{10,11} Más recientemente, la European League Against Rheumatism (EULAR) en colaboración con el ACR ha propuesto unos nuevos criterios de clasificación basados en una puntuación obtenida tanto de criterios clínicos como analíticos.¹²

El objetivo principal del tratamiento es la remisión o baja actividad de la enfermedad, y la prevención de brotes y daño acumulado. Dentro del tratamiento farmacológico, tenemos los inmunosupresores de primera línea como los glucocorticoides (GC), los fármacos modificadores de la enfermedad clásicos (metotrexate, azatioprina, micofenolato mofetil y ciclofosfamida) y los fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (rituximab, belimumab).^{12,13}

El título de anticuerpos anti-C1q se correlaciona con la actividad de la enfermedad en niños con nefritis lúpica. El uso de plasma fresco congelado (PFC) para reponer los componentes del complemento puede ser eficaz en pacientes con deficiencia hereditaria del complemento. Una serie de casos reciente describe a tres niños con deficiencia de C1q y LES grave. En los tres pacientes, el tratamiento con PFC permitió una rápida recuperación y la posibilidad de suspender los esteroides.¹⁴

El LESp, aunque fenotípicamente suele ser similar a la enfermedad que comienza en la edad adulta, también puede presentarse con características particulares o graves. La presentación en edades tempranas o el compromiso grave al inicio nos obliga a descartar asociaciones con errores innatos de la inmunidad. El perfil molecular e inmunológico de los pacientes con LES también ha generado conocimientos sobre el desarrollo de biomarcadores y objetivos terapéuticos nuevos.

En este sentido, podemos concluir que en todo paciente con LESp grave, sobre todo con compromiso renal precoz, que curse con infecciones recurrentes o por gérmenes oportunistas asociados con niveles bajos de complemento, se debe realizar un abordaje para descartar algún error de la inmunidad innata, condicionante de la enfermedad. De esta manera,


el LESp no sería una sola enfermedad, sino que comprende un grupo heterogéneo de diferentes defectos monogénicos con susceptibilidad para sufrir infecciones e involucrar diferentes órganos.¹⁵ ■

REFERENCIAS

1. Stegert M, Bock M, Trendelenburg M. Clinical presentation of human C1q deficiency: how much of a lupus? *Mol Immunol*. 2015;67(1):3-11.
2. Chen YM, Lin CH, Chen HH, Chang SN, Hsieh TY, Hung WT, et al. Onset age affects mortality and renal outcome of female systemic lupus erythematosus patients: A nationwide population-based study in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(1):180-5.
3. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(9):538-46.
4. Gianni Brítez GG, Vega C, Mesquita M. Lupus eritematoso sistémico en una población pediátrica hospitalaria presentación clínica, diagnóstico, manejo y sobrevida. *Pediatría (Asunción)*. 2022;49(2):114-21.
5. Lo MS. Insights Gained from the Study of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2018;9:1278.
6. Liphau BL, Umetsu N, Jesus AA, Bando SY, Silva CA, Carneiro-Sampaio M. Molecular characterization of the complement C1q, C2 and C4 genes in Brazilian patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(3):220-7.
7. Jesus AA, Liphau BL, Silva CA, Bando SY, Andrade LE, Coutinho A, et al. Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2011;20(12):1275-84.
8. Troedson C, Wong M, Alby-Payne J, Wilson M, Dexter M, Rice GI, et al. Systemic lupus erythematosus due to C1q deficiency with progressive encephalopathy, intracranial calcification and acquired moyamoya cerebral vasculopathy. *Lupus*. 2013;22(6):639-43.
9. Kallel-Sellami M, Laadhar L, Zerzeri Y, Makni S. Complement deficiency and systemic lupus erythematosus: consensus and dilemma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2008;4(5):629-37.
10. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfeld NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-7.
11. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
12. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-12.
13. Boteanu A. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2020;2:115-28.
14. Ekinci Z, Ozturk K. Systemic lupus erythematosus with C1q deficiency: treatment with fresh frozen plasma. *Lupus*. 2018;27(1):134-8.
15. Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada MA. Systemic lupus erythematosus: is it one disease??. *Reumatol Clin*. 2016;12(5):274-81.



Childhood-onset systemic lupus erythematosus associated with inborn errors of immunity: One or several conditions?

Mariano N. Lorenzo¹ , Dolores Artese¹, Melina Perdiz¹, Natalia P. Álvarez¹,
Guillermo N. Ledo¹, María V. Cohen¹, Juana I. Romero¹

ABSTRACT

Childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) is a multisystem disease; its severity depends on the organs involved. Monogenic diseases have been described as predisposing to the onset of cSLE. Analytical and immunological tests are used for diagnostic confirmation. The main goal of treatment is remission and flare prevention.

Here we describe the clinical case of a patient with prolonged febrile syndrome, arthralgias, and anemia, positive analytical tests for antinuclear antibodies and anti-DNA antibodies and low values of complement C3, C4, and C1q; so the patient was diagnosed with cSLE associated with C1q deficiency. Patients with C1q deficiency present with early onset of disease and significant target organ damage with nephritis. An early diagnosis of cSLE is important to ensure an early and appropriate treatment. Treatment may be personalized depending on the underlying defect that generates the subtype of lupus.

Keywords: *systemic lupus erythematosus; primary immunodeficiency disease; complement C1q, deficiency.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10370.eng>

To cite: Lorenzo MN, Artese D, Perdiz M, Álvarez NP, Ledo GN, Cohen MV, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus associated with inborn errors of immunity: One or several conditions? *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410370.

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

Correspondence to Mariano N. Lorenzo: marianolorenzo84@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-12-2024

Accepted: 6-18-2024



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

Childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) is a multisystem disease; its severity depends on the organs involved. Patients with symptom onset before 5 years of age develop more severe clinical forms, with a higher incidence of proteinuria, malar rash, arthritis, anemia, and leukopenia.

The presence of autoantibodies (antinuclear antibodies [ANA], anti-DNA antibodies, anti-Sm antibodies, etc.) is one of the characteristics of SLE; they are partially responsible for the inflammation and damage through the formation of immune complexes. There is an association between cSLE and the presence of inborn errors of immunity.¹

The severity of the clinical manifestations is variable. Throughout the course of the disease, any organ or system may be affected; skin, joint, renal, hematological, cardiorespiratory, and neurological involvement are the most frequent. Renal involvement is one of the most severe manifestations in cSLE (50–80%),² so active follow-up is recommended.

Several analytical tests are done to reach a diagnosis: ANA, anti-DNA antibodies, anti-extractable nuclear antigen (ENA) antibodies—including anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SS-A, and anti-La/SS-B antibodies—, anti-phospholipid (APL) antibodies, complement (C3, C4), immunoglobulins, acute phase reactants (APR). There is no single diagnostic test, which means that the diagnosis is based on classification criteria.

The main goal of treatment is remission or low disease activity, and the prevention of flares and accumulated systemic damage.

Here we describe the clinical case of a patient diagnosed with cSLE associated with complement C1q deficiency with pulmonary, joint, and renal involvement.

CASE REPORT

A 2-year-old patient consulted due to pain in both lower limbs and slow gait for the past 3 weeks, which progressed to difficulties in standing and decreased strength in both upper limbs. She had weight faltering. On physical examination, she presented generalized hypotonia, predominantly in the lower limbs, and generalized essential tremor. She was malnourished and had polyneuropathy. Vitamin deficiency, heavy metal poisoning, and a neurological condition were proposed as

differential diagnoses.

The computed tomography (CT) of the brain and the magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and spine were normal; the blood tests showed mild anemia and were negative for heavy metals, arsenic, and mercury; the total and active vitamin B12 results were below the normal limit, so a diagnosis of neuropathy due to vitamin deficiency was assumed. Intravenous vitamin B12 supplementation was started. During the course of her condition, a slight clinical improvement was observed.

During hospitalization, the patient began with prolonged febrile syndrome and arthralgia in the left tibia-ankle joint and left knee. Systemic involvement due to infectious and/or immune causes was suggested as a differential diagnosis. The blood cultures did not show microorganism rescue; the bone x-ray was unremarkable; the chest x-ray showed bilateral peribronchovascular (interstitial) infiltrate; the chest CT scan found bilateral ground-glass opacities, predominantly on the left, with nodular images. Abundant axillary lymph nodes were observed. Due to the patient's pulmonary involvement, samples of respiratory secretions, gastric lavage, and bronchoalveolar lavage were performed; no microorganisms were found. She had high APR levels; her rheumatology profile screen showed positive anti-nuclear factor 1/1280, hypocomplementemia with C3 at 48 mg/dL, C4 at 3 mg/dL, and anti-DNA antibodies 1/640. A 24-hour urine sample was collected, which showed significant proteinuria. The patient met the classification criteria for cSLE, so she started immunosuppressive therapy with meprednisone at 2 mg/kg/day, which resulted in clinical resolution of joint symptoms, without improvement of renal involvement. Two months later, a gastric lavage culture was positive for *Mycobacterium avium*, so she started treatment with ethambutol and azithromycin.

Given the early age of presentation, the renal and pulmonary impact at onset, and the isolation of an opportunistic infection, a test was done for monogenic causes of SLE and additional lab tests showed normal C2 and C1q at 17 mg/dL (normal value: 118–238 mg/dl); therefore, cSLE associated with C1q deficiency was diagnosed. The patient progressed with massive proteinuria, so a kidney biopsy was performed, which showed focal lupus nephritis (class III), so she started treatment associated with intravenous cyclophosphamide with poor response.

DISCUSSION

cSLE is an autoimmune disease with multisystem involvement that begins before 16 years of age; its prevalence is 3.3 to 8.8 per 100 000 children^{3,4} and it has an estimated mortality of 3.8% in the pediatric population in Latin America.⁴ The sex distribution varies according to the age at onset, being almost equal in cSLE with onset in children under 5 years of age. From a pathophysiological perspective, early disease onset may also indicate a stronger genetic contribution. Over the years, the identification of rare genetic variants that cause lupus-like phenotypes, so-called monogenic lupus, has in turn provided insight into the pathogenesis of lupus as a whole.⁵

Patients with deficiencies in the early stages of the complement pathways (C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4A, and C4B) have an increased predisposition to develop autoimmune diseases. In fact, C1q deficiency and C2 fraction deficiency are considered to be the major genetic risk factor for the development of cSLE. Other defects associated with monogenic cSLE include DNASE1L3 deficiency, defects in *TREX1*, interferonopathies, and alterations in RAS/MAPK signaling pathways.⁵

There are several factors by which patients with complement deficiency develop more severe autoimmunity that could act alone or in combination; among these is the role of complement, particularly C1q, which, by acting on apoptotic cell clearance, allows greater exposure to autoantigens and may be causative of this earlier and more severe presentation.⁵⁻⁷ Circulating autoantibodies against complement proteins, such as C1q and C3b, may be found deposited in the kidneys of patients with lupus nephritis and cause inflammation and tissue damage.^{5,8}

Patients with cSLE associated with C1q deficiency develop clinical manifestations at early ages, severe skin involvement, glomerulonephritis with torpid and rapid course.^{7,9} Renal involvement is one of the most important predictors of a poor prognosis in cSLE, which may progress to end-stage renal disease.^{8,9}

cSLE is a syndrome with great clinical and analytical variability, making its diagnosis a challenge on many occasions. There is no single diagnostic test; therefore, the diagnosis is based on classification criteria. The most commonly used criteria in the medical bibliography are those established by the American College

of Rheumatology (ACR), which were revised in 1997.^{10,11} More recently, the European League Against Rheumatism (EULAR), in collaboration with the ACR, has proposed new classification criteria based on a score derived from both clinical and analytical criteria.¹²

The main goal of treatment is remission or low disease activity, and the prevention of flares and accumulated damage. Pharmacological treatments include first-line immunosuppressants, e.g., glucocorticoids (GC), classical disease-modifying drugs (methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide), and biologic disease-modifying drugs (rituximab, belimumab).^{12,13}

The anti-C1q antibody titer correlates with disease activity in children with lupus nephritis. The use of fresh frozen plasma (FFP) to replenish complement components may be effective in patients with inherited complement deficiency. A recent case series described 3 children with C1q deficiency and severe SLE. In all 3 patients, treatment with FFP allowed a rapid recovery and the possibility of steroid discontinuation.¹⁴

cSLE, although it is often phenotypically similar to adult-onset SLE, may also present with particular or severe features. An early age at presentation or severe involvement at onset makes the healthcare team rule out associations with inborn errors of immunity. The molecular and immunological profile of SLE patients has also resulted in the development of novel biomarkers and therapeutic targets.

In this regard, our conclusion is that, the approach to patients with severe cSLE, especially those with early renal involvement, who develop recurrent or opportunistic infections associated with low complement levels, should be to rule out inborn errors of immunity, which is a conditioning factor of this disease. Thus, cSLE would not be considered a single disease, but a heterogeneous group of different monogenic defects with susceptibility to infection and organ involvement.¹⁵ ■

REFERENCES

1. Stegert M, Bock M, Trendelenburg M. Clinical presentation of human C1q deficiency: how much of a lupus? *Mol Immunol*. 2015;67(1):3-11.
2. Chen YM, Lin CH, Chen HH, Chang SN, Hsieh TY, Hung WT, et al. Onset age affects mortality and renal outcome of female systemic lupus erythematosus patients: A nationwide population-based study in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(1):180-5.
3. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev*

- Rheumatol.* 2010;6(9):538-46.
4. Gianni Brítez GG, Vega C, Mesquita M. Lupus eritematoso sistémico en una población pediátrica hospitalaria presentación clínica, diagnóstico, manejo y sobrevida. *Pediatría. (Asunción)*. 2022;49(2):114-21.
 5. Lo MS. Insights Gained from the Study of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2018;9:1278.
 6. Liphauts BL, Umetsu N, Jesus AA, Bando SY, Silva CA, Carneiro-Sampaio M. Molecular characterization of the complement C1q, C2 and C4 genes in Brazilian patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(3):220-7.
 7. Jesus AA, Liphauts BL, Silva CA, Bando SY, Andrade LE, Coutinho A, et al. Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2011;20(12):1275-84.
 8. Troedson C, Wong M, Alby-Payne J, Wilson M, Dexter M, Rice GI, et al. Systemic lupus erythematosus due to C1q deficiency with progressive encephalopathy, intracranial calcification and acquired moyamoya cerebral vasculopathy. *Lupus.* 2013;22(6):639-43.
 9. Kallel-Sellami M, Laadhar L, Zerzeri Y, Makni S. Complement deficiency and systemic lupus erythematosus: consensus and dilemma. *Expert Rev Clin Immunol.* 2008;4(5):629-37.
 10. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfeld NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-7.
 11. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
 12. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-12.
 13. Boteanu A. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2020;2:115-28.
 14. Ekinci Z, Ozturk K. Systemic lupus erythematosus with C1q deficiency: treatment with fresh frozen plasma. *Lupus.* 2018;27(1):134-8.
 15. Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada MA. Systemic lupus erythematosus: is it one disease? *Reumatol Clin.* 2016;12(5):274-81.

Acalasia esofágica: a propósito de un caso en una adolescente

Federico Prado¹ , Emiliano Gigliotti¹ , Paula González Pannia¹ , Leonardo De Lillo¹

RESUMEN

La acalasia esofágica es una patología infrecuente en la edad pediátrica. Su presentación clínica es insidiosa, lo que causa un retraso en el diagnóstico.

Se presenta un caso de acalasia esofágica en una niña de 16 años, que tuvo la demora característica en la consulta y el diagnóstico.

A pesar de que se describe la dilatación neumática con balón como la mejor opción terapéutica para la acalasia tipo II, en nuestra paciente fue inefectiva y requirió miotomía extramucosa de Heller con funduplicatura gastroesofágica antirreflujo.

Palabras clave: acalasia del esófago; disfagia; trastornos de la motilidad esofágica; manometría; miotomía de Heller.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10364>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10364.eng>

Cómo citar: Prado F, Gigliotti E, González Pannia P, De Lillo L. Acalasia esofágica: a propósito de un caso en una adolescente. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410364.

¹ Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Federico Prado: drpradofederico@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-3-2024

Aceptado: 15-7-2024



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

INTRODUCCIÓN

La acalasia es un trastorno de la motilidad esofágica, infrecuente en la edad pediátrica, de etiología desconocida.¹⁻⁶ La sintomatología suele ser insidiosa, secundaria a la obstrucción funcional progresiva del esófago, presentándose principalmente con disfagia y regurgitación.^{1,2} El diagnóstico se basa en la seriada esófago-gastro-duodenal (SEGD)^{1,7,8} y la confirmación por la manometría esofágica.^{1,2,4,5,7,9,10} Los pacientes pediátricos suelen ser derivados a múltiples servicios antes que a gastroenterología, sobre todo a equipos de salud mental.¹ Existen diversas opciones terapéuticas, aunque ninguna es curativa.^{1,2,5-10} Es importante el seguimiento posterior, por la posibilidad de recidiva a corto o largo plazo.¹⁻¹⁰

Describimos un caso de acalasia esofágica en una paciente adolescente, destacando la importancia del diagnóstico oportuno para realizar un tratamiento efectivo.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 16 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de relevancia, consultó por vómitos y pérdida del 18 % del peso corporal (10 kg aproximadamente) en los 6 meses de evolución, sin epigastralgia ni pirosis. A los vómitos iniciales, se agregó disfagia, primero a sólidos y, en el siguiente mes, también

a semisólidos y líquidos.

Consultó a otorrinolaringología, donde realizaron una fibrobroncoscopia, con resultado normal, y a gastroenterología, donde solicitaron una videoendoscopia digestiva alta, que informó gastritis crónica leve por *Helicobacter pylori*.

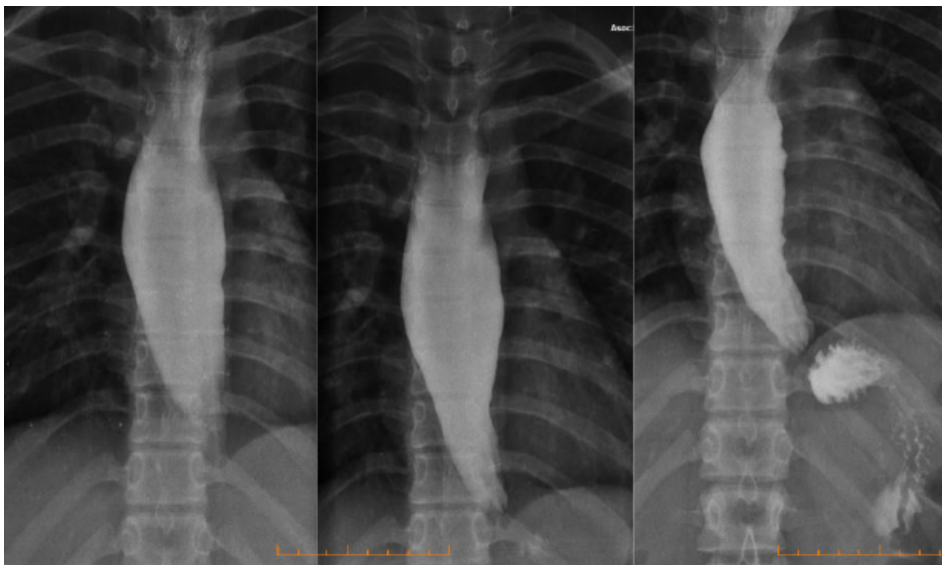
Por presentar dos episodios sincopales vasovagales, ingresó en nuestra institución con sospecha de trastorno de la conducta alimentaria (TCA) primario.

Al examen físico, presentaba disminución de la masa corporal, coincidente con el descenso de peso referido, como único dato positivo. Los exámenes de laboratorio iniciales y una ecografía abdominal resultaron normales.

Durante la internación, se realizó una evaluación por el equipo de salud mental, quienes descartaron TCA primario.

La referencia de disfagia, acompañada de sensación opresiva retroesternal posprandial y la regurgitación luego de la ingesta de líquidos y/o sólidos, motivó fuertemente la sospecha de acalasia. Se realizó una SEGD y se observó una dilatación del esófago con pasaje filiforme del contraste hacia el estómago y la presencia de ondas terciarias, compatible con acalasia (*Figura 1*). Se completó la evaluación con manometría esofágica de alta resolución, con 36 sensores de manometría de disposición circunferencial y 12 sensores

FIGURA 1. Seriada esófago-gastro-duodenal



Se observa dilatación del esófago con pasaje de contraste filiforme hacia estómago.

de impedanciometría (Medical Measurements System®), que confirmó el diagnóstico de acalasia tipo II. Las serologías de la enfermedad de Chagas fueron negativas.

Como tratamiento, se realizó una dilatación esofágica progresiva con balón hasta 15 mm, con buen pasaje en esofagograma control intraquirúrgico. A las 72 horas reinició con regurgitación frente a la dieta blanda y se constató por esofagograma una estrechez esofágica. Ante el fracaso de la dilatación, se realizó la miotomía extramucosa de Heller (MH) con funduplicatura de Dor, por vía laparoscópica.

A los cuatro meses, reinició progresivamente con disfagia y regurgitación, por lo que requirió nueva dilatación esofágica con balón hasta 20 mm. En los diez meses posteriores, presentó mejoría clínica, resolvió la sintomatología y mejoró el estado nutricional.

DISCUSIÓN

La acalasia es una patología infrecuente en pediatría, con una incidencia de 0,18-1,6 casos por cada 100 000 niños/año y una edad de entre 7 y 15 años al diagnóstico.^{1,3,4-10} No hay distinción de raza ni de sexo,^{3,4,5,9} aunque algunas publicaciones observaron cierta predominancia en el sexo masculino.^{1,7,8}

Es una alteración de la motilidad esofágica, que resulta de la ausencia de las células inhibitorias (adrenérgicas, productoras de óxido nítrico y de péptido vasoactivo) en el esófago distal y el esfínter esofágico inferior (EEI) de causa desconocida. Esto motiva la falta de relajación del EEI y la disrupción de la peristalsis esofágica normal. La actividad excitatoria colinérgica no es contrarrestada por la inhibitoria adrenérgica.^{1-3,5,9} En la mayoría de los casos, es idiopática.¹⁻⁵

La acalasia secundaria se asocia a patologías que provocan anomalías motoras similares a la primaria, tales como la amiloidosis, la sarcoidosis, la neurofibromatosis, la esofagitis eosinofílica, el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 2B, el síndrome de Sjögren juvenil, la enfermedad de Fabry y la pseudoobstrucción intestinal idiopática crónica.⁴ La causa infecciosa más frecuente es la enfermedad de Chagas, aunque con baja frecuencia de compromiso gastrointestinal.^{1,9} En nuestra paciente, por las características clínicas y los estudios complementarios, descartamos estas patologías.

La sintomatología de la acalasia suele ser insidiosa, con disfagia progresiva, regurgitación,

vómitos, dolor retroesternal posprandial y pérdida de peso.^{1,3,5,7} Al igual que el caso presentado, el síntoma de consulta más frecuente es la disfagia, seguido de regurgitación y pérdida de peso.^{1,7,8}

Es una patología de diagnóstico tardío, por la baja frecuencia y el bajo índice de sospecha inicial.^{1,3,6,7} Desde el inicio de los síntomas hasta la consulta médica, suelen transcurrir 4-6 meses.^{1,3} Muchos pacientes pediátricos incluso son derivados a otros especialistas antes que a gastroenterología, principalmente a servicios de salud mental con diagnóstico de TCA, como ocurrió con nuestra paciente.^{1,3} Debe considerarse la acalasia en los pacientes con sospecha de TCA que no presenten el perfil psicológico característico. Algunos comportamientos son similares, como la selectividad o la restricción alimentaria, comer de manera ritual (lento, masticando bien, rumiando o incluso haciendo puré los alimentos), evitar situaciones sociales que incluyan ingestas y presentar niveles elevados de estrés, depresión o ansiedad. Otras características de los pacientes con acalasia son distintivas, como la disfagia, el hambre y el deseo de ganar peso, la regurgitación de alimentos no digeridos, los vómitos autoinducidos referidos para aliviar el dolor retroesternal y, principalmente, la ausencia de alteraciones de la imagen corporal. En la mayoría de los casos, el retraso diagnóstico se debe a una errónea interpretación médica, más que a una presentación atípica de la acalasia.³

Ante la sospecha clínica, la radiografía de tórax puede mostrar el mediastino ensanchado por la dilatación esofágica, incluso con nivel hidroaéreo en el interior y ausencia de la burbuja gástrica.⁸ La SEG-D es la prueba más accesible, con una sensibilidad del 95 %, que muestra el esófago dilatado con una estrechez morfológica clásica de "pico de ave" y permite, además, descartar compresiones extrínsecas o malformaciones.^{1,5,7,8} La manometría confirma el diagnóstico y permite diferenciar la acalasia en tres subtipos según la clasificación de Chicago, cuando se utiliza la manometría de alta resolución (HRM, por las siglas en inglés), que analiza la topografía de la presión esofágica, aportando mayor información que la manometría convencional lineal. Esta distinción es relevante para la respuesta al tratamiento y el pronóstico a largo plazo. Según el patrón de presurización intraluminal en todo el esófago (panpresurización) y el tipo de contracciones, se distinguen 3 subtipos. En el tipo I, hay ausencia de peristalsis (aperistalsis)

y la panpresurización está ausente o es menor a 30 mmHg. En el tipo II, la más frecuente, se encuentra aperistalsis y la panpresurización es mayor de 30 mmHg. En el tipo III, infrecuente, se encuentran contracciones espásticas, con o sin períodos de panpresurización en la topografía esofágica.^{1,5,7,9,10}

Existen distintas opciones terapéuticas, aunque ninguna curativa:^{1,2,4-10}

La inyección endoscópica de toxina botulínica disminuye la presión del EEI, con efectividad comparable a la cirugía a corto plazo, pero los síntomas reaparecen entre los 6 y los 12 meses. Otros fármacos, como nitratos o nifedipino, muestran aún menos eficacia y mayores efectos adversos.^{1,5,7,9}

La dilatación neumática endoscópica es efectiva, especialmente para la tipo II.^{4,8-10} El 50 % al 100 % de los pacientes requieren segundos procedimientos por disfagia posdilatación y un 30 % a un 75 %, miotomía por recidiva a largo plazo.^{1,6,7}

En la miotomía extramucosa se debilita el EEI mediante la sección de fibras musculares. Aumenta el riesgo de reflujo gastroesofágico (RGE) posoperatorio, por lo que suele acompañarse con la funduplicatura anterior tipo Dor. Consiste en envolver el fondo gástrico alrededor del EEI de forma parcial 180°, creando un refuerzo que sirve de protección a la mucosa expuesta, evita la disección del esófago posterior y reportó menor incidencia de disfagia posoperatoria.^{1,5-8} Algunos autores la proponen como primera opción terapéutica por tener resultados más duraderos y ser mínimamente invasiva vía laparoscópica, existiendo escasas diferencias entre los distintos tipos de acalasia con respecto a la dilatación endoscópica.^{1,5,8-10}

Una técnica quirúrgica alternativa es la miotomía endoscópica peroral, con buenos resultados en series limitadas pediátricas, pero sin estudios que la comparen con la miotomía de Heller a largo plazo.^{1,2,4,6,7,9,10}

El caso descrito es característico de acalasia y, a pesar de que se describe la dilatación con balón como una buena opción terapéutica para la tipo II, en nuestra paciente fue inefectiva y requirió miotomía y una dilatación posterior.

Es importante conocer las características clínicas de esta patología para lograr un diagnóstico oportuno y un tratamiento efectivo. Se destaca la necesidad de seguimiento a largo plazo, por la frecuencia de recidiva y el requerimiento de reintervenciones. ■

REFERENCIAS

- Güil F, Oviedo Gutiérrez M, Manzanares Quintela A, Serra Pueyo J, Blanco Guillermo L, Montraveta Querol MM. Etiología y manejo de la Acalasia en pediatría: revisión de casos en un centro de tercer nivel. *Acta Pediatr Esp.* 2020;78(3-4):e17-24.
- Jung HK, Hong SJ, Lee OY, Pandolfino J, Park H, Miwa H, et al. 2019 Seoul Consensus on esophageal achalasia guidelines. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020;26(2):180-203.
- Reas DL, Zipfel S, Ro O. Is it an eating disorder or achalasia or both? A literature review and diagnostic challenges. *Eur Eat Disord Rev.* 2014;22(5):321-30.
- Spechler SJ. Achalasia: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. *UpToDate.* [Consulta: 10 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/achalasia-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH, Greer KB, Kavitt RT. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(9):1393-411.
- Lasso Betancor CE, Garrido Pérez JI, Gómez Beltrán OD, Castillo Fernández AL, Granero Cendón R, Paredes Esteban RM. La acalasia en la infancia y la adolescencia, un reto terapéutico. *Cir Pediatr.* 2014;27(1):6-10.
- van Lennep M, van Wijk MP, Omari TI, Benningna MA, Singendonk MM. Clinical management of pediatric achalasia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(4):391-404.
- Kibangula Kasanga T, Ilunga Banza M, Zeng FT, Kibonge Mukakala A, Tshilolo-Yona J, Kalala Mpubwa W, et al. Esophageal achalasia in an adolescent in Central Africa: a case report. *Pan Afr Med J.* 2021;40:155.
- Zaninotto G, Bennett C, Boeckxstaens G, Costantini M, Ferguson MK, Pandolfino JE, et al. The 2018 ISDE achalasia guidelines. *Dis Esophagus.* 2018;31(9):1-29.
- Goneidy A, Cory-Wright J, Zhu L, Malakounides G. Surgical management of esophageal achalasia in pediatrics: A systematic review. *Eur J Pediatr Surg.* 2020;30(1):13-20.



Esophageal achalasia: A case report in an adolescent

Federico Prado¹ , Emiliano Gigliotti¹ , Paula González Pannia¹ , Leonardo De Lillo¹

ABSTRACT

Esophageal achalasia is an uncommon disease in pediatrics. With an insidious clinical presentation, diagnosis is delayed.

Here we describe a case of esophageal achalasia in a 16-year-old girl, with the typical delay in consultation and diagnosis.

Although pneumatic balloon dilatation has been described as the best therapeutic option for type II achalasia, it was ineffective in our patient and she required Heller extramucosal myotomy with gastroesophageal fundoplication for reflux.

Keywords: esophageal achalasia; dysphagia; esophageal motility disorders; manometry; Heller myotomy.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10364.eng>

To cite: Prado F, Gigliotti E, González Pannia P, De Lillo L. Esophageal achalasia: A case report in an adolescent. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410364.

¹ Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Federico Prado: drpradofederico@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-6-2024

Accepted: 7-15-2024



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

INTRODUCTION

Achalasia is an esophageal motility disorder of unknown etiology, rare in pediatrics.¹⁻⁶ The onset of signs and symptoms is usually insidious, secondary to progressive functional obstruction of the esophagus, presenting mainly with dysphagia and regurgitation.^{1,2} The diagnosis is based on upper gastrointestinal series^{1,7,8} and is confirmed with an esophageal manometry.^{1,2,4,5,7,9,10} Pediatric patients are usually referred to multiple departments before seeing a gastroenterologist, especially to mental health services.¹ There are several therapeutic options, although none is curative.^{1,2,5-10} Subsequent follow-up is important due to potential short- or long-term recurrence.¹⁻¹⁰

Here we describe a case of esophageal achalasia in an adolescent, emphasizing the importance of a timely diagnosis for an effective treatment.

CASE REPORT

This was a 16-year-old female patient with no relevant personal or family history who consulted due to vomiting and loss of 18% of body weight (approximately 10 kg) over 6 months, without epigastric pain or heartburn. In addition to the initial vomiting, she developed dysphagia, first for solids and, in the following month, also for semi-solids and liquids.

She consulted with the Department of Ear, Nose, and Throat, where she had a fibrobronchoscopy with normal results, and with the Department of Gastroenterology, where she underwent an esophagogastroduodenoscopy, which found mild chronic gastritis due to *Helicobacter pylori*.

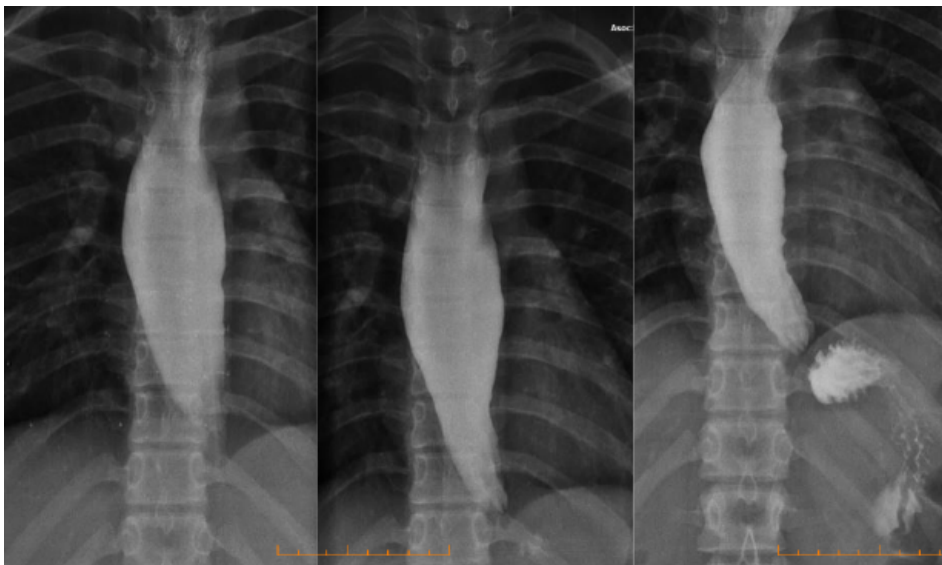
She had 2 vasovagal syncope episodes so she was admitted to our hospital suspected of a primary eating disorder.

On physical examination, she had decreased body mass, consistent with her weight loss, as the only positive sign. Her initial laboratory tests and abdominal ultrasound were normal.

During hospitalization, she was assessed by the mental health team, who ruled out a primary eating disorder.

The fact that the patient referred having dysphagia, accompanied by postprandial retrosternal pressure and regurgitation after consuming liquids or solids, strongly motivated the suspicion of achalasia. An upper gastrointestinal series found dilatation of the esophagus with filiform passage of contrast into the stomach and the presence of tertiary waves, compatible with achalasia (*Figure 1*). To complete her assessment, she underwent a high-resolution esophageal manometry, with 36 circumferential sensors and 12 impedance sensors (Medical Measurements System®), which confirmed the

FIGURE 1. Upper gastrointestinal series



Dilatation of the esophagus with filiform passage of contrast into the stomach.

diagnosis of type II achalasia. The serological tests for Chagas disease were negative.

She was managed with progressive esophageal balloon dilatation up to 15 mm, with adequate passage in the intraoperative control esophagography. At 72 hours, she had regurgitation again after starting a soft diet and an esophagography showed esophageal stricture. Given that dilatation failed, she underwent a laparoscopic Heller extramucosal myotomy with Dor fundoplication.

At 4 months, she progressively restarted with dysphagia and regurgitation, requiring a new esophageal balloon dilatation up to 20 mm. In the following 10 months, her clinical condition improved, her symptoms resolved, and her nutritional status was better.

DISCUSSION

Achalasia is an infrequent disease in pediatrics, with an incidence of 0.18–1.6 cases per 100 000 children/year and an age at diagnosis between 7 and 15 years.^{1,3,4–10} There is no distinction in terms of race or sex,^{3,4,5,9} although some publications have observed a certain predominance in males.^{1,7,8}

It is an esophageal motility disorder resulting from the absence of inhibitory cells (adrenergic, nitric oxide-producing, and vasoactive peptide-producing cells) in the distal esophagus and lower esophageal sphincter (LES) of unknown etiology. This leads to lack of LES relaxation and alterations in normal esophageal peristalsis. Excitatory cholinergic activity is not counteracted by adrenergic inhibitory activity.^{1–3,5,9} In most cases, it is an idiopathic condition.^{1–5}

Secondary achalasia is associated with conditions that cause motor abnormalities similar to primary achalasia, such as amyloidosis, sarcoidosis, neurofibromatosis, eosinophilic esophagitis, multiple endocrine neoplasia syndrome type 2B, juvenile Sjögren syndrome, Fabry disease, and chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction.⁴ The most frequent infectious cause is Chagas disease, although with the frequency of gastrointestinal involvement is low.^{1,9} In our patient, based on clinical features and supplementary tests, these pathologies were ruled out.

The onset of signs and symptoms of achalasia is usually insidious, with progressive dysphagia, regurgitation, vomiting, postprandial retrosternal pain, and weight loss.^{1,3,5,7} As in the case described here, the most frequent symptom

leading to consultation is dysphagia, followed by regurgitation and weight loss.^{1,7,8}

It is usually diagnosed late due to its low frequency and low initial index of suspicion.^{1,3,6,7} It usually takes 4 to 6 months from the onset of symptoms to medical consultation.^{1,3} Many pediatric patients are even referred to other specialists rather than to the gastroenterology department, mostly mental health services with a diagnosis of eating disorder, as was the case with our patient.^{1,3} Achalasia should be considered in patients with suspected eating disorder who do not show the typical psychological profile. Some behaviors are similar, such as food selectivity or restriction, eating in a ritualistic manner (eating slow, chewing well, ruminating, or even mashing food), avoiding social situations that include eating, and exhibiting high levels of stress, depression, or anxiety. Other features of achalasia are distinctive, such as dysphagia, hunger, and desire to gain weight, regurgitation of undigested food, self-induced vomiting referred to relieve retrosternal pain and, mainly, the absence of body image disturbances. In most cases, the diagnostic delay is due to medical misinterpretation rather than an atypical presentation of achalasia.³

In case of clinical suspicion, a chest X-ray may find a widened mediastinum due to esophageal dilatation, even with hydro-aerial level inside and absence of gastric bubble.⁸ An upper gastrointestinal series is the most accessible test, with a sensitivity of 95%; it shows a dilated esophagus with a typical “bird’s beak” morphological narrowing and also allows to rule out extrinsic compressions or malformations.^{1,5,7,8} A manometry confirms the diagnosis and allows classifying achalasia into 3 subtypes according to the Chicago classification, when using a high-resolution manometry (HRM), which analyzes esophageal pressure topography, providing more information than a conventional linear manometry. Such distinction is relevant for treatment response and long-term prognosis. According to the pattern of intraluminal pressurization throughout the esophagus (pan-pressurization) and the type of contractions, 3 subtypes are established. Type I shows an absence of peristalsis (aperistalsis) and pan-pressurization is absent or less than 30 mmHg. Type II, the most frequent type, shows aperistalsis and pan-pressurization is greater than 30 mmHg. Type III, which is infrequent, shows spastic contractions, with or without periods of pan-pressurization in the esophageal topography.^{1–5,7,9,10}

There are different therapeutic options,

although none of them are curative.^{1,2,4-10}

An endoscopic injection of botulinum toxin decreases LES pressure; its effectiveness is comparable to surgery in the short term, but symptoms reappear after 6 to 12 months. Other drugs, such as nitrates or nifedipine, are even less effective and have greater adverse effects.^{1,5,7-9}

An endoscopic pneumatic dilatation is effective, especially for type II achalasia.^{4,8-10} Between 50% and 100% of patients require repeat procedures due to post-dilatation dysphagia, and between 30% and 75% require a myotomy due to long-term recurrence.^{1,6,7}

In an extramucosal myotomy, the LES is weakened by sectioning muscle fibers. It increases the risk of post-operative gastroesophageal reflux (GER), so it is usually accompanied with anterior Dor fundoplication. It consists of wrapping the gastric fundus partially 180° around the LES, creating a reinforcement that protects the exposed mucosa, which prevents dissection of the posterior esophagus and has a lower reported incidence of post-operative dysphagia.^{1,5-8} Some authors propose an anterior Dor fundoplication as the first therapeutic option because it has more lasting results and is minimally invasive via laparoscopy, with few differences among the different types of achalasia compared to endoscopic dilatation.^{1,5,8-10}

An alternative surgical technique is peroral endoscopic myotomy, which has shown good results in limited pediatric series, but without studies comparing it with Heller myotomy in the long term.^{1,2,4,6,7,9,10}

The case described here is characteristic of achalasia and, although balloon dilatation has been described as a good therapeutic option for type II achalasia, it was ineffective in our patient, who required a myotomy and subsequent dilatation.

It is important to know the clinical characteristics of this disease in order to achieve a timely diagnosis and effective treatment. The need for long-term follow-up is emphasized, due to the frequency of recurrence and the need for repeat procedures. ■

REFERENCES

- Güil F, Oviedo Gutiérrez M, Manzanares Quintela A, Serra Pueyo J, Blanco Guillermo L, Montraveta Querol MM. Etiología y manejo de la Acalasia en pediatría: revisión de casos en un centro de tercer nivel. *Acta Pediatr Esp.* 2020;78(3-4):e17-24.
- Jung HK, Hong SJ, Lee OY, Pandolfino J, Park H, Miwa H, et al. 2019 Seoul Consensus on esophageal achalasia guidelines. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020;26(2):180-203.
- Reas DL, Zipfel S, Ro O. Is it an eating disorder or achalasia or both? A literature review and diagnostic challenges. *Eur Eat Disord Rev.* 2014;22(5):321-30.
- Spechler SJ. Achalasia: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. *UpToDate.* [Accessed on: June 10th, 2024]. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/achalasia-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH, Greer KB, Kavitt RT. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(9):1393-411.
- Lasso Betancor CE, Garrido Pérez JI, Gómez Beltrán OD, Castillo Fernández AL, Granero Cendón R, Paredes Esteban RM. La acalasia en la infancia y la adolescencia, un reto terapéutico. *Cir Pediatr.* 2014;27(1):6-10.
- van Lennep M, van Wijk MP, Omari TI, Benningna MA, Singendonk MM. Clinical management of pediatric achalasia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(4):391-404.
- Kibangula Kasanga T, Ilunga Banza M, Zeng FT, Kibonge Mukakala A, Tshilolo-Yona J, Kalala Mpubwa W, et al. Esophageal achalasia in an adolescent in Central Africa: a case report. *Pan Afr Med J.* 2021;40:155.
- Zaninotto G, Bennett C, Boeckstaens G, Costantini M, Ferguson MK, Pandolfino JE, et al. The 2018 ISDE achalasia guidelines. *Dis Esophagus.* 2018;31(9):1-29.
- Goneidy A, Cory-Wright J, Zhu L, Malakounides G. Surgical management of esophageal achalasia in pediatrics: A systematic review. *Eur J Pediatr Surg.* 2020;30(1):13-20.

Frenillo lingual, anquiloglosia y lactancia materna

Norma E. Rossato¹ 

RESUMEN

Entre 1997 y 2012 los diagnósticos de anquiloglosia y la indicación de frenotomía aumentaron >800 %. Alrededor del 38 % de los casos diagnosticados son intervenidos quirúrgicamente.

La promoción de la lactancia materna incluye la evaluación de antecedentes hereditarios y personales maternos de lactancia, estructura mamaria, fisiología endocrinológica, equilibrio emocional de la madre, técnica de amamantamiento, calidad y cantidad de leche, capacidad del recién nacido de prenderse y succionar.

La frenotomía estaría indicada cuando la restricción de la función lingual provoca dificultades que no se han resuelto luego de una evaluación exhaustiva y del asesoramiento para corregir otras causas encontradas.

Las frenotomía puede tener complicaciones: problemas en la alimentación, respiratorios, dolor, pérdida de peso, daños vasculares o nerviosos, y retraso en el diagnóstico de otras patologías subyacentes. No siempre soluciona las dificultades de la lactancia. El trabajo en equipo interdisciplinario disminuye la frecuencia de las frenotomías innecesarias.

Palabras clave: anquiloglosia; frenillo lingual; lactancia materna; frenectomía oral.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10507>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10507.eng>

Cómo citar: Rossato NE. Frenillo lingual, anquiloglosia y lactancia materna. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410507.

¹ Departamento de Pediatría y Neonatología, Sanatorio de la Trinidad Palermo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Norma E. Rossato: nerossato@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 23-7-2024

Aceptado: 23-7-2024



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

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2023, el *New York Times* publicó en primera página el artículo *Inside the Booming Business of Cutting Babies' Tongues*, donde menciona que odontólogos y asesores en lactancia promueven en todo el país la frenotomía en los recién nacidos de madres con dificultades para amamantar.¹

En coincidencia con esta publicación, en enero de 2024, *Breastfeeding Medicine* publicó un estudio sobre la prevalencia del frenillo corto y su asociación con la duración de la lactancia materna. En el editorial que acompaña este número, Eidelman analiza los posibles factores que llevaron al auge de este procedimiento en todo el mundo, no acompañado por conocimientos científicos basados en la evidencia.²

Un poco de historia

El frenillo lingual aparece en textos de medicina desde los comienzos de nuestra era. Un texto de cirugía, de Johannes Scultetus (1595-1645), cirujano de Ulm, Alemania, muestra, entre las ilustraciones de procedimientos quirúrgicos, la imagen de un niño a quien se le está realizando una frenotomía con tijera.³ Durante el siglo XVIII, las parteras tenían una uña filosa, para liberar la lengua en todos los recién nacidos. Las consecuencias de estos procedimientos podían ser graves en algunos casos: infecciones, lesión de la arteria lingual, hemorragias, asfixia, cicatrices.⁴

Anquiloglosia

El frenillo lingual es un repliegue que une la lengua con el piso de la boca. Su estructura histológica es similar a un diafragma. La mucosa recubre una fascia de grosor y composición histológica variable. Se denomina anquiloglosia parcial (frenillo corto) a la variación anatómica que puede limitar la función lingual y anquiloglosia total a la aparente fusión de la lengua con el piso de la boca.⁵

A pesar del tiempo transcurrido, continúan las controversias sobre su diagnóstico, importancia clínica y tratamiento.⁶ El frenillo corto tiene una prevalencia que oscila entre el 2 y el 10 % de los recién nacidos. El diagnóstico y el tratamiento quirúrgico aumentaron en las últimas décadas por varios factores (diferentes criterios diagnósticos, especial énfasis en los beneficios de la lactancia, mayor preocupación por la relación entre anquiloglosia y perjuicio para la lactancia, mayor participación de los asesores en lactancia en

el diagnóstico, mayor difusión en los medios, aumento de los profesionales, en particular odontólogos, que tratan la anquiloglosia).^{2,7} Entre 1997 y 2012 se reportó un aumento superior al 800 % en los diagnósticos de anquiloglosia y en la indicación de frenotomía. Alrededor del 38 % de los casos diagnosticados son intervenidos quirúrgicamente.⁵

Como tantas entidades, la anquiloglosia tiene matices. Entre las escalas de evaluación del grado de compromiso de la función lingual, una de las más usadas es la *Bristol Tongue Assessment Tool* (BTAT), o su similar, *Tongue-tie and breastfed babies* (TABBY).⁸ Con este instrumento se evalúa el contorno (en forma de corazón, ligeramente acanalado o redondeado), el lugar de fijación del frenilo (anterior, medio, posterior), la capacidad de elevación de la lengua (poca, moderada, alta) y la posibilidad de protrusión (no pasa las encías, llega hasta el borde labial, sale de la boca). Cada ítem tiene un puntaje (0 para lo más limitado y 2 para la mayor movilidad).

Un puntaje de 8 supone una función lingual normal. Cuando el puntaje es 6 o 7 se debe brindar asesoramiento sobre lactancia y ver los resultados. En los casos con puntaje 5 o menos, puede haber una alteración funcional de la lengua, con efectos o no sobre la lactancia.

Se requieren estudios donde no solo se evalúe la anatomía del frenillo sino también su funcionalidad y la adecuación de la prensión mamaria por el lactante. Para la succión, la elevación de la lengua es más importante que su capacidad de protrusión.⁵

En 2020, la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, publicó un consenso sobre el tema, donde abordaron 86 tópicos. En 41 (48 %) hubo consenso (*Tabla 1*), en 45 (52 %) no.⁹

Frenillo corto y lactancia

En el recién nacido, la promoción de la lactancia materna incluye la evaluación de todos los componentes necesarios para una lactancia exitosa. Estos comprenden los antecedentes hereditarios y personales maternos de lactancia, la estructura mamaria, la fisiología endocrinológica, el equilibrio emocional, la técnica de amamantamiento, la calidad y cantidad de leche, la capacidad del recién nacido de prenderse y succionar (prematuridad, obstrucción de la vía aérea, enfermedad neuromuscular o cardíaca, anomalías craneofaciales).

TABLA 1. Aspectos consensuados. Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de la Cabeza

- La anquiloglosia es una condición en que la movilidad de la lengua está limitada por el frenillo lingual restrictivo.
- En algunas comunidades hay un sobrediagnóstico de anquiloglosia.
- En algunas comunidades se practican cirugías innecesarias.
- La anquiloglosia no causa apneas del sueño.
- Las dificultades con la lactancia son frecuentes en el periodo neonatal y la anquiloglosia anterior podría contribuir a esas dificultades.
- El dolor en el pezón y la succión inadecuada pueden ser causadas por la anquiloglosia, pero también tener otras causas.
- Los casos de anquiloglosia deben ser evaluados con una detallada historia de la lactancia y del examen del recién nacido.
- El binomio madre-hijo es una población vulnerable que requiere asesoramiento, educación y participación en el proceso de toma de decisiones.
- Antes de efectuar una frenotomía, los niños deberían ser evaluados por un experto en lactancia. Se requiere evaluar otras causas de dificultades con la lactancia: obstrucción nasal o de la vía aérea, reflujo, anomalías craneofaciales.
- La frenotomía está contraindicada en casos de retrognatía, micrognatía, trastornos neuromusculares, hipotonía, coagulopatía.
- Las complicaciones incluyen hemorragia, obstrucción de la vía aérea, lesión de las estructuras salivares, aversión oral y cicatrices.
- El consentimiento informado debe incluir la mención de que no se logre una mejora en la lactancia.
- Las dificultades con la lactancia y el dolor de la madre en presencia de anquiloglosia pueden resolverse sin tratamiento quirúrgico.
- No es necesaria la frenotomía si el niño tiene poca o nula restricción de la movilidad lingual.

Fuente: Adaptado de Messner AH, Walsh J, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Ishman SL, Baldassari C, et al. *Clinical Consensus Statement: Ankyloglossia in Children. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;162(5):597-611.*

Cuando se presentan dificultades con la lactancia, se deben evaluar todos estos aspectos para brindar el asesoramiento adecuado y mejorar la evolución. Durante el puerperio la mujer se considera una población vulnerable. El modelo de atención centrado en la familia debería estar presente en todas las recomendaciones y decisiones terapéuticas.

Un estudio prospectivo, muticéntrico y observacional, efectuado en Brasil, en 3 ciudades capitales de estado, determinó la prevalencia de anquiloglosia y la asociación con duración de la lactancia. Evaluaron 293 niños al nacer y a los 6 y 12 meses de edad. En esta oportunidad, con examen odontológico para la clasificación del frenillo con la *Bristol Tongue Assessment Tool*. La prevalencia de anquiloglosia confirmada fue del 1 % y la probable, del 4,8 %, sin diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de lactancia materna exclusiva a la edad de 1, 4 y 6 meses en los niños con anquiloglosia definida o probable.¹⁰ El riesgo de cesación de la lactancia materna exclusiva se asoció con el uso de chupete, edad materna <24 años y bajo peso al nacer. Por su parte, las madres refirieron rechazo del bebé, necesidad de trabajar, poca leche o dolor, como causas del abandono de la lactancia materna exclusiva.

Con respecto al chupete, un estudio multicéntrico aleatorizado mostró que su uso, en madres motivadas para amamantar, con lactancia satisfactoria a los 15 días, no modifica la duración de la lactancia exclusiva o parcial. El seguimiento se extendió hasta los 12 meses de edad o hasta la finalización de la lactancia. El mayor uso del chupete en casos de dificultades con la lactancia puede reflejar esas dificultades.¹¹ El uso de chupete disminuye el riesgo de muerte inesperada del lactante.¹² Es importante no considerarlo como perjudicial, cuando se respetan las prioridades del binomio. El vínculo de apego y la promoción de la lactancia materna durante las primeras semanas, y el uso de chupete como una de las recomendaciones para el sueño seguro una vez logrados estos objetivos.

Los otros aspectos involucrados en la cesación de la lactancia materna, más que causas son eventos centinelas. Todos sugieren la necesidad de una evaluación completa de la lactancia, a la luz de los conocimientos actuales.

Evaluación de la lactancia

Existen instrumentos para la evaluación de la lactancia. UNICEF propone los *Breastfeeding Assessment Tools*¹³ para aplicar a los 5 días de vida del recién nacido, en la etapa de transición.

Considera aspectos del bebé (actitud, peso, diuresis, deposiciones), cambios mamarios, uso de accesorios (chupete, pezonera, fórmula). Otro instrumento es para el primer mes de vida, donde se espera que la lactancia ya haya llegado a su fase madura.

Sin embargo, el periodo más crítico de este proceso transcurre en los primeros días de vida. El parto natural, el contacto piel a piel y la puesta precoz al pecho en sala de partos, favorecen el progreso de la lactancia. En la internación conjunta el primer día suele ser de recuperación; el segundo día, comienza la interacción más frecuente entre la madre y el niño que por un lado estimula y por otro refleja la marcha del proceso. El inicio de la activación secretora entre el día 2 y el 3, es un momento de especial atención. El descenso de peso, el tipo de deposiciones, la actitud del recién nacido, los cambios mamarios, son signos claros que, sumados a los antecedentes hereditarios y personales de la madre en relación con la lactancia, dan una idea sobre la situación.

En esta etapa, todavía las uniones entre las células del epitelio mamario son laxas, como lo fueron durante el embarazo. La secreción de lactosa no solo se vuelca en los conductos mamarios sino que puede difundir hacia el tejido perimamario y provocar edema por efecto osmótico. La permeabilidad intercelular permite el pasaje de sodio hacia la glándula mamaria y mantiene alta su concentración en la leche de transición. Un indicador de esta etapa es la concentración de sodio en la secreción láctea, conocimientos publicados por Morton en 1994.¹⁴ La clínica muestra una puérpera con mamas tensas, dolorosas; el lactante tiene dificultades para prenderse al pecho, se irrita o directamente lo rechaza, no presenta más deposiciones luego de la evacuación del meconio, elimina uratos con la orina y a veces desciende de peso más allá de lo esperable.

El fundamento fisiológico de este proceso es hormonal y/o genético. Las hormonas de la lactancia están afectadas en situaciones de estrés. En la hipófisis la secreción de hormonas activadoras de las suprarrenales posterga el proceso de la lactancia. Desde el punto de vista genético, el cierre de las uniones intercelulares mamarias también depende del normal funcionamiento de los canales de zinc. Las mutaciones del gen *SLC30A2* que codifica el transportador de zinc 2 (ZnT2), se asocian con disminución de las uniones firmes y persistencia

de la permeabilidad intercelular.¹⁵

A la luz de los conocimientos actuales, la incorporación de datos simples como el dosaje de sodio permitiría tener una idea más clara de la etapa del proceso en que se encuentra cada mujer. La persistencia de alto contenido de sodio se relaciona en la clínica con la deshidratación hipertónica, potencialmente grave para el lactante. En casos de descenso preocupante de peso, se debe evaluar al recién nacido con un ionograma para decidir la conducta adecuada.

En *Clinics in Perinatology*, de junio de 1999, Neville publicó la fisiología de lactancia. Allí explica cómo la variación en la firmeza de las uniones intercelulares se correlaciona con la concentración de sodio en la leche materna.¹⁶ Todavía en la actualidad, se afirma que “la etiología del alto nivel de sodio en la leche materna no está claramente establecida en la literatura”.¹⁷

Frenotomía

La frenotomía estaría indicada cuando la restricción de la función lingual (puntaje de Bristol ≤ 6) provoca dificultades con la lactancia que no se han podido resolver luego de una evaluación exhaustiva de todos los factores involucrados y del asesoramiento para corregir otras causas encontradas.

Un estudio recientemente publicado muestra el protocolo del Departamento de Otorrinolaringología, del Children's Health Ireland at Temple Street, un hospital universitario de Dublin, Irlanda. Los lactantes derivados por presentar frenillo corto y dificultades con la lactancia son evaluados por un otorrinolaringólogo y una enfermera clínica. Todos los miembros del equipo han completado la certificación profesional en lactancia materna. Pueden ofrecer alternativas diferentes a la frenotomía si encuentran otras causas de lactancia dificultosa. Las planillas incluyen datos sobre la alimentación del lactante y las características anatómicas y funcionales del frenillo. Completada la evaluación, se ofrece a la madre la opción más adecuada. En el caso que sea la frenotomía, se firma el consentimiento informado (motivos del procedimiento, posibles beneficios y riesgos, y otras opciones terapéuticas no quirúrgicas). Se realiza el procedimiento con administración de sucrosa oral. Luego la madre amamanta a su hijo bajo la supervisión de la enfermera especialista. El primer mes de vida se considera el momento ideal. No se recomienda el uso de anestésicos tópicos. Se administra

sucrosa oral para disminuir la percepción del dolor.¹⁸ No hay evidencia sobre la superioridad de una técnica u otra ni en favor del masaje o estiramiento postquirúrgico.⁹

Un estudio de Nueva Zelanda mostró como complicaciones de la frenotomía, problemas en la alimentación, respiratorios, dolor, sangrado, pérdida de peso y retraso en el diagnóstico de otras condiciones médicas subyacentes por la prioridad dada al tratamiento de la anquiloglosia.¹³ Pueden dañarse estructuras vasculares o nerviosas. El nervio lingual se encuentra debajo de la fascia en la superficie ventral de la lengua con ramificaciones hacia el frenillo lingual.^{19,20}

CONCLUSIÓN

La lactancia materna es un proceso multifactorial. Cuando se presentan dificultades, se requiere una evaluación completa, técnica y fisiológica, de los componentes involucrados en el binomio. En los casos en que la presencia de un frenillo corto sea el único hallazgo positivo, se debe intentar primero un tratamiento no quirúrgico. La frenotomía no siempre soluciona las dificultades de la lactancia. Como todo procedimiento, puede tener complicaciones. El trabajo en equipo interdisciplinario disminuye la frecuencia de las frenotomías innecesarias. Futuras investigaciones de alta calidad permitirán aclarar las controversias sobre la definición, importancia, diagnóstico y tratamiento adecuado de la anquiloglosia. ■

REFERENCIAS

1. Thomas K, Kliff S, Silver-Greenberg J. Inside the Booming Business of Cutting Babies' Tongues. *The New York Times*. 2023 Dec. 21, Sect. A: 1. [Consulta: 22 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2023/12/18/health/tongue-tie-release-breastfeeding.html>
2. Eidelman AI. Breastfeeding and Tongue Tie: Business or Medical Model. *Breastfeed Med*. 2024;19(1):1-2.
3. Scultetus J. *Wund-Arzneymisches Zeug-Hauss*. Frankfurt: Gerlins; 1679.
4. Horton CE, Crawford HH, Adamson JE, Ashbell TS. Tongue-Tie. *Cleft Palate J*. 1969;6:8-23.
5. American Academy of Pediatric Dentistry. Policy on management of the frenulum in pediatric patients. In: *The Reference Manual of Pediatric Dentistry*. Chicago, Ill.: American Academy of Pediatric Dentistry; 2023:71-6.
6. Costa-Romero M, Espínola-Docio B, Paricio-Talayero JM, Díaz-Gómez NM. Anquiloglosia en el lactante amamantado. Puesta al día. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(6):e600-9.
7. Chetwynd E, Demirci J. The Gap Between Breastfeeding Research and the Clinical Needs of Lactation Support Providers. *J Hum Lact*. 2024;40(2):195-6.
8. Ingram J, Copeland M, Johnson D, Emond A. The development and evaluation of a picture tongue assessment tool for tongue-tie in breastfed babies (TABBY). *Int Breastfeed J*. 2019;14:31.
9. Messner AH, Walsh J, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Ishman SL, Baldassari C, et al. Clinical Consensus Statement: Ankyloglossia in Children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;162(5):597-611.
10. Feldens CA, Heck ABS, Rodrigues PH, Coelho EMRB, Vítolo MR, Kramer P F. Ankyloglossia and Breastfeeding Duration: A Multicenter Birth Cohort Study. *Breastfeed Med*. 2024;19(1):17-25.
11. Jenik AG, Vain NE, Gorestein AN, Jacobi NE; Pacifier and Breastfeeding Trial Group. Does the recommendation to use a pacifier influence the prevalence of breastfeeding? *J Pediatr*. 2009;155(3):350-4.e1.
12. Moon RY, Carlin RF, Hand I; AAP Task Force on Sudden Infant Death Syndrome; AAP Committee on Fetus and Newborn. Sleep-Related Infant Deaths: Updated 2022 Recommendations for Reducing Infant Deaths in the Sleep Environment. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022057990.
13. UNICEF United Kingdom. Breastfeeding Assessment Tools. [Consulta: 20 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.unicef.org.uk/babyfriendly/baby-friendly-resources/implementing-standards-resources/breastfeeding-assessment-tools/>
14. Morton JA. The clinical usefulness of breast milk sodium in the assessment of lactogenesis. *Pediatrics*. 1994;93(5):802-6.
15. Lee S, Zhou Y, Gill DL, Kelleher SL. A genetic variant in SLC30A2 causes breast dysfunction during lactation by inducing ER stress, oxidative stress and epithelial barrier defects. *Sci Rep*. 2018;8(1):3542.
16. Neville MC. Physiology of Lactation. *Clin Perinatol*. 1999;26(2):251-79.
17. El Masri M, Samotiy-Hanna L, Ghabril R, Nassif Y, Al Hamod D. Too Much Salt to My Taste: An Entity to Think about in Neonatal Hypernatremia: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Pediatr*. 2024;2024:8838362.
18. Jones H, Walsh M, O'Leary M, Heffernan C. The development of a specialist tongue tie assessment clinic for neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2024;176:111843.
19. Hale M, Mills N, Edmonds L, Dawes P, Dickson N, Barker D, et al. Complications following frenotomy for ankyloglossia: a 24-month prospective New Zealand Paediatric Surveillance Unit study. *J. Paediatr Child Health*. 2020;56(4):557-62.
20. O'Connor ME, Gilliland AM, LeFort Y. Complications and misdiagnoses associated with infant frenotomy: results of a healthcare professional survey. *Int Breastfeed J*. 2022;17(1):39.

The lingual frenulum, ankyloglossia, and breastfeeding

Norma E. Rossato¹ 

ABSTRACT

Between 1997 and 2012, the diagnoses of ankyloglossia and the indication for frenotomy increased by >800%. About 38% of diagnosed cases are surgically treated.

Breastfeeding promotion includes evaluating maternal hereditary and personal history of breastfeeding, breast structure, endocrinological physiology, emotional well-being of the mother, breastfeeding technique, quality and quantity of milk, and the newborn's ability to latch on and suckle.

Frenotomy would be indicated when restriction of tongue function causes difficulties that have not resolved after thorough evaluation and counseling to correct other causes.

Frenotomy can have complications: feeding and respiratory difficulties, pain, weight loss, vascular or nerve damage, and delayed diagnosis of other underlying pathologies. It does not always solve breastfeeding difficulties. Interdisciplinary teamwork reduces the frequency of unnecessary frenotomies.

Keywords: *ankyloglossia; lingual frenulum; breastfeeding; oral frenectomy.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10507.eng>

To cite: Rossato NE. The lingual frenulum, ankyloglossia, and breastfeeding. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(1):e202410507.

¹ *Department of Pediatrics and Neonatology, Sanatorio de la Trinidad Palermo, City of Buenos Aires, Argentina.*

Correspondence to Norma E. Rossato: nerossato@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-23-2024

Accepted: 7-23-2024



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 December 2023, *The New York Times* published a front-page article, "Inside the Booming Business of Cutting Babies' Tongues", which mentions that dentists and lactation consultants nationwide promote frenotomy for newborns of mothers who have difficulty breastfeeding.¹

Coinciding with this publication, in January 2024, *Breastfeeding Medicine* published a study on the prevalence of short frenulum and its association with breastfeeding duration. In the editorial accompanying this issue, Eidelman discusses the possible factors that led to the worldwide boom in this procedure, unaccompanied by evidence-based scientific knowledge.²

Brief history

The lingual frenulum has appeared in medical texts since the beginning of our era. A surgical text by Johannes Scultetus (1595-1645), a surgeon from Ulm, Germany, shows, among the illustrations of surgical procedures, the image of a child undergoing a frenotomy with scissors.³ During the 18th century, midwives had a sharp fingernail to free the tongue in all newborns. The consequences of these procedures could be severe in some cases: infections, lingual artery injury, hemorrhages, asphyxia, and scars.⁴

Ankyloglossia

The lingual frenulum is a fold that joins the tongue to the floor of the mouth. Its histologic structure is like a diaphragm. The mucosa covers a fascia of variable thickness and histological composition. Partial ankyloglossia (short frenulum) is the anatomical variation that can limit tongue function, and total ankyloglossia is the apparent fusion of the tongue with the floor of the mouth.⁵

Despite the time, controversies continue about its diagnosis, clinical significance, and treatment.⁶ The prevalence of short frenulum ranges from 2 to 10% of newborns. Diagnosis and surgical treatment have increased in recent decades due to several factors (different diagnostic criteria, particular emphasis on the benefits of breastfeeding, more significant concern about the relationship between ankyloglossia and breastfeeding impairment, greater involvement of lactation consultants in diagnosis, increased media coverage, increase in the number of professionals, particularly dentists, who treat ankyloglossia).^{2,7} Between 1997 and 2012 was

reported an increase of more than 800% in the diagnosis of ankyloglossia and the indication for frenotomy. About 38% of the diagnosed cases receive surgical treatment.⁵

Like so many entities, ankyloglossia has nuances. Among the scales for evaluating the degree of compromise of tongue function, one of the most widely used is the Bristol Tongue Assessment Tool (BTAT) or its similar Tongue-tie and Breastfed Babies (TABBY).⁸ This instrument assesses the contour (heart-shaped, slightly ribbed or rounded), the place of attachment of the frenulum (anterior, middle, posterior), the ability of the tongue to lift (little, moderate, high), and the possibility of protrusion (does not pass the gums, reaches the labial border, comes out of the mouth). Each item has a score (0 for the most limited and 2 for the greatest mobility).

A score of 8 implies normal tongue function. When the score is 6 or 7, breastfeeding counseling should be provided, and the results monitored. In cases with a score of 5 or less, there may be a functional alteration of the tongue, with or without effects on lactation.

Studies are needed to evaluate not only the anatomy of the frenulum but also its functionality and the adequacy of the infant's sucking. For sucking, the elevation of the tongue is more important than its protrusion ability.⁵

In 2020, the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery published a consensus on the subject, where 86 topics were addressed. In 41 (48 %), there was consensus (*Table 1*); in 45 (52 %), there was not.⁹

Short frenulum and lactation

In the newborn, breastfeeding promotion includes assessing all the components necessary for successful breastfeeding. These include maternal hereditary and personal history of breastfeeding, breast structure, endocrinological physiology, emotional status, breastfeeding technique, milk quality and quantity, the newborn's ability to latch on and suckle (prematurity, airway obstruction, neuromuscular or cardiac disease, craniofacial anomalies).

When difficulties with breastfeeding occur, all these aspects should be evaluated to provide appropriate counseling and improve the evolution. During the puerperium, women are considered a vulnerable population. The family-centered model of care should be present in all therapeutic recommendations and decisions.

A prospective, multicenter, observational study

TABLE 1. Consensus aspects. American Academy of Otolaryngology-Head Surgery

- Ankyloglossia is a condition where the restrictive lingual frenulum limits tongue mobility.
- In some communities, there is an overdiagnosis of ankyloglossia.
- In some communities, unnecessary surgeries are performed.
- Ankyloglossia does not cause sleep apnea.
- Difficulties with breastfeeding are common in the neonatal period, and anterior ankyloglossia may contribute to these difficulties.
- Nipple pain and inadequate sucking may be caused by ankyloglossia but may also have other causes.
- Cases of ankyloglossia should be evaluated with a detailed history of breastfeeding and newborn examination.
- The mother-child pair is a vulnerable population requiring counseling, education, and participation in decision-making.
- Before performing a frenotomy, infants should be evaluated by a lactation expert. Other causes of breastfeeding difficulties should be evaluated: nasal or airway obstruction, reflux, and craniofacial anomalies.
- Frenotomy is contraindicated in cases of retrognathia, micrognathia, neuromuscular disorders, hypotonia, and coagulopathy.
- Complications include bleeding, airway obstruction, injury to salivary structures, oral aversion, and scars.
- Informed consent should include the mention of failure to achieve improvement in lactation.
- Breastfeeding difficulties and maternal pain in the presence of ankyloglossia may resolve without surgical treatment.
- Frenotomy is unnecessary if the child has little or no tongue mobility restriction.

Source: Adapted from Messner AH, Walsh J, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Ishman SL, Baldassari C, et al. Clinical Consensus Statement: Ankyloglossia in Children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;162(5):597-611.

in Brazil, in 3 state capital cities, determined the prevalence of ankyloglossia and the association with duration of breastfeeding. They evaluated 293 children at birth and at 6 and 12 months of age. In the last opportunity, with dental examination for the classification of the frenulum with the Bristol Tongue Assessment Tool. The prevalence of confirmed ankyloglossia was 1%, and probable ankyloglossia was 4.8%, with no statistically significant differences in the prevalence of exclusive breastfeeding at the age of 1, 4, and 6 months in children with definite or probable ankyloglossia.¹⁰ The risk of cessation of exclusive breastfeeding was associated with pacifier use, maternal age <24 years, and low birth weight. Mothers reported rejection of the baby, the need to go back to work, low milk supply, or pain as causes of exclusive breastfeeding cessation.

Regarding the pacifier, a randomized multicenter study showed that its use in mothers motivated to breastfeed, with satisfactory lactation at 15 days, does not modify the duration of exclusive or partial breastfeeding. Follow-up was extended until 12 months of age or until breastfeeding cessation. Increased pacifier use in cases of breastfeeding difficulties may reflect these difficulties.¹¹

Pacifier use decreases the risk of unexpected infant death.¹² It is essential not to consider it as harmful when the priorities of the pairing are respected: attachment bonding and promotion of breastfeeding during the first weeks, and the use of a pacifier as one of the recommendations for safe sleep, once these objectives have been achieved.

The other aspects involved in breastfeeding cessation, rather than causes, are sentinel events. All suggest the need for a comprehensive breastfeeding assessment considering current knowledge.

Breastfeeding evaluation

There are instruments for breastfeeding assessment. UNICEF proposes that the *Breastfeeding Assessment Tools*¹³ should be applied during the secretory activation stage, at five days of the newborn's life. It considers aspects of the baby (attitude, weight, diuresis, bowel movements), breast changes, and use of accessories (pacifier, nipple shield, formula). Another instrument is for the first month of life when breastfeeding is expected to have reached its mature phase.

However, the most critical period of this process occurs in the first days of life.

Vaginal delivery, skin-to-skin contact, and early breastfeeding in the delivery room favor breastfeeding progress. The first day of rooming-in is usually for recovery and rest. On the second day, the interaction between the mother and her newborn becomes very frequent, which, on the one hand, stimulates and, on the other, reflects the progress of the process. The beginning of the secretory activation between days 2 and 3, is a moment of special attention. The weight loss, the stools characteristics, the attitude of the newborn, and the mammary changes are clear signs that, added to the hereditary and personal history of the mother about breastfeeding, give an idea about the situation.

At this stage, the junctions between the mammary epithelium cells are still lax, as they were during pregnancy. Lactose secretion is not only discharged into the mammary ducts but can diffuse into the perimammary tissue and cause edema due to the osmotic effect. The paracellular permeability allows the passage of sodium into the mammary gland and keeps its concentration high in the transitional milk. An indicator of this stage is the concentration of sodium in milk secretion, knowledge published by Morton in 1994.¹⁴

The clinical picture shows a mother with tense, painful breasts; the infant has difficulty latching on to the breast, becomes irritated or directly refuses it, has no more bowel movements after meconium evacuation, eliminates urates with urine and sometimes the weight loss is beyond what is to be expected.

The physiological basis for this process is hormonal and genetic. Lactation hormones are affected in stressful situations. In the pituitary gland, the secretion of adrenal-activating hormones postpones lactation. From the genetic point of view, the closure of mammary intercellular junctions also depends on the normal functioning of zinc channels. Mutations in the *SLC30A2* gene, which encodes zinc transporter 2 (ZnT2), are associated with decreased tight junctions and persistence of intercellular permeability.¹⁵

Considering current knowledge, incorporating simple data such as sodium dosage in breast milk would give a clearer idea of each woman's stage of the process. Persistent high sodium content may be clinically related to neonatal hypertonic dehydration, which is potentially severe for the infant. In cases of problematic weight loss, the newborn should be evaluated with an ionogram to decide the appropriate management.

In *Clinics in Perinatology*, June 1999, Neville published an article about lactation physiology. She explains how impaired paracellular barrier function correlates with sodium concentration in breast milk.¹⁶

Still, at present, it is stated that "the etiology of high sodium in breast milk is not established in the literature".¹⁷

Frenotomy

Frenotomy would be indicated when restricted tongue function (Bristol score ≤ 6) causes difficulties with breastfeeding that could not be resolved after a thorough evaluation of all factors involved and counseling to correct other causes.

A recently published study shows the protocol of the Department of Otorhinolaryngology, Children's Health Ireland, at Temple Street, a teaching hospital in Dublin (Ireland). An otorhinolaryngologist and a clinical nurse evaluate infants referred for short frenulum and breastfeeding difficulties. All team members have completed professional certification in breastfeeding. They can offer alternatives to frenotomy if they find other causes of difficult breastfeeding. The forms include data on infant feeding and the anatomical and functional characteristics of the frenulum. Once the evaluation is completed, the mother is offered the most appropriate option. In the case of frenotomy, the informed consent form is signed (reasons for the procedure, possible benefits and risks, and other nonsurgical therapeutic options). The procedure is performed with oral sucrose administration. The mother then breastfeeds her child under the supervision of the specialist nurse. The first month of life is considered the ideal moment. The use of topical anesthetics is not recommended.

Oral sucrose is used to decrease the perception of pain.¹⁸ There is no evidence of the superiority of either technique or in favor of post-surgical massage or stretching.⁹

A study carried out in New Zealand showed complications of frenotomy to include feeding and respiratory difficulties, pain, bleeding, weight loss, and delayed diagnosis of other underlying medical conditions because of the priority given to treating ankyloglossia.¹³

Vascular or nerve structures may be damaged. The lingual nerve lies beneath the fascia on the ventral surface of the tongue with branches to the frenulum lingualis.^{19,20}

CONCLUSION

Breastfeeding is a multifactorial process. When difficulties arise, a thorough technical and physiological evaluation of the components involved in the dyad is required. In cases where a short frenulum is the only positive finding, nonsurgical treatment should be attempted first. Frenotomy does not always solve the difficulties of breastfeeding. Like any procedure, it can have complications. Interdisciplinary teamwork decreases the frequency of unnecessary frenotomies. Future high-quality research will clarify controversies about the definition, significance, diagnosis, and appropriate treatment of ankyloglossia. ■

REFERENCES

1. Thomas K, Kliff S, Silver-Greenberg J. Inside the Booming Business of Cutting Babies' Tongues. *The New York Times*. 2023 Dec. 21, Sect. A: 1. [Accessed on: June 22, 2024]. Available at: <https://www.nytimes.com/2023/12/18/health/tongue-tie-release-breastfeeding.html>.
2. Eidelman AI. Breastfeeding and Tongue Tie: Business or Medical Model. *Breastfeed Med*. 2024;19(1):1-2.
3. Scultetus J. Wund-Ärztliches Zeug-Hauss. Frankfurt: Gerlins;1679.
4. Horton CE, Crawford HH, Adamson JE, Ashbell TS. Tongue-Tie. *Cleft Palate J*. 1969;6:8-23.
5. American Academy of Pediatric Dentistry. Policy on management of the frenulum in pediatric patients. In: *The Reference Manual of Pediatric Dentistry*. Chicago, Ill.: American Academy of Pediatric Dentistry; 2023:71-6.
6. Costa-Romero M, Espinola-Docio B, Paricio-Talayero JM, Díaz-Gómez NM. Ankyloglossia in the breastfed infant. An update. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(6):e600-9.
7. Chetwynd E, Demirci J. The Gap Between Breastfeeding Research and the Clinical Needs of Lactation Support Providers. *J Hum Lact*. 2024;40(2):195-6.
8. Ingram J, Copeland M, Johnson D, Emond A. The development and evaluation of a picture tongue assessment tool for tongue-tie in breastfed infants (TABBY). *Int Breastfeed J*. 2019;14:31.
9. Messner AH, Walsh J, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Ishman SL, Baldassari C, et al. Clinical Consensus Statement: Ankyloglossia in Children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;162(5):597-611.
10. Feldens CA, Heck ABS, Rodrigues PH, Coelho EMRB, Vítolo MR, Kramer P F. Ankyloglossia and Breastfeeding Duration: A Multicenter Birth Cohort Study. *Breastfeed Med*. 2024;19(1):17-25.
11. Jenik AG, Vain NE, Gorenstein AN, Jacobi NE. Pacifier and Breastfeeding Trial Group. Does the recommendation to use a pacifier influence the prevalence of breastfeeding? *J Pediatr*. 2009;155(3):350-4.e1.
12. Moon RY, Carlin RF, Hand I; AAP Task Force on Sudden Infant Death Syndrome; AAP Committee on Fetus and Newborn. Sleep-Related Infant Deaths: Updated 2022. Recommendations for Reducing Infant Deaths in the Sleep Environment. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022057990.
13. UNICEF United Kingdom. Breastfeeding Assessment Tools. [Accessed on: 20 June 2024]. Available at: <https://www.unicef.org.uk/babyfriendly/baby-friendly-resources/implementing-standards-resources/breastfeeding-assessment-tools/>
14. Morton JA. The clinical usefulness of breast milk sodium in the assessment of lactogenesis. *Pediatrics*. 1994;93(5):802-6.
15. Lee S, Zhou Y, Gill DL, Kelleher SL. A genetic variant in *SLC30A2* causes breast dysfunction during lactation by inducing ER stress, oxidative stress and epithelial barrier defects. *Sci Rep*. 2018;8(1):3542.
16. Neville MC. Physiology of Lactation. *Clin Perinatol*. 1999;26(2):251-79.
17. ElMasri M, Samotiy-Hanna L, Ghabril R, Nassif Y, AlHamod D. Too Much Salt to My Taste: An Entity to Think about in Neonatal Hypernatremia: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Pediatr*. 2024;2024:8838362.
18. Jones H, Walsh M, O'Leary M, Heffernan C. The development of a specialist tongue tie assessment clinic for neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2024;176:111843.
19. Hale M, Mills N, Edmonds L, Dawes P, Dickson N, Barker D, et al. Complications following frenotomy for ankyloglossia: a 24-month prospective New Zealand Paediatric Surveillance Unit study. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(4):557-62.
20. O'Connor ME, Gilliland AM, LeFort Y. Complications and misdiagnoses associated with infant frenotomy: results of a healthcare professional survey. *Int Breastfeed J*. 2022;17(1):39.

JAMA PEDIATR. 2023;177(10):1039-1046.

Tiempo de exposición a pantallas a la edad de 1 año y retraso en el desarrollo de la comunicación y resolución de problemas a los 2 y 4 años

Screen time at age 1 year and communication and problem-solving developmental delay at 2 and 4 years

Takahashi I, Obara T, Ishikuro M, Murakami K, Ueno F, Noda A, et al.

RESUMEN

Importancia: Aún se desconoce si algunos dominios del desarrollo infantil están asociados específicamente con el tiempo frente a la pantalla y si la asociación continúa con la edad.

Objetivo: Examinar la asociación entre la exposición al tiempo frente a una pantalla en niños de 1 año, y 5 dominios de retraso en el desarrollo (comunicación, motricidad gruesa, motricidad fina, resolución de problemas y habilidades personales y sociales) a los 2 y 4 años de edad.

Diseño, participantes y entorno: Este estudio de cohorte se llevó a cabo en el marco del Estudio de Cohorte de Nacimiento y Tres Generaciones del Tohoku Medical Megabank. Se reclutaron para el estudio mujeres embarazadas en 50 clínicas y hospitales obstétricos de las prefecturas de Miyagi e Iwate en Japón entre julio de 2013 y marzo de 2017. La información se recopiló de forma prospectiva y se incluyeron en el análisis 7097 pares de madre-hijo. El análisis de datos se realizó el 20 de marzo de 2023.

Exposición: Se identificaron cuatro categorías de exposición al tiempo de pantalla para niños de 1 año (<1, 1 a <2, 2 a <4 o ≥4 h/d).

Principales resultados y medidas: Los retrasos en el desarrollo en los 5 dominios para niños de 2 y 4 años se evaluaron utilizando la versión japonesa de los Cuestionarios de Edades y Etapas, Tercera Edición. Cada dominio osciló entre 0 y 60 puntos. El retraso en el desarrollo se definió si la puntuación total para cada dominio era inferior a 2 DE de su puntuación media.

Resultados: De los 7097 niños incluidos en este estudio, 3674 eran niños (51,8 %) y 3423 eran niñas (48,2 %). Con respecto al tiempo de exposición frente a la pantalla por día, 3440 niños (48,5 %) tuvieron menos de 1 hora, 2095 (29,5 %) tuvieron de 1 a menos de 2 horas, 1272 (17,9 %) tuvieron de 2 a menos de 4 horas y 290 (4,1 %) tuvieron 4 o más horas. El tiempo

de pantalla de los niños se asoció con un mayor riesgo de retraso en el desarrollo a los 2 años de edad en los dominios de la comunicación (*odds ratio* [OR], 1,61; IC95% [1,23-2,10] durante 1 a <2 h/d; 2,04 [1,52-2,74] durante 2 a <4 h/d; 4,78 [3,24-7,06] durante ≥4 vs. <1 h/d), motricidad fina (1,74 [1,09-2,79] durante ≥4 vs. <1 h/d), resolución de problemas (1,40 [1,02-1,92] durante 2 a <4 h/d; 2,67 [1,72-4,14] durante ≥4 vs. <1 h/d), y habilidades personales y sociales (2,10 [1,39-3,18] durante ≥4 vs. <1 h/d). Con respecto al riesgo de retraso en el desarrollo a los 4 años, se identificaron asociaciones en los dominios de la comunicación (OR, 1,64 [IC95%, 1,20-2,25] durante 2 a <4 h/d; 2,68 [1,68-4,27] para ≥4 vs. <1 h/d) y resolución de problemas (1,91 [1,17-3,14] para ≥4 vs. <1 h/d).

Conclusiones y relevancia: En este estudio, un mayor tiempo frente a la pantalla en niños de 1 año se asoció con retrasos en el desarrollo de la comunicación y la resolución de problemas a las edades de 2 y 4 años. Estos hallazgos sugieren que los dominios del retraso en el desarrollo deben considerarse por separado en futuros debates sobre el tiempo frente a la pantalla y el desarrollo infantil.

COMENTARIO

El artículo "Pantallas y retrasos madurativos" investiga la relación entre el uso de pantallas y los retrasos en el desarrollo infantil, basándose en una cohorte de 7097 niños. El estudio revela un vínculo significativo entre el tiempo de pantalla a la edad de un año y los retrasos en habilidades de comunicación y resolución de problemas a los dos y cuatro años. Los niños expuestos a más de cuatro horas de pantalla diaria al año de edad tienen un mayor riesgo de retraso en estas áreas. Este hallazgo coincide con estudios previos que asocian el uso excesivo de pantallas con una disminución en las habilidades lingüísticas, aunque el contenido educativo puede tener efectos positivos.¹⁻³

Como ya se sabe, el análisis sugiere que el tiempo de pantalla afecta de manera diferente diversas áreas del desarrollo. Mientras que se observan asociaciones consistentes en comunicación y resolución de problemas, no se encuentra una relación significativa con el desarrollo motor grueso a las edades de dos y cuatro años. Esto subraya la importancia de considerar las diferentes áreas del desarrollo infantil de manera independiente respecto al

tiempo de exposición a las pantallas.

El estudio también reconoce la dificultad de limitar el tiempo de pantalla en la era digital actual, donde los dispositivos electrónicos son omnipresentes. La Sociedad Argentina de Pediatría desaconseja la exposición a pantallas en niños menores de dos años debido a la inmadurez del sistema nervioso central y el aparato psíquico, recomendando un máximo de entre media y una hora de pantallas de entretenimiento por día para niños de dos a cinco años, siempre bajo supervisión adulta.⁴

El artículo destaca la necesidad de más estudios longitudinales para comprender mejor la relación entre el tiempo de pantalla y el desarrollo infantil a lo largo del tiempo. En conclusión, el uso excesivo de pantallas en edades tempranas no es saludable para los niños, ya que puede afectar negativamente su desarrollo cognitivo, lingüístico y socioemocional, llevando a problemas de comportamiento y bajo rendimiento escolar. Los hallazgos sugieren que es crucial considerar las áreas específicas de retraso por separado en futuras investigaciones. ■

Ariel Melamud 
Médico Pediatra

REFERENCIAS

1. Sugiyama M, Tsuchiya KJ, Okubo Y, Rahman MS, Uchiyama S, Harada T, et al. Outdoor play as a mitigating factor in the association between higher screen time for young children and neurodevelopmental outcomes. *JAMA Pediatr.* 2023;177(3):303-310.
2. Madigan S, McArthur BA, Anhorn C, Eirich R, Christakis DA. Associations between screen use and child language skills: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020;174(7):665-675.
3. Zhao J, Yu Z, Sun X, Wu S, Zhang J, Zhang D, et al. Association between screen time trajectory and early childhood development in children in China. *JAMA Pediatr.* 2022;176(8):768-775.
4. Sociedad Argentina de Pediatría. Guía de uso de pantallas para las familias. 2020. [Consulta: 2 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/comunidad-novedad.php?codigo=302>

PEDIATRICS Volume 153, number 6, June 2024 doi.org/10.1542/peds.2024-066843

Alimentación infantil para personas que viven con VIH o están en riesgo de contraerlo en los Estados Unidos: informe clínico

Infant feeding for persons living with and at risk for HIV in the United States: Clinical report

Lisa Abuogi, Lawrence Noble, Christiana Smith
Committee on Pediatric and Adolescent HIV,
Section on Breastfeeding

RESUMEN

Es probable que los pediatras y los profesionales de la salud que atienden a bebés nacidos de personas que viven con, y que están en riesgo de contraer la infección por VIH, participen en la orientación sobre las prácticas recomendadas de alimentación infantil. Los miembros del equipo de atención deben ser conscientes del riesgo de transmisión del VIH a través de la lactancia materna y de las recomendaciones para la alimentación de los bebés con exposición perinatal al VIH en los Estados Unidos. Se estima que el riesgo de transmisión del VIH a través de la lactancia materna de un padre con VIH que está recibiendo tratamiento antirretroviral (TAR) y tiene supresión viral es inferior al 1 %. La Academia Americana de Pediatría recomienda que, para las personas con VIH en los Estados Unidos, evitar la lactancia materna es la única opción de alimentación infantil con un riesgo de transmisión del VIH del 0 %. Sin embargo, las personas con VIH pueden expresar el deseo de amamantar, y los pediatras deben estar preparados para ofrecer un enfoque de reducción de daños centrado en la familia y sin prejuicios, para apoyar a las personas con VIH que reciben TAR con supresión viral sostenida por debajo de 50 copias por ml que desean amamantar. Los profesionales de la salud pediátrica que asesoran a las personas con VIH que no reciben TAR o que reciben TAR pero no tienen supresión viral deberían recomendar no amamantar. Los profesionales de la salud pediátrica deben recomendar la prueba del VIH a todas las personas embarazadas y la profilaxis previa a la exposición al VIH a las personas embarazadas o en período de lactancia que dan negativo en la prueba del VIH pero que tienen un alto riesgo de contraer el VIH.

COMENTARIO

La transmisión vertical del VIH durante el embarazo, el parto y la lactancia ha sido en las últimas décadas un evento de ocupación permanente tanto para la generación de evidencia científica como para el diseño de guías

y programas alrededor del mundo.

En este marco, la lactancia en contexto de infección por VIH ha sido largamente estudiada en países de ingresos bajos donde el acceso a agua segura y fórmulas lácteas de inicio no podían garantizarse. En esos escenarios ya desde 2010, las directrices de la OMS sobre el VIH y la alimentación infantil recomendaron por primera vez el uso de TAR como prevención de la transmisión posnatal del VIH a través de la lactancia materna. Ese fue el primer paso que planteó la transición desde un enfoque de asesoramiento individualizado hacia un enfoque de salud pública, donde se orientó a los servicios de salud a promover y apoyar sistemáticamente las prácticas de alimentación infantil entre las madres que viven con el VIH.

En 2016 esas recomendaciones fueron revisadas, agregándose como interrogantes, cuál era la duración óptima de la lactancia en un contexto de infección por VIH y el modo más adecuado en términos de lactancia exclusiva o mixta. La revisión generó una nueva recomendación de la OMS que rige hasta la actualidad y dice: “la mayoría de las madres en la mayor parte de los países, cuando la madre VIH-positiva recibe terapia antirretroviral y su carga viral es indetectable, el bebé sea alimentado los primeros seis meses con leche materna exclusiva, sin recibir ningún otro líquido, y continuar la lactancia complementada con otros alimentos hasta dos años o más. Esto mejorará la supervivencia infantil sin VIH, recordando la importancia del monitoreo constante y evaluación de rutina”. En el mismo documento, La OMS alienta a las autoridades sanitarias nacionales a que identifiquen cuál es la forma más adecuada de alimentar a los lactantes (lactancia materna con TAR o lactancia artificial) en sus comunidades. Y aclara que, una vez seleccionada la modalidad esta debe ser la única que se fomente como norma asistencial.

En los últimos años, la generación de evidencia proveniente de los países que adoptaron la lactancia materna en contexto de acceso garantizado al uso de antirretrovirales, ha descrito nuevas estimaciones de riesgo de transmisión por lactancia materna en mujeres con supresión viral sostenida. Esto ha generado un cambio también en el escenario de los países donde la sustitución de la lactancia materna es aceptable, factible, asequible, sostenible y segura (AFASS). Allí resulta necesario analizar

las ventajas de la lactancia para la salud materna y neonatal y la demanda de las mujeres viviendo con VIH, de amamantar por razones vinculares o culturales, versus los nuevos datos sobre riesgo de transmisión del VIH por lactancia.

En el trabajo aquí comentado, la Academia Americana de Pediatría (AAP) realiza una extensa y completa revisión de dicha evidencia disponible y destaca los siguientes conceptos:

Estudios tanto en países de ingresos altos como bajos han demostrado que el TAR utilizado por personas con VIH que amamantan, reduce significativamente el riesgo de transmisión posnatal. En personas que tienen supresión viral sostenida, el riesgo de transmisión es menor al 1 %.

La transmisión por lactancia materna se ha documentado a pesar de la supresión viral sostenida. Además del ARN del VIH libre de células, la leche humana contiene células inmunes que pueden albergar provirus del ADN del VIH que podrían ser capaces de infectar al lactante.

En los Estados Unidos se ha reportado que las personas con VIH que desean amamantar y no cuentan con el apoyo de sus equipos médicos pueden realizarlo sin comunicárselo a sus proveedores de salud. Esta práctica puede resultar en la incapacidad del equipo médico para ofrecer apoyo y seguimiento para reducir el riesgo de la lactancia materna y favorecer la desvinculación del sistema de cuidados.

Se ha descrito diversos enfoques de asesoramiento, monitoreo y profilaxis antirretroviral a personas con VIH en entornos de altos ingresos que eligen amamantar. Aunque ahora hay apoyo de varios órganos de formulación de políticas de salud (Gran Bretaña, Suiza, Estados Unidos entre otros), aún no hay consenso entre los expertos en pediatría sobre el mejor abordaje de este tema.

Cuando una persona con VIH plantea su intención de amamantar, las discusiones sobre alimentación infantil deben comenzar lo antes posible e involucrar a un equipo multidisciplinario, con al menos un especialista en VIH pediátrico, obstetricia y especialista en lactancia. Durante el proceso debe quedar claro que la alimentación de reemplazo (con fórmula o leche humana de donante almacenada y certificada) es la única opción que elimina el riesgo de transmisión de VIH posnatal.

La conclusión final de la AAP es que para las personas con VIH en los Estados Unidos, la

alimentación de reemplazo es la única opción que es un 100 % segura para prevenir la transmisión postnatal del VIH. Sin embargo, los profesionales de la salud pediátrica deben estar preparados para brindar asesoramiento y una estrategia de reducción de daños centrada en la familia y culturalmente sensible para personas con VIH que reciben TAR con supresión viral sostenida y desean amamantar. Este asesoramiento debe realizarse a través de un equipo multidisciplinario.

En Argentina se ha abordado esta temática desde una perspectiva intersectorial, acorde a la Ley Nacional 27675 y se encuentra en proceso la actualización de las recomendaciones nacionales del Ministerio de Salud de la Nación sobre lactancia y VIH. En diciembre de 2023 la Sociedad Argentina de Infectología incorporó nuevas recomendaciones sobre lactancia y VIH. Si bien continúa siendo una práctica no recomendada en nuestro medio, en el documento se presentan una serie de orientaciones para que los equipos de salud puedan acompañar a aquellas mujeres con VIH que deciden, luego de un proceso de asesoramiento, amamantar a sus hijos. ■

Mariana Ceriotto 

REFERENCIAS

1. Luoga E, Vanobberghen F, Bircher R, Nyuri A, Ntamatungiro AJ, Mnzava D, et al. Brief Report: No HIV transmission from virally suppressed mothers during breastfeeding in rural Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;79(1):e17-e20.
2. Flynn PM, Taha TE, Cababasay M, Fowler MG, Mofenson LM, Owor M, et al. Prevention of HIV-1 transmission through breastfeeding: Efficacy and safety of maternal antiretroviral therapy versus infant nevirapine prophylaxis for duration of breastfeeding in HIV-1-infected women with high CD4 cell count (IMPAACT PROMISE): a randomized, open label, clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;77(4):383–92.
3. Volpe LJ, Powis KM, Legbedze J, Sun S, Abrams EJ, Mmasa NK, et al. A counseling and monitoring approach for supporting breastfeeding women living with HIV in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2022;89(2):e16.
4. Flynn PM, Taha TE, Cababasay M, Butler K, Fowler MG, Mofenson LM, et al. Association of maternal viral load and CD4 count with perinatal HIV-1 transmission risk during breastfeeding in the PROMISE postpartum component. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021;88(2):20-13.
5. Malaba TR, Nakatudde I, Kintu K, Colbers A, Chen T, Reynolds H, et al. 72 weeks post-partum follow-up of dolutegravir versus efavirenz initiated in late pregnancy (DoIPHIN-2): an open-label, randomised controlled study. *Lancet HIV*. 2022;9(8):e534–43.
6. Sociedad Argentina de infectología. Consenso Argentino de Terapia Antiretroviral. Versión 8.0 Diciembre 2023. [Consulta: 8 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1733-consenso-argentino-de-terapia-antirretroviral>

ERITROBLASTOSIS FETALIS POR INMUNIZACION
AL FACTOR A *

POR LOS

DRES. HUMBERTO J. NOTTI y LUIS F. SEPICH

Se sobreentiende que la eritroblastosis fetal o ictericia hemolítica del recién nacido, o como se desea llamar a esta peculiar entidad nosológica, es causada por la inmunización de la madre a un factor genético especial, el Rh que existe en el feto, y a la consecutiva acción de los anticuerpos formados sobre los glóbulos rojos del niño. Precisamente el descubrimiento y estudio del factor rhesus ha permitido conocer la génesis de la ictericia hemolítica del infante y configurar sus fronteras; más tarde, al ser hallado un nuevo factor, el Hr, relacionado con el Rh, se le reconoció también como agente determinante de la eritroblastosis por un mecanismo similar al del factor rhesus. Estos conocimientos han llegado a nosotros y, se han fijado en nuestras mentes de tal manera que las nociones de eritroblastosis y de los factores Rh y Hr, se nos presentan siempre invariablemente asociadas.

En la gran mayoría de los casos este concepto es verdadero, pero no lo es siempre, y sirva de ejemplo este caso que aquí se estudia. Casi al mismo tiempo que se estableció la relación entre la incompatibilidad de los factores Rh y Hr, y la enfermedad hemolítica del recién nacido, se descubrió también que la inmunización a los factores A o B de Landsteiner determinaba un cuadro patológico exactamente igual a los que procedían de los dos primeros Halbrecht, (1944), Levine (1943), Polayes (1942-1945).

En un breve resumen sobre el factor Rh que en 1946 leímos en este mismo lugar y publicamos en la revista de la Sociedad Médica, puntualizamos esta circunstancia.

Para corroborarla es posible presentar hoy este caso de la niña B. V. F., estudiada en colaboración, cuya historia clínica se reproduce a continuación:

B. V. F., 25 días de edad. Padres sanos; la madre ha tenido 6 embarazos resueltos cronológicamente en la siguiente forma: un aborto espontáneo extrauterino roto, por cuya causa fué intervenida; un aborto espontáneo de dos meses; otro aborto espontáneo de dos meses, y a continuación

(*) Comunicación presentada a la Sociedad Argentina de Pediatría, en la sesión del 23 de agosto de 1949.

el parto de la causante. Embarazo patológico (hiperemesis-pielitis). Parto de término distócico por encaje de hombro; sufrimiento fetal) (nació cianótica), se repuso inmediatamente, no observándose a continuación trastornos respiratorios ni circulatorios. Tumefacción mamaria de recién nacido. Pecho exclusivo hasta la fecha, sin horarios.

Al nacer presenta ya ictericia, que disminuye paulatinamente, sin llegar a desaparecer, al mismo tiempo que progresa, alimentándose bien. Hace tres días la ictericia se intensifica, con decaimiento y somnolencia, por lo que los padres consultan médico, quien aconseja sea traída a ésta.

Estado actual: Enferma postrada, reacciona débilmente, con llanto débil y breve durante el examen; movilidad disminuída. Sobre el fondo francamente pálido de la piel se observa una llamativa ictericia flavínica. Mucosas muy pálidas, de tono amarillento, húmedas. Tejido celular subcutáneo escaso. Cráneo normal; ojos con las conjuntivas bulbares de tono amarillento. Abdomen gobuloso; hígado palpable a dos traveses de dedo por debajo del reborde costal, y de características normales. No se palpa el bazo. Temperatura: 37°2 (axilar). Resto del examen, normal.

Un examen de sangre efectuado la víspera (6-V-949), en San Rafael, acusa este resultado: 1.010.000 hematíes, 20.800 leucocitos, 30 % hemoglobina. Fórmula leucocitaria: basófilos, 0; eosinófilos, 1; neutrófilos, 56 (con núcleo en cayado, 22; segmentados, 34); monocitos, 1; linfocitos, 42. Abundantes eritroblastos.

El estudio del hemograma el día de su internación (7-V-949), da las cifras siguientes: hematíes, 985.000; leucocitos, 39.200; fórmula leucocitaria: basófilos, 0; eosinófilos, 0,5; neutrófilos, 58 (mielocitos, 1; metamielocitos, 0,5; núcleo en bastón, 1,0; segmentados, 55,5); monocitos, 15,5; linfocitos, 26. En la serie roja existen 7,5 % de eritroblastos, lo que equivale a 2.940 por mm³. Índice icterico: 150. Bilirrubina indirecta, 128 mg por mil; bilirrubina directa, 20 mg por mil. Proteinemia, 54,80 g por mil; colesterolemia, 2,32 g por mil.

La determinación de los tipos sanguíneos de la enferma y de la madre cuyos resultados se indican más adelante, permiten establecer el diagnóstico de eritroblastosis por inmunización al factor A.

Tratamiento: Transfusiones de 60 ml de sangre. O cada 12 horas; la primera transfusión se practica con sangre A, homóloga de la de la enferma, pero una vez conocidas las características de su suero, se prefiere en todas las posteriores sangre del grupo O. Campovit y glucal infantil 1 ml cada día. Suero glucosado isotónico 25 ml cada 6 horas. Synkavit, 1 ampolla diaria. Se suspende la alimentación materna y se le suministra 400 g de leche del lactario complementada con Baberlac simple. Día 8: igual tratamiento, 500 g de leche del lactario; día 9: ídem, salvo una inyección de suero glucosado de 25 ml cada 12 horas; día 10: ídem, y una sola transfusión de 60 ml de sangre; días 11 y 12: ídem. El día 13 se practica una última transfusión de 60 ml y se suspende todas las medicaciones. En total se ha efectuado 10 transfusiones de 60 ml cada una.

Curso de la enfermedad (8-V-49): ha reaccionado, más vivacidad, menos palidez, come con más energía; temperatura: 37°6. Día 9: sigue la mejoría; peso 4120 g. Examen de sangre: hematíes, 2.930.000; leucocitos, 7.800; hemoglobina, 76 %. Fórmula leucocitaria: basófilos, 0; eosinófilos, 1,5 %; neutrófilos, 21,5 (núcleo en bastón, 0,5 %; segmentados, 21 %); monocitos, 5,5; linfoblastos, 2,0 %; linfocitos, 69,5 %. En la serie roja hay 3 % de eritroblastos. Día 10: se acentúa la mejoría, mayor vivacidad, la palidez icterica ha desaparecido totalmente, actuando el niño en forma

normal. Día 11: niño de aspecto normal; empieza a tomar el pecho de la madre una vez al día. La cifra de los hematíes alcanza a 3.820.000, la hemoglobina a 100 %; los leucocitos a 7.100. Fórmula leucocitaria: eosinófilos, 1; neutrófilos, 23; monocitos, 5; linfocitos, 71. No hay eritroblastos. Resistencia globular: 5,5 a 5. Reacciones de Kahn y Chediak en la enferma y en la madre: negativas. Los días siguientes hasta el 18 continúa en estado normal, a partir del 14 se alimenta exclusivamente de leche materna, complementada con Baberlac compuesto. El día 16 tiene 4.670.000 hematíes; 105 % de hemoglobina; 16.900 leucocitos. Fórmula leucocitaria: 0,5 basófilos; 2,5 eosinófilos; 31 neutrófilos; 8,5 monocitos; 57,5 linfocitos. No hay eritroblastos. El día 18 se le da de alta.

La niña continúa bien, y un examen de sangre efectuado el 27-V-949 la encuentra con 5.040.000 hematíes; 100 % de hemoglobina y 12.000 leucocitos, y una fórmula normal.

INVESTIGACION DEL TIPO SANGUINEO DE LA ENFERMA Y DE SUS FAMILIARES

En el cuadro siguiente se resume el estudio del tipo sanguíneo de la enferma y de sus familiares:

Padre:	A ¹ .	M.	Rh positivo Rh ¹	CDe	s.
Madre:	B.	MN.	Rh positivo Rh ²	cDE	S.
Hijo:	A ¹ .	B. MN.	Rh positivo Rh ²	cDE	S.
Hija (enferma):	A ¹	M.	Rh positivo Rh ¹ Rh ²	CDe - cDE.	s.

Para interpretar el proceso que padece la enfermita interesa primordialmente su propio tipo sanguíneo y el de la madre, pero se incluye desde ya el del padre y el del primer hijo, porque completan el estudio y permiten otras deducciones útiles.

La circunstancia de ser la madre y la hija Rh positivas autoriza a excluir al factor Rh, incriminado desde un principio como causante del proceso. Es verdad que no pertenecen las dos al mismo subtipo, la madre es Rh², la hija es Rh¹ Rh², pero las posibilidades de isoimmunización son asimismo en este caso muy remotas, porque el factor genético de mayor potencia antigénica, el Rho, debe ser común en las dos, sea en su forma pura, o como Rho (Rh²), y la perspectiva de la inmunización por el gen Rh' resulta lejana.

Quedaba por lo tanto la alternativa de una isoimmunización por el factor Hr, que al principio no se pudo desechar mediante la prueba objetiva de la determinación del tipo Hr por carecer del suero necesario, pero es evidente que la madre, del tipo Rh², no puede ser Hr negativa. Por otra parte, debe tenerse en cuenta el siempre débil poder antigénico del factor Hr.

Se ha querido, no obstante, excluir estos factores por algo más que un razonamiento deductivo, por medio de una prueba experimental. En efecto, el plasma de la madre no ha mostrado acción aglutinante sobre glóbulos rojos homólogos Rh positivos y Rh negativos, y se ha realizado

además este ensayo: bloqueadas las aglutininas alfa del plasma materno éste pierde todo poder aglutinante sobre los hematíes de la hija, sea en solución salina o por el método de conglutinación. De esta manera se excluye categóricamente la presencia de anticuerpos Rh ó Hr.

Finalmente restaba una segunda alternativa: la madre pertenece al grupo B, de Landsteiner, mientras la niña es del tipo A; es posible entonces una inmunización de la madre por el factor A existente en los glóbulos rojos del feto. Como es normal la existencia de isoaglutininas alfa (antiA) en la sangre del tipo B, para comprobar esta hipótesis corresponde determinar la proporción en que se encuentran esas aglutininas, y su relación con el nivel que podemos llamar normal de las mismas.

Los resultados de este examen son los siguientes:

Aglutininas alfa (antiA), presentes en el plasma sanguíneo de la madre:

Mét. sol. salina	2560 unidades
Mét. conglutinación	10240 „

Si en esta determinación en vez de emplear glóbulos A¹ de cualquier origen se utiliza glóbulos A de la hija, los resultados cambian algo:

Mét. sol. salina	10240 unidades
Mét. conglutinación	20480 „

Esta concentración de isoaglutininas alfa es muy elevada. Más adelante se expondrán los resultados de estudios sobre el título de estas aglutininas en personas normales y en mujeres embarazadas, pero desde ya se puede afirmar que estas cifras son extraordinarias; el común de las personas en la plenitud de la edad tiene un título de aglutininas bajo, de 1/8 a 1/32, muy pocos alcanzan títulos superiores a 1/100, y siempre es una rareza un individuo con un título de 1/500. Un título de 1/10240 autoriza sin más a pensar que existe un proceso activo de inmunización, y que semejante concentración de aglutininas debe desbordar, por decir así, la barrera placentaria, supuesto que ésta se halle intacta, para invadir el torrente circulatorio del feto, con cuyos glóbulos rojos se pone en contacto.

El estudio de las isoaglutininas del plasma sanguíneo de la niña revela lo siguiente:

- Aglutininas beta: ausentes.
- Aglutininas alfa: contiene 1 unidad (sol. salina).
- Aglutininas alfa: contiene 16 unidades (conglutinación).

Las aglutininas beta, normales en un ser del tipo A, no existen todavía en la niña, como sucede en el 50 % de los casos en el momento del nacimiento, y uniformemente en los primeros meses de la vida; cuando se encuentran isoaglutininas en el recién nacido estas proceden de la

madre por filtración a través de la placenta, desaparecen en los primeros días y sólo reaparecen al cabo de meses.

En cambio, en esta niña del tipo A, se encuentra todavía a los 25 días del nacimiento isoaglutininas alfa (antiA), en una proporción de 16 unidades, es decir, en su plasma sanguíneo existen anticuerpos que obran directamente sobre sus propios glóbulos rojos, causando su aglutinación en una primera fase, y su hemólisis después. Estos anticuerpos, cuya presencia prolongada en un individuo del grupo A es desde luego incompatible con la vida, sólo pueden provenir de la circulación materna por filtración placentaria; es el resultado del desborde de la enorme masa de isoaglutininas de la madre por sobre la barrera placentaria.

El hallazgo de estas aglutininas en la sangre de la enferma por sí solo basta para explicar el cuadro patológico que ofrece, su profunda anemia, y su ictericia. Claro está que este hallazgo se relaciona con los realizados en la sangre materna, y ambos se complementan naturalmente.

A las 48 horas de iniciado el tratamiento y en coincidencia con la evidente mejoría clínica de la enferma, ya no se encuentra más isoaglutininas antiA en su sangre.

Es admisible, es muy probable que la concentración de isoaglutininas alfa fuese mucho más elevada en la criatura en el momento de nacer, para disminuir paulatinamente con el correr de los días, a medida que el proceso de destrucción globular fuera consumiendo el agente aglutinante recibido en el seno materno.

Más difícil resulta hacer un cálculo retrospectivo del nivel de las aglutininas en la madre en los últimos días de la gestación y en el momento del parto; en efecto, habitualmente el título de éstas sube algo en la mujer en los días que suceden al parto (o a un aborto) y alcanzan su máximo entre los 10 y los 15 días, fenómeno observado ya en un antiguo trabajo de Grunwald y Lattes, de manera que es imposible en el caso actual, con una primera determinación efectuada a los 25 días, establecer si la cifra hallada es mayor o menor que la existente en los últimos días del embarazo. Posiblemente, no fuese muy distinta de la encontrada, y lo único que se puede afirmar es que a partir de este primer examen el título ha empezado a decrecer, pues una semana más tarde sólo alcanzaba a 512 unidades por el método de la solución salina, y a 1024 por el de la conglutinación.

Cuadros como el presente demuestran cuán importante es en el curso de ciertos embarazos complementar la investigación de las aglutininas anti Rh con la de las alfa y beta, cuando se trate de parejas incompatibles por sus grupos sanguíneos en las cuales existan antecedentes de abortos o de nacimientos de niños con ictericia.

ESTUDIOS SOBRE LAS ISOAGLUTININAS ANTI A Y ANTI B
EN LAS EMBARAZADAS Y EN INDIVIDUOS NORMALES

El título de las isoaglutininas antiA, es en esta madre extraordinario cuando se le compara con el que se encuentra en la inmensa mayoría de los individuos, y esta apreciación nos resulta fácil por nuestra experiencia personal sobre la materia. Para que la comparación y el juicio sean realmente objetivos se menciona a continuación estudios sistemáticos y prolijos realizados por diversos investigadores, que precisamente pueden servir de guía en casos como el que nos ocupa.

Silik H. Polayes, del Cumberland Hospital de Brooklyn, ha estudiado el título de las aglutininas antiA y antiB en numerosas personas normales y en mujeres embarazadas, con los resultados que se expresan en el cuadro siguiente:

Grupo	Número	Título medio	
		AntiA	AntiB
Niños	9	1/163	1/240
Nulíparas	12	1/640	1/178
Primíparas compatibles	129	1/272	1/241
Heteroespecíficas	9	1/364	1/810

Estos títulos son términos medios del conjunto de estimaciones, efectuadas según su autor con una técnica muy minuciosa que describe, cuyos resultados son generalmente dobles de los obtenidos con las técnicas corrientes que se emplean.

En otra serie el mismo autor estudia 50 mujeres nulíparas del tipo O, y encuentra un título de aglutininas antiA de 1/58, término medio (desde 1/20 hasta 1/100). En otra serie de 50 madres del grupo O, con niños del grupo A, normales, el título medio de las aglutininas antiA es de 1/215 (desde 1/120 hasta 1/300). Y en 6 madres del tipo O, con niños del tipo A, con eritroblastosis, el título medio es de 1/710 (desde 1/700 a 1/750). En esta serie las determinaciones han sido efectuadas siguiendo una técnica común, por consiguiente, más comparable con la que empleamos; el aumento del título en el último grupo es considerado por el autor como probativo de la inmunización de la madre, del grupo O, por el hijo perteneciente al grupo A, por un mecanismo semejante al de la inmunización por el factor Rh.

En el primer cuadro de Polayes se observa en las nulíparas un título muy elevado, imputable en parte a una técnica más sensible, en parte a que el número de personas estudiadas ha sido pequeño, y finalmente a que se trataba de un grupo de nurses sometidas poco tiempo antes a inmunizaciones de carácter profiláctico. En cualquier forma se puede afirmar que ese término medio de 1/640 es extrañamente alto, y sólo por excepción se encuentra en algunos individuos. Las estadísticas de este autor, si bien minuciosas, resultan a veces confusas, como en el caso en que menciona una nulípara con un título aglutinante de 1/5000, sin

explicar categóricamente la razón, pero más adelante supone que, aun en este caso, se sospechaba un embarazo anterior...!

Un estudio semejante al de Polayes ha sido efectuado por Vaccaro, Paredes y Aguilera en Chile, con los siguientes resultados promedios:

Grupo	AntiA	AntiB
Nulíparas	1/72	1/39
Primíparas con embarazo homoespecífico	1/174	1/120
Múltiparas con embarazo homoespecífico	1/240	1/126
Primíparas y múltiparas con embarazos heteroespecíficos	1/515	1/386

En los embarazos heteroespecíficos se notan los títulos más elevados de isoaglutininas, pero sin embargo la frecuencia de la enfermedad hemolítica del recién nacido es muy reducida: 1 en 25 casos de la serie (2,8%).

De cualquier manera, es claro que en el caso actual el título de las aglutininas es de 5 a 10 veces el valor promedio en los embarazos heteroespecíficos, según sean los glóbulos empleados en los ensayos y la técnica elegida, lo cual indica de modo concluyente la existencia de una activa inmunización.

Esta enorme masa de aglutininas existentes en la sangre materna puede por sí sola ser factor decisivo en el desencadenamiento de la enfermedad hemolítica del niño? El hecho observado muchas veces de que aun con un título alto de isoaglutininas en la madre puede el niño nacer sano, o con una ligera ictericia que cura espontáneamente, indica que existen mecanismos o funciones protectoras del feto frente a la acción de las isoaglutininas heterólogas.

Uno de ellos es la placenta, que actúa a manera de barrera o de filtro, impidiendo que los anticuerpos incompatibles invadan la circulación fetal. Vaccaro, en el estudio ya mencionado demuestra que la placenta tiende a retener las isoaglutininas maternas, que no se hallan ya, o se encuentran en títulos mínimos en la sangre del cordón.

Si por motivos que aún no conocemos esa impermeabilidad de la placenta desaparece, o es forzada por un incremento extraordinario de las aglutininas, éstas inundan la circulación del feto, donde el ataque de los eritrocitos no es inmediato, puesto que entra en juego otro dispositivo de defensa, las sustancias específicas de grupo o aglutinógenos A ó B, existentes en casi todas las células y en los humores del organismo. Las aglutininas incompatibles antiA en un caso como el presente, encuentran una gran masa de aglutinógenos extraglobulares sobre los cuales se fijan, y sólo cuando la capacidad bloqueadora de éstos ha sido colmada, obran sobre los aglutinógenos de los eritrocitos, provocando su destrucción ulterior.

Esta singularidad de los factores A y B (y también O), de hallarse presentes en todos los tejidos, explica la rareza de los fenómenos hemolíticos por inmunización a los mismos, mientras son relativamente fre-

cuentes en los casos de inmunización al factor Rh, que sólo se halla en los glóbulos rojos, con exclusión de las otras células del organismo, al menos en proporciones importantes.

Pero aún siendo pocos los casos de enfermedad hemolítica por sensibilización a los factores A y B, por la ubicuidad de los mismos, la posibilidad de su aparición depende quizás de una característica de su distribución que puede determinarse fácilmente, dándonos así una clave, un elemento de previsión. Esto nos lleva a referirnos a las sustancias específicas de grupo, a los secretores y no secretores.

SUBSTANCIAS ESPECIFICAS DE GRUPO A Y B EN LOS ORGANOS SECRETORES Y NO SECRETORES

Desde los estudios de Landsteiner y Levine en 1926, se sabe que los aglutinógenos A y B se encuentran también en otras células además de los hematíes: en el estómago, páncreas, riñón, hígado, próstata, pulmones, bazo, miocardio, glándulas parótidas, submaxilares, existen en cantidades mayores o menores; no parecen hallarse en el cerebro, y seguramente están ausentes en el cristalino de los ojos, en los cabellos, huesos, cartílagos y epitelio cutáneo. Es interesante que en la placenta el amnios tiene el aglutinógeno del feto, mientras la decidua contiene el materno; el chorion, por otra parte, es zona neutral, no tiene sustancias específicas de grupo.

También en los humores y secreciones existen aglutinógenos A, B y O; en el plasma de un individuo del tipo A hay una sustancia grupo específica A, que absorbe las aglutininas antiA; estas sustancias se hallan asimismo en las lágrimas, en la orina, el sudor, la bilis, los jugos digestivos, la leche, el líquido amniótico y, en cantidades muy grandes, en el semen y en la saliva.

Hecho importante, descubierto por Lehrs y Putkonen, es que mientras algunos individuos tienen una riqueza del correspondiente aglutinógeno en la saliva, mucho mayor que en los eritrocitos, otros carecen por completo de aglutinógeno en la misma. Los primeros son los secretores, los segundos los no secretores. Esta cualidad es constante, permanente en el individuo, y además, hereditaria, según lo han demostrado Schiff y Sasaki; la capacidad de secretar el aglutinógeno por la saliva se transmite como un carácter mendeliano simple dominante, mediante un par de genes S y s (S: secretor; s: no secretor); es un carácter que, igual que los diferentes factores sanguíneos y celulares ya conocidos sirve para la identificación de los individuos, y encuentra aplicación en medicina legal en la investigación de la paternidad.

En la población blanca de Estados Unidos y de Europa la proporción de secretores es de un 80 % aproximadamente, esto es que por cada 4 secretores hay un no secretor.

La naturaleza esencial de la diferencia entre secretores y no secre-

tores ha sido aclarada por el estudio de los extractos de órganos efectuados por Schiff primero, y posteriormente por Friedenreich y Hartmann. La substancia específica de grupo o aglutinógeno se presenta en dos formas, una soluble en agua, otra en disolventes orgánicos como el alcohol y el cloroformo, es decir, hidrosolubles y liposolubles. Las substancias liposolubles se hallan en los glóbulos rojos y en casi todos los órganos de todos los individuos, sean o no secretores. En cambio, las substancias específicas de grupo hidrosolubles se encuentran en los órganos y humores de todos los secretores, pero están ausentes o sólo existen en mínimas cantidades en los órganos y humores de los no secretores. Debe observarse que en los primeros la riqueza de las substancias hidrosolubles es mayor siempre en los órganos glandulares y sus secreciones, lo que revela que estos aglutinógenos se forman en esos órganos y no en la sangre.

INTERPRETACION DEL CASO PRESENTE A LA LUZ DEL ESTUDIO
DE LAS ISOAGLUTININAS Y DE LOS FACTORES S y s

En el caso actual el estudio serológico de la enferma y de la madre proporciona un conjunto de datos que permiten interpretar más o menos lógicamente las causas del proceso hemolítico observado.

En primer lugar el enorme aumento de las isoaglutininas alfa de la madre que alcanzan un título fuera de toda proporción aún con los más elevados que habitualmente se observan, y originado, fuerza es pensarlo, por inmunización al factor A de la sangre del feto, ha determinado por sobre el dique placentario un pasaje de anticuerpos que han invadido el sistema circulatorio y los tejidos del feto, como se ha podido comprobar todavía a los 25 días del parto, en que existen en la sangre de la enferma isoaglutinina antiA en proporción de 1/16. Estas han sido fijadas en gran parte por los aglutinógenos A de los diversos órganos y tejidos, y el exceso no neutralizado se ha fijado sobre los glóbulos rojos, en los que ocasiona un intenso proceso de destrucción. Es necesario observar que en los secretores el mismo plasma en que nadan los eritrocitos es rico en substancia específica de grupo A (ó B, ó O, según el caso), que fija las aglutininas correspondientes y protege en esa forma los glóbulos, lo que explica porqué aun en el caso de una inmunización intensa, si el hijo es secretor, puede mantenerse indemne, o sufrir sólo una leve ictericia, pero en el caso actual la hija, no secretora, no posee en su masa plasmática el aglutinógeno A, y por consiguiente, se halla menos protegida de la acción antagonista de las aglutininas maternas que se han esparcido en su organismo y se fijan entonces en masa sobre los glóbulos rojos, cuya lisis paulatina y progresiva ha hecho descender su número a menos de un millón.

El primer hijo de este matrimonio, que pertenece al grupo AB y pudo perfectamente sensibilizar a la madre por su gen A, es secretor, y

nació sano; en cambio, la niña enferma, es no secretora, lo cual viene a encuadrar dentro de la explicación teórica que antecede.

Algunos investigadores no aceptan esta explicación ni reconocen la importancia del papel que desempeña el carácter de secretor y no secretor. Aquí coincide esta cualidad con la aparición de la ictericia, por lo cual nos ha parecido oportuno mencionar esta hipótesis y tenerla en cuenta en otros casos que puedan reconocerse en lo sucesivo, para comprobar si se trata de un carácter constante o meramente accidental.

Por otra parte, en otras descripciones de casos de eritroblastosis por inmunización al factor A, las de Polayes y colaboradores, si bien aluden a la posible importancia del factor S, no lo han estudiado en sus enfermos, lo que les impide ofrecer un juicio personal sobre este aspecto.

ESTUDIOS DE DIVERSOS AUTORES SOBRE CASOS DE ERITROBLASTOSIS POR INMUNIZACION A ESTOS FACTORES

En un estudio publicado en 1945 en el "American Journal of Clinical Pathology", S. M. Polayes y C. Ohlbaum, de Brooklyn, presentan 9 casos de eritroblastosis causados por inmunización de madres del grupo O por fetos del tipo A; en todos ellos quedaron claramente excluidos el factor Rh y el Hr como agentes de la isoimmunización, y las madres tenían títulos de isoaglutininas antiA elevados, de 1/600 a 1/1280, que comparan con un título promedio de 1/58 hallado en 50 mujeres del grupo O, nulíparas, y de 1/215 en 50 madres de niños A, normales.

De los 9 casos, 2 terminan fatalmente, los otros 7, aunque con los signos y síntomas clásicos de la anemia hemolítica, presentaron un cuadro benigno, la ictericia desapareció espontáneamente o después de la primera transfusión, subsistiendo solamente la anemia hasta que la transfusión de un volumen suficiente de sangre llevó las cifras de los eritrocitos a su nivel normal.

Estos 9 casos han sido descubiertos por los autores en un total de 150 enfermos de eritroblastosis, lo que hace un promedio de 6% en total. Señalan la circunstancia de que todas las madres pertenecen al grupo O, y los hijos al grupo A, lo cual seguramente se debe a que son esos los tipos sanguíneos más frecuentes.

En el caso que nosotros comentamos la madre es del grupo B, indudablemente más raro, apenas el 8,72% en la población de Mendoza.

Posteriormente, en mayo de 1948, Polayes y Mac Nally publican un nuevo trabajo sobre el tema con cuatro nuevos casos de eritroblastosis con este tipo de inmunización, donde las madres, siempre del grupo O, presentan títulos de aglutininas alfa o beta más elevados, de 1/2560 a 1/5120 y hasta 1/20408 cuando se emplea el método de la coagulación, pasando eso sí, técnicas que los autores pretenden más sensibles; los hijos pertenecen al grupo A, con excepción de uno, que es B. Tampoco en éstos se estudia la cualidad de secretor.

En nuestro país Garrahan, Murtagh y Thomas han publicado en los "Archivos Argentinos de Pediatría" (XIX-XXIX, N° 4, abril de 1948), un estudio sobre eritroblastosis que incluye 26 casos de esta enfermedad, de los cuales 3, los números 24, 25 y 26, son por sensibilización al factor A. Todas las madres son O. En uno de los casos no se consigna el título de las aglutininas; en los otros dos éstas alcanzan a 1/8960 las antiA, y 1/4480 las antiB, y 1/14336 las antiA y 1/896 las antiB, respectivamente.

PERSPECTIVAS DE LOS ULTERIORES EMBARAZOS DE ESTA MADRE

Esta madre ha experimentado ya la interrupción de varios embarazos, dos de ellos posteriores al primer parto en el cual nació su primer hijo sano; del sexto embarazo nace esta niña afecta de eritroblastosis. ¿Pueden los abortos precedentes haber sido causados por una inmunización al factor A? Como no ha sido estudiada la madre en esos momentos, sólo es posible suponer que esa haya sido la causa. Pero ahora interesa desde el punto de vista práctico prever, si ello está al alcance de nuestros conocimientos, los resultados de un posible o de posibles embarazos ulteriores.

Para esto es necesario observar el tipo sanguíneo de ambos esposos y su probable constitución genética: por los grupos sanguíneos de los hijos es dable inferir que la madre es heterocigota BR. Más difícil es establecer la constitución genética del padre, ya que con solo dos hijos no es lícito afirmar con seguridad de qué genes son portadores sus elementos fecundantes; podría tratarse de un homocigota AA, pues sus dos hijos tienen el gen A, pero no es posible excluir que sea un heterocigota AR.

En el primer caso, si es homocigota, todos sus hijos serán A ó AB, y seguramente dada la aptitud de inmunización de la madre, padecerán de eritroblastosis con mayor o menor gravedad, lo que dependerá probablemente de si son o no secretores. Pero si el padre es heterocigota AR, entonces puede tener también hijos del grupo B, como la madre, ó O, en cuyo caso estarían con seguridad a salvo de la enfermedad hemolítica.

Con relación al carácter de secretor, se deduce, por las características de los hijos, uno secretor y otro no secretor, que la madre es seguramente heterocigota Ss, y se puede calcular, puesto que el padre es no secretor ss, que hay un 50 % de probabilidades que los hijos sean no secretores, y otras tantas que se trate de secretores.

Las otras características sanguíneas hereditarias no revisten en este caso importancia en cuanto a las previsiones sobre la exposición de los descendientes a la ictericia hemolítica.

De lo anterior se infiere que, por desgracia o por suerte, ningún vaticinio cierto puede adelantarse sobre otros posibles descendientes de esta pareja. Ignoramos lo que puede ocurrir con seguridad, y corresponde sólo dejar obrar a la naturaleza y esperar para ver cómo se consuma un

destino que oculto en el profundo seno de las células germinales de los padres, guarda su misterio que todavía no somos capaces de revelar.

IMPORTANCIA QUE HA PODIDO TENER ESTE MECANISMO DE
FORMACION DE LAS ISOAGLUTININAS EN LA GENESIS
REMOTA DE LAS MISMAS

Como derivación del estudio de este caso es interesante considerar la semejanza, o la identidad que puede tener este proceso de generación de las aglutininas alfa y beta con la génesis primitiva de las mismas en el organismo humano.

La existencia misma de estas aglutininas en la sangre representa un hecho curioso, casi una aberración de la naturaleza; son anticuerpos dotados de poder destructor de glóbulos rojos de la propia especie, aunque no del mismo individuo. Es esta presencia anómala la que ha permitido a Landsteiner distinguir los diversos grupos sanguíneos y descubrir los tres aglutinógenos A, B y O.

Como es sabido, estas aglutininas no se hallan en el niño en el momento de nacer, aparecen sólo al promediar el primer año de vida, su título aumenta por grados con la edad hasta alcanzar su máximo en la primera juventud, para declinar luego lentamente hasta la vejez, en que su nivel es ya muy bajo. Un interrogante se plantea ante estos anticuerpos que se generan naturalmente en los individuos sin ningún estímulo externo. ¿Son realmente naturales consubstanciales del individuo, o son sólo el resultado de una función creada por muy lejanas y muy repetidas inmunizaciones de los seres humanos? Así como el niño al nacer no tiene isoaglutininas, su plasma es todavía una página en blanco, no tendría el hombre primitivo una constitución sanguínea similar? ¿Como en tantos otros aspectos, la ontogenia no sería aquí un reflejo de la filogenia?

Existe una hipótesis, una seductora hipótesis sobre el significado de los tres genes o factores A, B y O, que condicionan los cuatro tipos sanguíneos más comunes de Landsteiner; serían el sello, el rastro imborrable de las tres fuentes remotas de la humanidad, de las tres razas originales. Aquellos primitivos ejemplares de "homo sapiens" que aparecieron sobre nuestro planeta allá por el último período interglacial fueron del tipo A, B, ú O, según la cuna donde surgieron.

Las primeras emigraciones trajeron el encuentro de las distintas razas, sus primeros cruzamientos, y ya en los embarazos heredo-específicos debieron producirse activos procesos de inmunización con abortos y muy frecuentes pérdidas de las crías; la repetición incesante de estos procesos ha desarrollado al través de millares de generaciones la función generadora de isoaglutininas que presentan hoy los distintos tipos humanos, con excepción de los AB, en los cuales ésta es imposible. Esos anticuerpos tan particulares sólo serían, según esta hipótesis, el resultado de

esa renovada inmunización que ha acompañado al entrecruzamiento racial.

Esta manera de pensar puede rechazarse, pero de cualquier modo es necesario admitir que la sensibilización de las madres por hijos de tipo sanguíneo incompatible, si bien no es hoy muy frecuente, tiene que haber sido un importante factor de limitación de la descendencia en las más remotas mezclas humanas, y en alguna forma tiene que haber obrado sobre el sistema formador de isoaglutininas.

Resumen: Se estudia un caso de enfermedad hemolítica del recién nacido indudablemente determinada por inmunización de la madre, que pertenece al grupo B, por el factor A del hijo.

Este tipo de inmunización es siempre posible, y debe ser tenido en cuenta en los casos de embarazos heteroespecíficos con alto título de aglutininas en la madre.

Asimismo se estudia la cualidad de secretor en relación con este tipo de eritroblastosis, y la posible repetición del proceso en otros embarazos de esta madre.

Como una derivación se bosqueja una hipótesis sobre la probable importancia que este cuadro ha tenido en la formación de las isoaglutininas normales de la especie humana.

BIBLIOGRAFIA

1. *Polayes, S. H. y Ohlbaum, C.*—Erythroblastosis Fetalis Unrelated to the Rh Factor. Report of Nine Cases suggesting Isoimmunization of group O Mothers by A. Children. "Am. J. of Cl. Path.", oct. 1945; 15, 10,467.
2. *Polayes, S. H. y Mc Nally, J. (Jr.)*.—Isoimmunization with A and B factors and its Relation to Hemolytic Disease of the Newborn. "Am. J. of Cl. Path.", may 1948; 18, 5, 375.
3. *Vaccaro, Paredes y Aguilera.*—Isoaglutininas maternas normales y su relación con las enfermedades hemolíticas del recién nacido. "Bol. de la Soc. Chilena de Obst. y Ginec.", 11-8, 213-214.
4. *Garrahan, Murtagh y Thomas.*—Eritroblastosis fetalis. "Arch. Arg. de Ped.", abril 1948, t. XIX-XXIX.
5. *Boorman, K. E. y Dodd, B. E.*—The group specific substance A, B, M, N and Rh Their Occurrence in Tissues and Body Fluids. "J. of Path. and Bacter.", July 1943; 55, 329-339.
6. *Wiener A.*—Blood Groups and Transfusions. 1943, 3ª edit.

Revisores de los trabajos recibidos durante el año 2024

El siguiente listado incluye a los profesionales que realizaron la revisión de los trabajos enviados a *Archivos Argentinos de Pediatría*, desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 2024.

La dirección editorial les agradece profundamente a todos la muy importante tarea realizada y les expresa un especial reconocimiento a su dedicación y responsabilidad.

<i>Aguirre, Viviana</i>	<i>Cuestas, Eduardo</i>	<i>Herbella, Juan Manuel</i>
<i>Aberastury, Marina</i>	<i>Cuestas, Giselle</i>	<i>Herbón, Fabiana</i>
<i>Agosta, Guillermo</i>	<i>Cúneo Libarona, Lucrecia</i>	
<i>Alarcón Bianchi, Guillermo</i>	<i>Cuttica, Rubén</i>	<i>Intruvini, Silvia</i>
<i>Alba, Liliana</i>		<i>Inwentarz, Sandra</i>
<i>Alda, Ernesto</i>	<i>D'Agostino, Daniel</i>	<i>Irurzun, Inés</i>
<i>Alonso, Guillermo</i>	<i>De Grandis, Elizabeth</i>	<i>Izquierdo, Carina</i>
<i>Andrés, María</i>	<i>Demeco, Cristian</i>	
<i>Arcucci, María Soledad</i>	<i>Di Pinto, Diana</i>	<i>Juárez, María del Valle</i>
<i>Ávila, Aldana Soledad</i>	<i>Dipierri, José</i>	<i>Juchli, Mariana</i>
	<i>Ditaranto, Andrés</i>	
<i>Balestracci, Alejandro</i>		<i>Keller, Rodolfo</i>
<i>Balinotti, Juan</i>	<i>Eiroa, Hernán</i>	<i>Kleppe, Soledad</i>
<i>Bernaldez, Patricia</i>	<i>Enríquez, Diego</i>	<i>Koike, Verónica</i>
<i>Biancolini, Julio</i>	<i>Ensinck, Gabriela</i>	<i>Kondratiuk, Yanel</i>
<i>Blanco, Virginia</i>	<i>Espina, Mariana</i>	<i>Kovalskys, Irina</i>
<i>Boailchuk, Ivana</i>	<i>Euliarte, Cristina</i>	<i>Kreindel, Tamara</i>
<i>Bogdanowicz, Elizabeth</i>	<i>Exeni, Andrea</i>	<i>Krynski, Laura</i>
<i>Bontcheff, Alejandra</i>	<i>Eymann, Alfredo</i>	
<i>Bosch, Juan José</i>		<i>Landry, Luis</i>
<i>Brunetto, Oscar</i>	<i>Fattore, María José</i>	<i>Le Roy Olivos, Catalina</i>
<i>Buján, María</i>	<i>Ferraro, Mabel</i>	<i>Lejarraga, Horacio</i>
<i>Busoni, Verónica</i>	<i>Ferreriros Gago, María</i>	<i>Lenz, Ana</i>
	<i>Figueroa Gacitua, Verónica</i>	<i>López, Susana</i>
<i>Cabral, Ana</i>	<i>Figueroa Turienzo, Juan</i>	<i>Lorusso, Ana María</i>
<i>Cabrerizo, Silvia</i>	<i>Finkelstein, Juliana</i>	<i>Lucero, María Belén</i>
<i>Calvari, Miriam</i>	<i>Forclaz, María Verónica</i>	
<i>Cantisano, Claudio</i>	<i>Franco, Glenda</i>	<i>Malla, Ivone</i>
<i>Carbajosa, Ana María</i>		<i>Mangialavori, Guadalupe</i>
<i>Casanueva, Enrique</i>	<i>Gacio, Sebastián</i>	<i>Mariani, Gonzalo</i>
<i>Cassinelli, Hamilton</i>	<i>Gacitua, Victoria</i>	<i>Martínez, Carolina</i>
<i>Castellano, Vanesa</i>	<i>Gagneten, Juan</i>	<i>Martínez Carrión, José Miguel</i>
<i>Castrillón, Isabel</i>	<i>Galich, Ana</i>	<i>Maxit, Clarisa</i>
<i>Castro, Adriana</i>	<i>García, Manuela</i>	<i>Mazza, Diana</i>
<i>Casuriaga, Ana</i>	<i>Gioseffi, María Laura</i>	<i>Melamud, Ariel</i>
<i>Cazalas, Mariana</i>	<i>Girard, Gustavo</i>	<i>Milano, Alicia</i>
<i>Cervetto, José</i>	<i>González, Horacio</i>	<i>Monteverde, Ezequiel</i>
<i>Cervio, Guillermo</i>	<i>González, Fernando</i>	<i>Moreno, Laura</i>
<i>Chiolo, María José</i>	<i>González, Adriana</i>	<i>Müller, Carlos</i>
<i>Chokler, Myrtha</i>	<i>González Torres, Marina Liliana</i>	<i>Musante, Gabriel</i>
<i>Cocucci, Cecilia</i>	<i>Gregorio, Gabriela</i>	
<i>Colautti, Marisel</i>	<i>Guzmán Muñoz, Eduardo</i>	<i>Osio, Cristina</i>
<i>Contreras, Mónica</i>	<i>Gvirtzman, Carolina</i>	<i>Ossorio, Fabiana</i>
<i>Cortassa, Carina</i>		
<i>Costanzo, Mariana</i>	<i>Heinen, Fernando</i>	<i>Palermo, Silvia</i>

Parra, Adriana
Pascual, Carolina
Pasinovich, Marina
Pérez, Verónica
Pérez, Guadalupe
Petracca, Pablo
Praprotnik, Andrea
Pringe, Alejandra

Questa, Horacio
Quintero, Fabián

Rampi, María Gabriela
Raspini, Mariana
Repetto, Silvia
Reusmann, Aixa
Rey Ares, Lucila
Rino, Pedro

Ripeau, Diego
Riu, Carmen
Rizzi, Florencia
Rodríguez, Verónica
Rodríguez Nuñez, Iván
Roizen, Mariana
Román, María Dolores
Rosanova, María Teresa
Rosso, Diego
Rowensztein, Hernán
Ruiz, Javier

Sánchez Antelo, Victoria
Santos, Silvia
Scappini, Miguel
Scatolini, María Laura
Soraiz, María
Soto Conti, Constanza

Stegelmann, Silvana
Szames, Carolina
Szretter Noste, Eugenia

Tahuil, Natalia
Toca, María del Carmen
Tonietti, Miriam
Torres, Silvio

Uranga, Macarena

Vain, Néstor
Vázquez, Cecilia
Vázquez Rueda, Fernando
Verón, David

Zapata, María Elisa

Colaboradores de la sección *Artículos seleccionados del año 2024*

Los Editores de *Archivos Argentinos de Pediatría* expresamos nuestro agradecimiento a aquellos profesionales que colaboraron con sus comentarios publicados durante el año 2024 y hacen posible la presencia de esta sección.

Brunetto, Oscar
Bruno, Miriam

Cukier, Sebastián

Delgado, Delfín Francisco

González Pannia, Paula

Lamas, Fernando

Pastrana, Analía
Pedrouzo, Silvina B.

Tabacco, Omar
Torres, Fernando

Vidaurreta, Santiago Manuel

Reviewers of manuscript received during 2024

The following list includes those who reviewed the manuscripts submitted to *Archivos Argentinos de Pediatría*, from January 1 to December 31, 2024.

The editorial team deeply thanks all of you for the very important task you have accomplished, with dedication and responsibility.

<i>Aguirre, Viviana</i>	<i>Cuestas, Eduardo</i>	<i>Herbella, Juan Manuel</i>
<i>Aberastury, Marina</i>	<i>Cuestas, Giselle</i>	<i>Herbón, Fabiana</i>
<i>Agosta, Guillermo</i>	<i>Cúneo Libarona, Lucrecia</i>	
<i>Alarcón Bianchi, Guillermo</i>	<i>Cuttica, Rubén</i>	<i>Intruvini, Silvia</i>
<i>Alba, Liliana</i>		<i>Inwentarz, Sandra</i>
<i>Alda, Ernesto</i>	<i>D'Agostino, Daniel</i>	<i>Irurzun, Inés</i>
<i>Alonso, Guillermo</i>	<i>De Grandis, Elizabeth</i>	<i>Izquierdo, Carina</i>
<i>Andrés, María</i>	<i>Demeco, Cristian</i>	
<i>Arcucci, María Soledad</i>	<i>Di Pinto, Diana</i>	<i>Juárez, María del Valle</i>
<i>Ávila, Aldana Soledad</i>	<i>Dipierri, José</i>	<i>Juchli, Mariana</i>
	<i>Ditaranto, Andrés</i>	
<i>Balestracci, Alejandro</i>		<i>Keller, Rodolfo</i>
<i>Balinotti, Juan</i>	<i>Eiroa, Hernán</i>	<i>Kleppe, Soledad</i>
<i>Bernaldez, Patricia</i>	<i>Enríquez, Diego</i>	<i>Koike, Verónica</i>
<i>Biancolini, Julio</i>	<i>Ensinck, Gabriela</i>	<i>Kondratiuk, Yanel</i>
<i>Blanco, Virginia</i>	<i>Espina, Mariana</i>	<i>Kovalskys, Irina</i>
<i>Boailchuk, Ivana</i>	<i>Euliarte, Cristina</i>	<i>Kreindel, Tamara</i>
<i>Bogdanowicz, Elizabeth</i>	<i>Exeni, Andrea</i>	<i>Krynski, Laura</i>
<i>Bontcheff, Alejandra</i>	<i>Eymann, Alfredo</i>	
<i>Bosch, Juan José</i>		<i>Landry, Luis</i>
<i>Brunetto, Oscar</i>	<i>Fattore, María José</i>	<i>Le Roy Olivos, Catalina</i>
<i>Buján, María</i>	<i>Ferraro, Mabel</i>	<i>Lejarraga, Horacio</i>
<i>Busoni, Verónica</i>	<i>Ferreriros Gago, María</i>	<i>Lenz, Ana</i>
	<i>Figueroa Gacitua, Verónica</i>	<i>López, Susana</i>
<i>Cabral, Ana</i>	<i>Figueroa Turienzo, Juan</i>	<i>Lorusso, Ana María</i>
<i>Cabrerizo, Silvia</i>	<i>Finkelstein, Juliana</i>	<i>Lucero, María Belén</i>
<i>Calvari, Miriam</i>	<i>Forclaz, María Verónica</i>	
<i>Cantisano, Claudio</i>	<i>Franco, Glenda</i>	<i>Malla, Ivone</i>
<i>Carbajosa, Ana María</i>		<i>Mangialavori, Guadalupe</i>
<i>Casanueva, Enrique</i>	<i>Gacio, Sebastián</i>	<i>Mariani, Gonzalo</i>
<i>Cassinelli, Hamilton</i>	<i>Gacitua, Victoria</i>	<i>Martínez, Carolina</i>
<i>Castellano, Vanesa</i>	<i>Gagneten, Juan</i>	<i>Martínez Carrión, José Miguel</i>
<i>Castrillón, Isabel</i>	<i>Galich, Ana</i>	<i>Maxit, Clarisa</i>
<i>Castro, Adriana</i>	<i>García, Manuela</i>	<i>Mazza, Diana</i>
<i>Casuriaga, Ana</i>	<i>Gioseffi, María Laura</i>	<i>Melamud, Ariel</i>
<i>Cazalas, Mariana</i>	<i>Girard, Gustavo</i>	<i>Milano, Alicia</i>
<i>Cervetto, José</i>	<i>González, Horacio</i>	<i>Monteverde, Ezequiel</i>
<i>Cervio, Guillermo</i>	<i>González, Fernando</i>	<i>Moreno, Laura</i>
<i>Chiolo, María José</i>	<i>González, Adriana</i>	<i>Müller, Carlos</i>
<i>Chokler, Myrtha</i>	<i>González Torres, Marina Liliana</i>	<i>Musante, Gabriel</i>
<i>Cocucci, Cecilia</i>	<i>Gregorio, Gabriela</i>	
<i>Colautti, Marisel</i>	<i>Guzmán Muñoz, Eduardo</i>	<i>Osio, Cristina</i>
<i>Contreras, Mónica</i>	<i>Gvirtzman, Carolina</i>	<i>Ossorio, Fabiana</i>
<i>Cortassa, Carina</i>		
<i>Costanzo, Mariana</i>	<i>Heinen, Fernando</i>	<i>Palermo, Silvia</i>

Parra, Adriana
Pascual, Carolina
Pasinovich, Marina
Pérez, Verónica
Pérez, Guadalupe
Petracca, Pablo
Praprotnik, Andrea
Pringe, Alejandra

Questa, Horacio
Quintero, Fabián

Rampi, María Gabriela
Raspini, Mariana
Repetto, Silvia
Reusmann, Aixa
Rey Ares, Lucila
Rino, Pedro

Ripeau, Diego
Riu, Carmen
Rizzi, Florencia
Rodríguez, Verónica
Rodríguez Nuñez, Iván
Roizen, Mariana
Román, María Dolores
Rosanova, María Teresa
Rosso, Diego
Rowensztein, Hernán
Ruiz, Javier

Sánchez Antelo, Victoria
Santos, Silvia
Scappini, Miguel
Scatolini, María Laura
Soraiz, María
Soto Conti, Constanza

Stegelmann, Silvana
Szames, Carolina
Szretter Noste, Eugenia

Tahuil, Natalia
Toca, María del Carmen
Tonietti, Miriam
Torres, Silvio

Uranga, Macarena

Vain, Néstor
Vázquez, Cecilia
Vázquez Rueda, Fernando
Verón, David

Zapata, María Elisa

Contributors for the 2024 Selected Articles section

The *Archivos Argentinos de Pediatría* editorial team deeply thanks those authors who collaborate with their comments published during 2024, making possible this section.

Brunetto, Oscar
Bruno, Miriam

Cukier, Sebastián

Delgado, Delfin Francisco

González Pannia, Paula

Lamas, Fernando

Pastrana, Analía
Pedrouzo, Silvina B.

Tabacco, Omar
Torres, Fernando

Vidaurreta, Santiago Manuel

LIBRO VIOLETA DE DESARROLLO INFANTIL Guía de seguimiento en el primer nivel de atención

Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo de
la Sociedad Argentina de Pediatría

1ª Edición 2023.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

El seguimiento del crecimiento y desarrollo es, desde los inicios de la pediatría como especialidad, uno de sus pilares fundamentales.

El aumento llamativo y alarmante de la prevalencia de los trastornos del desarrollo (TDD) es uno de los problemas candentes para la pediatría actual. La importancia del diagnóstico temprano de los niños y de la orientación familiar para el tratamiento oportuno son claves para mejorar su pronóstico. Esta es una de las razones para afirmar que el Libro Violeta de Desarrollo Infantil se publicó en un momento de gran necesidad por parte de los pediatras, quienes requieren de guías sistematizadas para acompañar al niño con un TDD y a sus familias.

El equipo editorial está conformado por miembros del Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo de la Sociedad Argentina de Pediatría, con amplia experiencia y especialidad en desarrollo infantil. Algunos, de gran trayectoria en el área, como el Dr. Horacio Lejarraga.

Pensado para el pediatra general, esta obra está organizada en cuatro secciones. La primera sección introduce al lector en el tema a través de una rica sinopsis sobre las diferentes avenidas del desarrollo, desde Gesell a Vigotsky, pasando por Watson, Freud y Piaget. También se desarrolla el concepto de *tempo de desarrollo* y cómo este puede ser acelerado o enlentecido por el ambiente, desde una perspectiva pediátrica, de salud pública y de curso de vida.

Luego, se analiza el impacto de la pobreza, y otros factores de riesgo para el desarrollo infantil y se reflexiona acerca de la relevancia de las inversiones en los primeros años de vida, como “acciones eficaces y eficientes para detener la transmisión intergeneracional de la pobreza y disminuir las brechas de equidad”. En línea con lo antedicho, se destaca una de las principales acciones del pediatra respecto al desarrollo infantil: la promoción. Finalmente, se brindan tablas orientadoras para el seguimiento del desarrollo infantil en el primer nivel de atención, indicadores de alarma para cada edad y una recomendación clave: “nunca subestimar ni desestimar las preocupaciones de los padres”.



La segunda sección contiene las recomendaciones internacionales para la detección temprana de problemas de audición y visión; los modelos de historia clínica y pautas de examen clínico orientados al desarrollo. Además, se aborda el concepto de *vigilancia del desarrollo*, tan importante para el primer nivel, y se describen los factores protectores y de riesgo para su problemática, así como los instrumentos de evaluación disponibles en nuestro país.

La tercera sección comienza con definiciones, criterios de clasificación y epidemiología y nos alerta acerca de una problemática mundial que no podemos desestimar: en la actualidad, la prevalencia mundial de TDD ronda el 16 % y en los sectores más desfavorecidos de nuestro país alcanza el 45 %.

Los capítulos de esta sección se focalizan en las diferentes *funciones* que pueden estar comprometidas en los niños con TDD y se plantean de la forma en la que “llegan” al consultorio. Todos estos capítulos incluyen pautas para que el pediatra pueda implementar estrategias en pos del diagnóstico oportuno, la estimulación temprana y el seguimiento desde el primer nivel.

En la última sección se reseñan los roles de los pediatras del desarrollo y se enfatiza la importancia del trabajo del equipo interdisciplinario. También, se describe la labor de las diferentes disciplinas de salud que participan en el tratamiento de los niños con TDD y se pretende incentivar al pediatra de cabecera a identificar *por qué* y *a quién* derivar ante la sospecha o confirmación de un TDD.

Finalmente, se brindan recomendaciones para el seguimiento del niño con TDD, destacando el papel privilegiado del pediatra como médico de cabecera. También, se enuncian los derechos del niño con discapacidad en Argentina y se describe

el marco normativo en discapacidad para facilitar el acceso de los niños a los apoyos estatales correspondientes.






El Libro Violeta de Desarrollo Infantil resulta un aporte muy valioso al acervo pediátrico, que creo debe estar a mano para su consulta frecuente en el consultorio. Y, como señalan los autores en el prefacio, “resultará una verdadera palanca para la acción en el contexto de la tarea cotidiana del pediatra”.

Carlos Gustavo Wahren 

Médico pediatra del Servicio de Clínica Pediátrica
del Hospital Italiano de Buenos Aires

Recomendaciones sobre el uso de palivizumab: actualización 2023

Recommendations on the use of palivizumab: update 2023

María J. Fattore¹ , Alejandro J. A. Maccarrone¹ , Mariana Brusadin¹ , María S. Arbio¹ ,
Gladys Saá¹ , Grupo Palivizumab SAP*

RESUMEN

El presente documento es la actualización de las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría basadas en la revisión bibliográfica de los últimos años sobre el empleo del anticuerpo monoclonal contra el virus sincicial respiratorio (VSR), palivizumab, en grupos de pacientes con alto riesgo de desarrollar infección respiratoria grave. Se destaca la continua relevancia del VSR como agente causante de infecciones respiratorias agudas bajas e internaciones. Se revisó la epidemiología del VSR en el país tras la pandemia por COVID-19. Se discutieron los grupos de riesgo en los que se indica el uso de palivizumab según la condición de base, así como aspectos sobre su dosificación y futuras opciones terapéuticas.

Palabras clave: virus sincicial respiratorio; palivizumab; anticuerpos monoclonales; prevención de enfermedades; mortalidad.

ABSTRACT

The current document is an update of the recommendations of the Sociedad Argentina de Pediatría based on a bibliographic review of publication from recent years on the use of the monoclonal antibody against respiratory syncytial virus (RSV), palivizumab, in groups of patients at high risk of developing severe respiratory infection. The continuing relevance of RSV as a causative agent of acute lower respiratory infections and hospitalizations are highlighted. The epidemiology of RSV in the country after the COVID-19 pandemic was reviewed. The risk groups in which the use of palivizumab is indicated according to the underlying condition were discussed, as well as aspects of its dosing and future therapeutic options.

Keywords: respiratory syncytial virus; palivizumab; monoclonal antibodies; disease prevention; mortality.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10430>

Cómo citar: Fattore MJ, Maccarrone AJA, Brusadin M, Arbio MS, Saá G, Grupo Palivizumab SAP. Recomendaciones sobre el uso de palivizumab: actualización 2023. Arch Argent Pediatr. 2025;123(1):e202410430.

¹ Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN), Sociedad Argentina de Pediatría, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

* Integrantes del Grupo Palivizumab SAP listados al final de documento.

Correspondencia para María J. Fattore: majofattore@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-5-2024

Aceptado: 10-6-2024



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 virus sincicial respiratorio (VSR) es la causa más común de infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) en lactantes y niños pequeños en todo el mundo.¹ Se estima que el VSR es responsable de aproximadamente un tercio de las muertes en el primer año de vida.²

El riesgo de hospitalización por VSR en los 2 primeros años de vida es del 1-4 % en lactantes sanos.³ Sin embargo, determinados grupos de pacientes presentan mayor riesgo de hospitalización, con tasas de incidencia del 4,3 % para los lactantes prematuros (PT), el 13,8 % para pacientes con displasia broncopulmonar (DBP), el 11,5 % para cardiopatías congénitas (CC), el 11,7 % para enfermedades crónicas complejas y el 6,8 % en niños con fibrosis quística (FQ).³

La IRAB juega un papel importante en la mortalidad comunitaria. La tasa de mortalidad infantil comunitaria por VSR en Argentina es más alta que las reportadas en países industrializados (0,27 muertes/1000 nacidos vivos).⁴

El impacto de la infección de VSR es alto en pacientes con alto riesgo (AR), sobre todo en menores de 1 año (más específicamente en menores de 6 meses)⁵, que tienen mayor probabilidad de padecer IRAB grave.^{6,7}

Es sabido que, en los PT, los lactantes con CC y otros subgrupos específicos, el riesgo de internación está aumentado, pero la mayoría de los casos graves afectan a los niños menores previamente sanos.⁸

Existe evidencia de alta calidad demostrada de que el palivizumab (PVZ) es efectivo en la reducción del número de hospitalizaciones y de ingresos en terapia intensiva en pacientes de AR, aunque no tiene impacto en la mortalidad.⁹ En un estudio observacional de un año de profilaxis con PVZ en lactantes con riesgo de infección por VSR en América Latina, se ha demostrado que la tasa de internación fue baja, del 2,9 %, frente a dos cohortes históricas de lactantes sin profilaxis con PVZ que tenían tasas de hospitalización por VSR del 26 % y el 29 %.^{10,11}

Hay consenso en recomendar el uso de PVZ durante la temporada de circulación de VSR en pacientes con AR de infecciones graves por este virus.^{1,3,4,12}

Objetivo

Actualizar las recomendaciones, con el fin de establecer cuáles son las indicaciones actuales para el PVZ en poblaciones con AR.

Objetivos secundarios

Establecer el número de dosis y determinar las poblaciones de riesgo que se verían beneficiadas por el uso de PVZ.

MÉTODO

Revisión bibliográfica de los últimos datos de PVZ. Las fuentes secundarias de búsqueda bibliográfica utilizadas fueron MEDLINE, PubMed, Cochrane, LILACS. Los términos MeSH más frecuentes: *virus sincicial respiratorio*, *palivizumab*, *anticuerpos monoclonales*, *vacunas*, *prevención*, *mortalidad VSR*. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), estudios epidemiológicos nacionales, guías de práctica clínica (GPC), guías de recomendaciones de otros países hasta agosto de 2023.

DISCUSIÓN

1. Virus sincicial respiratorio: epidemiología en Argentina pospandemia

El VSR es un virus ARN que pertenece al género *Pneumovirus* de la familia *Paramyxoviridae*. Se han identificado dos tipos de VSR (A y B), que generalmente circulan de manera conjunta.^{12,13}

Los seres humanos son la única fuente de infección y la transmisión del virus ocurre por contacto directo o cercano con secreciones contaminadas, objetos contaminados o fómites.¹⁴

La pandemia por COVID-19 ha alterado los patrones de circulación viral, con una disminución drástica de los casos de VSR en 2020 y una recuperación de la estacionalidad dos años después.

En la temporada 2023, dentro de la región de las Américas, el estado de la subregión sur ha presentado un aumento temprano de la actividad del VSR. La Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud ha emitido una alerta epidemiológica en la que recomendó fortalecer e integrar la vigilancia de la gripe, el VSR y el SARS-CoV-2, adoptando las medidas necesarias para la prevención y el control de casos graves.¹⁵

En Argentina, la circulación del VSR se observa entre las semanas epidemiológicas (SE) 15-18 hasta la semana 40, con un claro predominio estacional (aproximadamente de mediados de abril a fines de septiembre).

En 2023, se ha observado un aumento temprano de la actividad de los virus respiratorios

y las hospitalizaciones asociadas, principalmente en niños menores de 2 años, que alcanzó niveles previos a la pandemia. Se detectó un incremento en la positividad para VSR desde la SE 13, con un aumento pronunciado, y una positividad mayor en la SE 21, en comparación con los años anteriores, aunque no fueron superados los picos de positividad alcanzados en las temporadas 2018 y 2021¹⁶ (Figura 1). En un total de 120 muestras de pacientes internados menores de 2 años, provenientes de distintas jurisdicciones del país, 104 correspondieron al subtipo A del VSR.

Se recomienda comenzar la campaña de aplicación de PVZ operativamente desde mediados de abril hasta fines de septiembre, adecuándose según vigilancia epidemiológica.

2. Inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales

Durante más de 20 años se ha realizado de forma muy eficaz profilaxis de la infección por VSR con un anticuerpo monoclonal, PVZ, usado en poblaciones de AR de presentar un proceso grave o muy grave de IRAB por VSR.

El PVZ confiere inmunidad contra el VSR, actuando contra el sitio antigénico A de la proteína F viral. Inhibe la fusión celular inducida por el virus. Alcanza niveles séricos y tisulares protectores con una vida media de 18-20 días.^{1,12,17}

El Ministerio de Salud de la Nación desarrolló a partir del año 2007 una prueba piloto; años más tarde se transformó en una política pública

denominada “Estrategia integral de prevención de infecciones respiratorias en PT y CC”. Fue destinada a pacientes asistidos en los consultorios de seguimiento de recién nacido de AR (CSRNAR) del sector público. A partir del año 2011 fue expandida a todo el país y alcanzó una cobertura de alrededor del 70 % de la población objetivo.^{17,18} Según datos proporcionados por la Dirección de Salud Perinatal y Niñez, al 2022 se han inmunizado un total de 20 585 prematuros de AR (Figura 2).

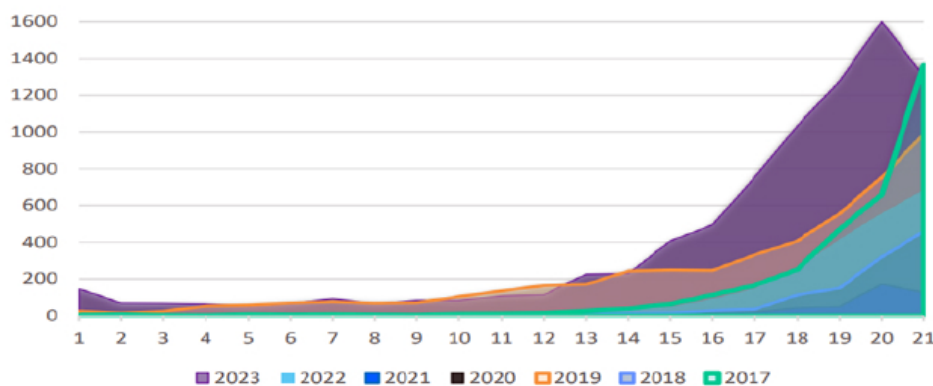
La dosis recomendada de PVZ es de 15 mg/kg/dosis intramuscular, con un máximo de hasta 5 dosis en época estacional, según vigilancia epidemiológica.^{1,19} La administración es cada 28-30 días, debido a que sus concentraciones medias mínimas descienden, y baja la eficacia en la cobertura.

Se recomienda recibir la primera aplicación de PVZ 48-72 horas antes del alta a los niños internados que pertenecen a grupos de AR que nacieron durante los meses de circulación viral.^{4,19}

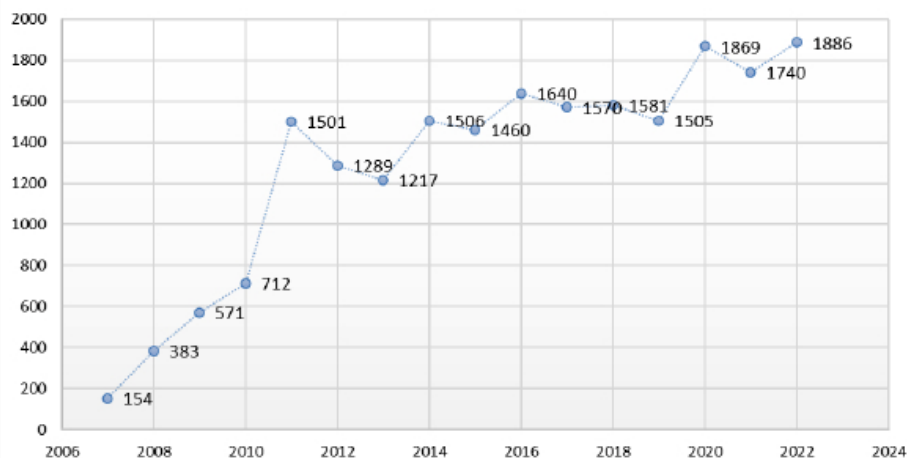
La mayoría de las reacciones adversas observadas fueron transitorias, de tipo leves a moderadas (eritema en el sitio de la inyección, fiebre e irritabilidad son los efectos más frecuentemente reportados).¹² Se debe administrar con precaución en pacientes que presentaron reacciones de hipersensibilidad aguda grave con la primera administración, que presenten plaquetopenia o trastornos de la coagulación, debido a que la vía administración es intramuscular.

No se ha evidenciado interferencia en la

FIGURA 1. Casos de virus sincicial respiratorio según semana epidemiológica. Semanas epidemiológicas 1 a 21. Año 2017-2023 Argentina



Fuente: Elaboración del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología basada en información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0).

FIGURA 2. Pacientes recién nacidos prematuros inmunizados al inicio de la campaña anual por el Ministerio de Salud de la Nación 2007-2022

RNPT: recién nacidos prematuros. PVZ: palivizumab.

Fuente: Datos proporcionados por la Dirección de Salud Perinatal y Niñez. Ministerio Salud de la Nación Argentina.

respuesta a las vacunas con la aplicación de PVZ de manera simultánea o diferida. Se recomienda la inmunización simultánea de vacunas para garantizar el cumplimiento del calendario de vacunación.²⁰

No está indicado el uso de PVZ como tratamiento en caso de infección aguda a VSR. Hasta el momento, no existe evidencia de que, frente a una situación de brote en la terapia neonatal, la administración de PVZ impida la diseminación. Los pacientes que se encuentran recibiendo inmunoprofilaxis y presentan infección por VSR deben continuar recibiendo el esquema iniciado.^{1,20}

3. Recomendación de uso de palivizumab para la población de niños y niñas de Argentina

Las poblaciones beneficiadas por el uso del anticuerpo se encuentran ampliadas en la *Tabla 1*. Se describen las modificaciones relacionadas a la bibliografía actualizada.

Múltiples estudios han demostrado que extender la edad de profilaxis a los recién nacidos de 32-34⁺⁶ semanas, menores de 10 semanas de vida al inicio la temporada de circulación y con 2 factores de riesgo adicionales –concurrencia a guardería, cero lactancia, hermanos o convivientes en edad escolar– reduce significativamente las hospitalizaciones de IRAB por VSR, en comparación con las recomendaciones previas de la Academia Americana de Pediatría de 2014.⁵ Esto se debe al aumento observado en las tasas de

hospitalización en este subgrupo cuando se restringieron los criterios de profilaxis.

Se recomienda inmunizar a PT 32-34⁺⁶ semanas, menores de 10 semanas de vida al inicio de temporada de circulación de VSR, con 2 o más factores de riesgo anteriormente descriptos.

Cardiopatías congénitas

Se recomienda la profilaxis PVZ en menores de 1 año con CC hemodinámicamente significativas (CCHS): comunicación interventricular, canal auriculoventricular, *ductus* arterioso persistente, tetralogía de Fallot, tronco arterioso, anomalía de implantación de las coronarias, ventrículo único, CC reparadas quirúrgicamente con defectos residuales significativos y miocardiopatías.²¹ También en niños menores de 2 años que se encuentren en lista de espera para trasplante cardíaco (TC) o hayan recibido un TC durante la temporada de circulación del VSR. Luego de la cirugía correctiva y, sin defectos residuales significativos, se suspende la profilaxis, porque se considera que el incremento de riesgo ha desaparecido. Si persisten defectos residuales y alteraciones hemodinámicamente significativas, debe repetirse la administración de PVZ, debido a la disminución de anticuerpos que se produce tras la cirugía con circulación extracorpórea.

En Argentina, no hay estudio que demuestre científicamente la necesidad de inmunizar a niños mayores de 1 año con CC; la experiencia dentro del Programa Nacional CC es que nunca se ha logrado completar la inmunización del

TABLA 1. Recomendaciones de palivizumab para la población de niños y niñas**Recomendaciones de profilaxis con palivizumab en prematuros sin displasia broncopulmonar ni cardiopatía congénita**

- Edad gestacional <29 semanas y PN <1000 g, edad ≤12 meses al inicio de la estación VSR.
- Edad gestacional <32 semanas con PN <1500 g y ≤6 meses de edad cronológica al inicio de la estación VSR.
- Edad gestacional 32 a 34¹⁶ semanas, edad menor de 10 semanas de vida al inicio de la estación VSR con 2 factores de riesgo adicionales: concurrencia a guardería, cero lactancia materna, hermanos o convivientes en edad escolar.

Recomendación de profilaxis con palivizumab en pacientes con displasia broncopulmonar

- Todos en el primer año de edad cronológica.
- En el segundo año, es recomendable hacer profilaxis en pacientes que hayan requerido tratamiento (suplemento de O₂, broncodilatadores, diuréticos) en los 6 meses anteriores al inicio de la estación de VRS o que sean dados de alta durante ella.

Recomendación de profilaxis con palivizumab en pacientes con cardiopatías congénitas

- Niños de edad <12 meses con CCHS, miocardiopatías, al inicio de la temporada de administración del anticuerpo.
- Niños de <2 años con CC en lista de trasplante cardíaco o que hayan recibido un trasplante cardíaco durante la temporada de circulación del VSR.

CCHS: manifestada por insuficiencia cardíaca que requiere tratamiento, pacientes con hipertensión pulmonar moderada o grave, o aquellos que presentan cianosis. Luego de la cirugía correctiva y sin defectos residuales significativos, suspender profilaxis.

Otras poblaciones que podrían considerarse candidatas a PVZ (ver descripción en texto)

- Síndrome de Down: si presentan comorbilidades como CC o prematuridad.
- Enfermedades neuromusculares graves <2 años de edad con AR de IRAB; insuficiencia respiratoria o alteración del mecanismo de depuración de la vía aérea.
- Inmunodeficiencias combinadas graves.
- Hernia diafragmática congénita <2 años con otros factores de riesgo asociados (O₂ domiciliario; HTP moderada-grave).
- Fibrosis quística.*
- Malformaciones pulmonares (VAS y/o parénquima).*
- Enfermedad pulmonar intersticial.*

* Que reúnan criterios desarrollados en el texto evaluados por el especialista.

Dosis: 15 mg/kg en intervalos mensuales cada 28-30 días durante toda la estación VSR (máximo 5 dosis).

VRS: virus sincicial respiratorio. PN: peso al nacer. CCHS: cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas. HTP: hipertensión pulmonar. VAS: vías aéreas superiores.

100 % de los niños ingresados en la campaña. Varios factores podrían identificarse para no alcanzar la cobertura deseada: la distancia, la corresponsabilidad y/o dificultades en el acceso.

Síndrome de Down

Estos lactantes presentan un riesgo significativamente mayor de IRAB grave por VSR, con aumento de las hospitalizaciones, mortalidad y soporte respiratorio comparados con la población pediátrica general.²² Los estudios disponibles muestran resultados contradictorios sobre el beneficio clínico del uso profiláctico de PVZ en cuanto a la reducción de hospitalizaciones en esta población.²³ La evidencia sugiere utilizar PVZ de rutina en bebés con síndrome de Down, que presenten comorbilidades asociadas (ej.: PT - DBP - CC - etc.).²³

Enfermedades neuromusculares

Los niños con enfermedades neuromusculares menores de 2 años tienen alto riesgo de

insuficiencia respiratoria y/o alteración de los mecanismos de depuración de la vía aérea, que generarían mayor hospitalización al presentar IRAB de mayor gravedad, con necesidad aumentada de ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y asistencia respiratoria mecánica (ARM), en comparación con niños previamente sanos.²⁴ Las recomendaciones varían entre las diferentes sociedades y comités de expertos en cuanto al uso de PVZ.²⁵ Se recomienda aplicar PVZ a menores de 2 años con esta condición y características.

Inmunodeficiencias

Está bien establecido que se asocian a mayor morbimortalidad de IRAB por VSR,²⁶ y el riesgo de hospitalización en el primer año de vida es alto.²⁷ Este grupo es muy heterogéneo y faltan datos para poder establecer una recomendación firme a favor.²⁸ Se podría considerar la indicación en el caso de lactantes con inmunodeficiencia combinada grave menores de 1 año de vida.

Hernia diafragmática congénita (HDC)

Se ha reportado que los lactantes con HDC presentan mayor riesgo de hospitalizaciones por IRAB.²⁹ Varios estudios controlados no han podido demostrar una reducción significativa de las tasas de hospitalización en pacientes con HDC que recibieron profilaxis PVZ en comparación con los que no la recibieron.³⁰ Se recomienda su uso en pacientes menores de 2 años, que presenten FR para IRAB grave por VSR, requieran oxigenoterapia o presenten hipertensión pulmonar moderada o grave.

Fibrosis quística, enfermedad pulmonar intersticial, malformación congénita de la vía aérea, malformaciones pulmonares

Pacientes menores de 2 años que podrían tener beneficios de recibir tratamiento, sea por encontrarse en una etapa grave de su enfermedad en temporada de circulación de VSR, y/o presenten comorbilidades para IRAB grave con riesgo de insuficiencia respiratoria aguda o riesgo de vida deben ser evaluados en forma individual por el especialista para su indicación.^{31,32}

4. Estrategias en prevención de infección del virus sincicial respiratorio pospandemia y el impacto futuro de las vacunas

Las medidas de prevención (*Tabla 2*) universales son de suma importancia, independientemente de los avances en cuanto

a la inmunización pasiva con los diferentes anticuerpos monoclonales, vacunas específicas para VSR y antivirales para su tratamiento. Numerosos estudios han demostrado que la exposición posnatal al humo se asoció con un aumento del 300 % en las probabilidades (OR ajustada 4,19; IC95% 2,51-6,98) de contraer la enfermedad o de requerir hospitalización por VRS.³³

Jardines maternos

No hay evidencia científica sobre la asistencia a jardines maternos en niños y niñas con factores de riesgo biológicos para IRAB grave; sin embargo, se recomienda, de ser posible la no concurrencia el primer año de vida. Son necesarios estudios adicionales sobre la situación general de los centros de cuidado infantil, en materia de prevención de infecciones.^{34,35}

Lactancia

El efecto protector de la lactancia materna (LM) fue demostrado en múltiples estudios. Los niños que se alimentan con LM tienen casi 3 veces menos riesgos de ser internados por IRAB.³⁶ Un estudio que comparó la proporción de niños amamantados durante su primer año pudo demostrar que la LM es un factor protector contra las infecciones respiratorias, gastrointestinales y de oído, cuando era sostenida al menos 6 meses después del nacimiento.³⁷ El efecto protector de la LM exclusiva contra IRA durante el día 61 a

TABLA 2. Medidas generales de prevención

Medidas de higiene personal	Lavado de manos con jabón, mantener las uñas cortas, no higienizar chupetes con saliva del cuidador.
Precaución con alimentos	Higiene de manos antes de la extracción de leche humana y/o en la preparación de fórmulas.
Ambientales	Evitar la exposición al humo de cigarrillo, áreas en construcción, aerosolización de partículas y la humedad, el hacinamiento y visitas de personas enfermas. Estricta higiene de celulares, pisos y superficies. Se recomienda usar juguetes fáciles de desinfectar y que no retengan polvo. Ventilación ambiental natural.
Capacitación a los cuidadores	Sobre la prevención de infecciones respiratorias, y pautas de alarma ante la sintomatología de IRAB para no demorar la consulta.
Medidas de prevención para tener en cuenta en los trabajadores de la salud	Higiene de las manos con antiséptico. Uso de guantes descartables para los cuidados habituales y manejo de secreciones, y estériles para procedimientos invasivos. Barbijo y protección ocular. Evitar el desplazamiento de los pacientes fuera de la sala o la zona de aislamiento. Evitar procedimientos que generan aerosoles y que se asocian con el riesgo de transmisión de agentes patógenos. Inmunización completa en todo el personal de salud con vacuna antigripal, SARS CoV-2, triple bacteriana acelular.

IRAB: infecciones respiratorias agudas bajas.

180 de vida fue 4 veces más en comparación con los que no recibieron LM.³⁸ El metaanálisis de Lamberti *et al.* 2013 muestra que la LM reduce significativamente el riesgo de neumonía y muerte por neumonía en niños menores de 2 años. Los autores concluyen que la LM en los primeros 23 meses es una intervención clave para reducir la morbilidad infantil por neumonía.¹⁸ En lactantes, disminuye la incidencia de infecciones respiratorias y de diarrea, reduciéndose el riesgo de hospitalización por ambas patologías en un 57 % y un 72 %, respectivamente³⁹ (Tabla 3).³⁷⁻⁴³

Educación y vacunas

Educar a los cuidadores primarios sobre la prevención de infecciones respiratorias, para disminuir la posibilidad de contagio en RNAR, es una intervención de bajo costo y alto impacto. Se sugiere la vacunación completa de convivientes responsables del cuidado del RNAR, especialmente con triple bacteriana acelular, antigripal y SARS CoV-2. Se recomienda utilizar el calendario argentino de vacunación y vacuna séxtuple acelular en niños <1500 g de peso al nacer de acuerdo con la edad cronológica del niño.^{44,45}

Con respecto a los puntos anteriormente mencionados, se mantienen las recomendaciones generales para las diferentes poblaciones de riesgo con respecto al documento publicado en el 2015.

Nirsevimab

Este nuevo anticuerpo monoclonal tipo IgG1k humano recombinante de larga duración neutralizante de la conformación de prefusión de la proteína VSR con vida media de como mínimo 5 meses se administra en una dosis única, antes de la temporada del VSR. Está demostrada la eficacia y seguridad. Se abre la posibilidad de realizar inmunoprofilaxis a todos los lactantes sanos, además de ampliar a otros grupos de riesgo, para prevenir IRAB grave, fundamentalmente en el primer año de vida.⁴⁶ Este fármaco fue aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en diciembre de 2023.

Vacunas contra el virus sincicial respiratorio

Se desarrolló una vacuna preF contra el VSR para ser aplicada en embarazadas. Los estudios demostraron su seguridad para prevenir

enfermedad grave por VSR en lactantes hasta los 6 meses de edad. Se observó una eficacia en lactantes del 69,4 % durante el período de seguimiento de 6 meses. Sus efectos secundarios fueron mayormente leves a moderados.^{47,48} Fue aprobada para uso en embarazadas y autorizada por ANMAT para ser aplicada entre las semanas 32 y 36.

CONCLUSIONES

Estas recomendaciones deben tomarse como guías generales. Se recomienda continuar usando PVZ en los grupos poblacionales categorizados de AR. La evidencia demuestra que es eficaz para disminuir la morbilidad y los días de hospitalización de los pacientes RNAR.

La bibliografía revisada muestra indicaciones contundentes para el empleo de PVZ en pacientes PT y con CC. Los prestadores públicos o privados deben arbitrar los medios para garantizar este estándar de cuidado.

Es fundamental que las madres reciban el apoyo para la LM, así como la capacitación continua de los cuidadores en medidas de prevención de IRAB. Para lograrlo, es de suma importancia el rol que tienen los efectores de salud para iniciar, establecer y mantener la LM, principal acción preventiva de las enfermedades respiratorias, para cumplimentar con este estándar de cuidado.

Estamos frente a un cambio transicional importante de una enfermedad que nos llevará al control del VSR en unos años. Los autores consideran que esta recomendación es dinámica, debe ser monitoreada en forma permanente y ajustarse a la situación epidemiológica nacional. ■

Agradecimientos

Agradecemos el esfuerzo realizado, la contribución profesional y humana permanente, durante la realización del presente documento de la Lic. Aldana Ávila, la Lic. Ana Quiroga, la Lic. Marcela Arimany, la Dra. Patricia Fernández, la Dra. María Eugenia Olivetti y el Dr. Ricardo Nieto.

GRUPO PALIVIZUMAB SAP

Gabriela Bertani, Lucrecia Bossi, Lidia Giúdice, Tania Piedrasanta, Diana Fariña, Etelvina Soria, Mariana Sorgetti, Néstor Vain, María J. Bosaleh, Eliana A. Medela, Manuela Dicembrino, María F. Lución, María del V. Juárez, Norberto Giglio, Guillermina Soraiz, Gonzalo Pérez Marc, Ana Urenda.

TABLA 3. Lactancia materna y virus sincicial respiratorio

Autor	Año	Metodología	Resultados
Branger B ³⁷	2023	Cuestionarios sobre alimentación, datos sociodemográficos y motivo de consulta a padres en urgencias pediátricas de 5 hospitales ubicados en Pays de Loire (Francia) en 2018 y 2019. Población: 741 lactantes.	La lactancia materna es un factor protector contra infecciones respiratorias, gastrointestinales y de oído cuando se da los primeros 6 meses de vida [OR = 0,53 (0,34-0,82); p = 0,004].
Kuriakose S ³⁸	2020	Estudio de cohorte prospectivo entre recién nacidos a término con >2500 g de peso al nacer, 2012. Según los hábitos de alimentación, se clasificaron en dos grupos. Fueron seguidos desde el día 61 hasta el día 180 de vida para evaluar los hábitos de alimentación y los episodios de IRA.	Los datos de este estudio confirmaron el efecto protector de la lactancia materna exclusiva contra IRA durante el día 61 a 180 de vida. La razón de probabilidad de tener IRA por falta de lactancia materna exclusiva entre los días 61 y 180 de vida fue de 3,863.
Frank NM ³⁹	2019	Grupo de estudio de 6861 niños entre 3 y 18 meses, y 5666 niños de hasta 4 años. El análisis se realizó mediante modelos de regresión logística con metodología de ecuación de estimación generalizada. Todos los modelos fueron ajustados por posibles variables de confusión.	La lactancia materna puede proteger contra múltiples enfermedades respiratorias y gastrointestinales agudas en algunos niños hasta por lo menos los 6 meses de edad. La duración de la lactancia materna exclusiva protege en cierto modo de la otitis media incluso después de que se ha interrumpido la lactancia.
Shakib J.H. ⁴⁰	2019	Estudio aleatorizado, observacional doble ciego, placebo-ensayo controlado de vacunación VSR-F durante el tercer trimestre del embarazo. Como subestudio del ensayo principal, se evalúa la leche materna en vacunados y receptores de placebo en 3 sitios de estudio en Bangladesh, Nueva Zelanda y Estados Unidos.	Altos niveles sostenidos de anticuerpos anti-VSR específicos en leche materna sugieren que la lactancia materna puede proporcionar protección contra el VSR al lactante. Se necesitan estudios adicionales para determinar el impacto inmunológico de la leche materna después de la inmunización materna VSR. Los anticuerpos neutralizantes específicos de VSR/A fueron 3 veces más altos en el calostro de los receptores de la vacuna VSR-F en relación con los controles (p 0,0333).
Civra A ⁴¹	2021	Diseño no experimental transversal prospectivo de dos grupos. El calostro fue recolectado de madres de recién nacidos prematuros (N = 10) y los derivados extracelulares fueron purificados y caracterizados. Los derivados extracelulares se probaron <i>in vitro</i> contra el rotavirus y el virus respiratorio sincicial y el paso de la replicación viral fue inhibido.	Demostraron la actividad antiviral intrínseca del calostro humano contra el rotavirus y el virus respiratorio sincicial. Las vesículas extracelulares actúan interfiriendo con los primeros pasos del ciclo de replicación viral.
Mineva GM ⁴²	2022	Artículos seleccionados según los criterios establecidos de inclusión/exclusión para bebés de 0 a 12 meses de edad desde 2000 hasta 2021.	Esta revisión muestra que la lactancia materna exclusiva y parcial reduce la gravedad de la enfermedad, la duración de la estancia hospitalaria y el requerimiento de oxígeno suplementario.
Klein I ⁴³	2008	Estudio prospectivo de una cohorte mediante el uso de 2 estrategias diferentes: predictores del primer episodio de rehospitalización mediante análisis univariados y multivariados mediante regresión robusta de Poisson y número medio de rehospitalizaciones entre grupos mediante modelos binomiales negativos de regresión múltiple.	La lactancia materna disminuyó el riesgo de enfermedad pulmonar aguda grave en las niñas, pero no en los niños. Estos hallazgos sugieren que la protección de la leche materna no se otorga universalmente mediante la transferencia pasiva de inmunidad humoral (que debería ser indiferente al sexo), muestran que los síntomas respiratorios pueden ser susceptibles a una modulación inespecífica e identifican a las niñas lactantes prematuras no amamantadas como un grupo en riesgo de padecer enfermedad pulmonar aguda grave.

IRA: infección respiratoria aguda. VSR: virus sincicial respiratorio. N: número.

Los colaboradores del presente documento pertenecen a las siguientes afiliaciones:

Área de Trabajo de Recién Nacidos de Alto Riesgo CEFEN: GB, LB, LG, TP.; *CEFEN:* DF, ES, MS, NV.; *Comité de Cardiología:* MJB, EAM.; *Comité de Neumonología:* MD.; *Subcomisión de Epidemiología:* MFL, MVJ.; *Subcomisión de Investigación:* NG.

REFERENCIAS

- Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN); Fernández Jonusas S, Albas Maubett D, Satragno D, Cattaino A, Martín Alonso M, et al. Recomendaciones sobre el uso de Palivizumab. Actualización 2015. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(1):84-8.
- Leone MB, Ponti DA, Fernández Berengeno MN, Grisolia NA, Aprea VP, Yazle de Puleio ML, et al. Pesquisa de virus respiratorios habituales en pacientes pediátricos ambulatorios, a dos años de la pandemia por COVID-19. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(4):264-8.
- Krilov LR, Forbes ML, Goldstein M, Wadhawan R, Stewart DL. Severity and Cost of RSV Hospitalization Among US Preterm Infants Following the 2014 American Academy of Pediatrics of Pediatrics Policy Change. *Infect Dis Ther.* 2021;10(Suppl 1):27-34.
- Caballero M, Bianchi AM, Diaz Grigaites S, de la Iglesia Niveyro P, Nuño A, Valle S, et al. Community Mortality Due to Respiratory Syncytial Virus in Argentina: Population-based Surveillance Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(Suppl 3):S210-7.
- Sun M, Lai H, Na F, Li S, Qiu X, Tian J, et al. Monoclonal Antibody for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus in Infants and Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2023;6(2):e230023.
- Lanari M, Anderson EJ, Sheridan-Pereira M, Carbonell-Estrany X, Paes B, Rodgers-Gray BS, et al. Burden of respiratory syncytial virus hospitalization among infants born at 32-35 weeks' gestational age in the Northern Hemisphere: pooled analysis of seven studies. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e170.
- Goldstein M, Fergie J, Krilov LR. Impact of the 2014 American Academy of Pediatrics Policy on RSV Hospitalization in Preterm Infants in the United States. *Infect Dis Ther.* 2021;10(Suppl 1):17-26.
- Aranda SS, Polack FP. Prevention of Pediatric Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Illness: Perspectives for the Next Decade. *Front Immunol.* 2019;10:1006.
- Perelli L, García Martí S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, et al. Palivizumab para prevenir infecciones respiratorias bajas por virus sincicial respiratorio. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe de Respuesta Rápida N°741, Buenos Aires, 2019. [Consulta: 10 de junio de 2024]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/04/1178344/iecs-irr-741-1.pdf>
- Castillo LM, Bugarin G, Arias JC, Barajas Rangel JI, Serra ME, Vain N. One-year observational study of palivizumab prophylaxis on infants at risk for respiratory syncytial virus infection in Latin America. *JPediatr (Rio J).* 2017;93(5):467-74.
- Bauer G, Bossi L, Santoalla M, Rodriguez S, Fariña D, Speranza A. Impacto de un programa de prevención de infecciones respiratorias en lactantes prematuros de alto riesgo: estudio prospectivo y multicéntrico. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(2):111-8.
- Argentina. Ministerio de Salud. Aplicación de Palivizumab para la prevención de IRAB en población vulnerable. Campaña 2017. [Consulta: 10 de junio de 2024]. Disponible: <https://bancos.salud.gov.ar/sites/default/files/2018-10/0000000968cnt-palivizumab-lineamientos-tecnicos-2017.pdf>
- Gonzales T, Bergamasco A, Cristarella T, Goyer C, Wojdyla M, Oladapo A, et al. Effectiveness and Safety of Palivizumab for the Prevention of Serious Lower Respiratory Tract Infection Caused by Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Review. *Am J Perinatol.* 2024;41(S 01):e1107-15.
- Argentina. Ministerio de Salud. Guía para la vigilancia Epidemiológica y Recomendaciones para la prevención y Control de las Infecciones Respiratorias Agudas 2023. [Consulta: 10 de junio de 2024]. Disponible en: https://bancos.salud.gov.ar/sites/default/files/2023-05/guia-vigilancia-ira_2023.pdf
- Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica: Influenza, virus respiratorio sincicial y SARS-CoV-2. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2023. [Consulta: 10 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-influenza-virus-respiratorio-sincicial-sars-cov-2-6-junio-2023>
- Argentina. Ministerio de Salud. Boletín integrado de vigilancia. 2023;656(SE22). [Consulta: 10 de junio de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gov.ar/recurso/boletin-epidemiologico-nacional-656-se-22>
- Argentina. Ministerio de Salud. Prevención de la infección respiratoria aguda grave por virus sincicial respiratorio en pediatría. Anticuerpo monoclonal específico (Palivizumab). Lineamientos técnicos. 2014. [Consulta: 10 de junio de 2024]. Disponible en: https://bancos.salud.gov.ar/sites/default/files/2018-10/0000000500cnt-2014-04_lineamientos-palivizumab.pdf
- Lamberti LM, Zakarija-Grković I, Fischer Walker CL, Theodoratou E, Nair H, Campbell H, et al. Breastfeeding for reducing the risk of pneumonia morbidity and mortality in children under two: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2013;13(Suppl 3):S18.
- Chile. Ministerio de Salud. Protocolo 2018. Profilaxis de la infección del Virus Respiratorio Sincicial con Palivizumab para prematuros con y sin diagnóstico de Displasia Broncopulmonar. [Consulta: 10 de junio de 2024]. Disponible en: https://www.supersalud.gov.cl/difusion/665/articles-18149_recurso_1.pdf
- Committee on Infectious Diseases. Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections". *Pediatrics.* 2009;124(6):1694-701.
- Chaw PS, Lan Wong SW, Cunningham S, Campbell H, Mikolajczyk R, Nair H, et al. Acute Lower Respiratory Infections Associated with Respiratory Syncytial Virus in Children with Underlying Congenital Heart Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis.* 2020;222(Suppl 7):S613-9.
- Li A, Wang D, Lanctôt K, Mitchell I, Paes A, CARESS Investigators. Comparing First- and Second year Palivizumab Prophylaxis in Patients with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease in the CARESS Database (2005-2015). *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(5):445-50.
- Kimura T, Takeuchi M, Kawakami K. Utilization and efficacy of palivizumab for children with Down Syndrome. *Pediatr Int.* 2020;62(6):677-82.
- Resch B, Manzoni P, Lanari M. Severe respiratory syncytial Virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndrome. *Paediatr Respir Rev.*

- 2009;10(3):148-53.
25. Manzoni P, Paes B, Lanctôt KL, Dall'Agnola A, Mitchell I, Calabrese S, et al. Outcomes of Infants Receiving Palivizumab Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus in Canada and Italy: An International, Prospective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(1):2-8.
 26. Caserta MT, O'Leary ST, Munoz FM, Ralston SL, Committee on Infectious Diseases. Palivizumab Prophylaxis in Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2023;152(1):e2023061803.
 27. González-Granado LI, Martín-Nalda A, Alsina L, Neth O, Santamaría M, Soler-Palacín P, et al. Respiratory syncytial virus infections requiring hospitalization in patients with primary immunodeficiency. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022;96(6):492-500.
 28. Villa M, Merhar C, Nieves E, Palma A, Di Giovanni D, Orellana JC, et al. Recomendaciones para el cuidado, prevención de infecciones y quimioprofilaxis en los errores innatos de la inmunidad. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(1):e202202885.
 29. Lewis L, Sinha I, Losty PD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in congenital diaphragmatic hernia: A systematic review of prevalence rates and palivizumab prophylaxis. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(1):239-44.
 30. Resch B, Liziczai K, Reiterer F, Freidl T, Haim M, Urlesberger B. Respiratory syncytial virus associated hospitalizations in children with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(2):184-8.
 31. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD007743.
 32. McGirr AA, Schwartz KL, Allen U, Solomon M, Sander B. The cost-effectiveness of palivizumab in infants with cystic fibrosis in the Canadian setting: A decision analysis model. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(3):599-606.
 33. Behrooz L, Balekian D, Kamal Faridi M, Espinola JA, Townley LP, Camargo CA Jr. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and risk of severe bronchiolitis during infancy. *Respir Med*. 2018;140:21-6.
 34. Alexandrino AS, Santos R, Melo C, Bastos JM. Risk factors for respiratory infections among children attending day care centres. *Fam Pract*. 2016;33(2):161-6.
 35. Serra ME. Prevención de infecciones respiratorias en jardines maternos: recomendaciones y revisión sistemática de la evidencia. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(4):323-31.
 36. Galton Bachrach VR, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(3):237-43.
 37. Branger B, Bainier A, Martin L, Darviot E, Forgeron A, Sarthou L, et al. Breastfeeding and respiratory, ear and gastrointestinal infections, in children, under the age of one year, admitted through the paediatric emergency departments of five hospitals. *Front Pediatr*. 2023;10:1053473.
 38. Kuriakose S, Kaimal RS, Cherian V, Peter P. Comparison of incidence of acute respiratory infection in exclusively breastfed infants and not exclusively breastfed infants from 61 to 180 days of age: A prospective cohort study. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(6):2823-9.
 39. Frank NM, Lynch KF, Uusitalo U, Yang J, Lönnrot M, Virtanen SM, et al. The relationship between breastfeeding and reported respiratory and gastrointestinal infection rates in young children. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):339.
 40. Shakib J, Varner M, Fiuza M, Trenholme AA, Baqui A, French S, et al. Immunoglobulin A, immunoglobulin G, and neutralizing antibodies to respiratory syncytial virus increase in human milk following immunization with and RSV F protein vaccine. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(6):669-70.
 41. Civra A, Francese R, Donalizio M, Tonetto P, Coscia A, Sottemano S, et al. Human Colostrum and Derived Extracellular Vesicles Prevent Infection by Human Rotavirus and Respiratory Syncytial Virus in Vitro. *J Hum Lact*. 2021;37(1):122-34.
 42. Mineva G, Putrill H, Dunne C, Philip R. Impact of breastfeeding on the incidence and severity of respiratory syncytial virus (RSV)- associated acute lower respiratory infections in infants: a systematic review highlighting the global relevance of primary prevention. *BMJ Glob Health*. 2023;8(2):e009693.
 43. Klein I, Bergel E, Gibbons L, Coviello S, Bauer G, Benitez A, et al. Differential gender response to respiratory infections and to the protective effect of breast milk in preterm infants. *Pediatrics*. 2008;121(6):e1510-6.
 44. Argentina. Ministerio de Salud. Calendario Nacional de Vacunación 2022. [Consulta: 10 de junio de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/calendario-nacional-de-vacunacion-2022>
 45. Argentina. Ministerio de Salud. Recién nacidos prematuros, Vacuna Séxtuple Acelular. Lineamientos técnicos. 2013. [Consulta: 10 de junio de 2024]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000444cnt-2013-10_lineamientos-sextuple-en-prematuros.pdf
 46. Hammit LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022;386(9):837-46.
 47. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EA, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1451-64.
 48. Lución MF, Gentile Á. Prevención de las infecciones por virus sincicial respiratorio: un futuro prometedor. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(5):e202310098.

**Sociedad Argentina
de Pediatría**



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor