



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor

Archivos Argentinos de Pediatria

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

Acceso abierto 

ISSN 0325-0075

ISSN 1668-3501

Editorial

Inteligencia artificial en publicación científica: la tecnología avanza, la integridad debe permanecer

M. Ibarra, et al.

Comentarios

Síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros: recomendaciones actuales

J. Meritano

Impacto del líquido amniótico meconial del nacimiento a la infancia: ¿efectos adversos o protectores?

N. E. Rossato, et al.

Artículos originales

Cirugía fetal abierta de espina bífida en un hospital de tercer nivel de Argentina: resultados a corto y mediano plazo

J. Moren, et al.

Desde el comienzo hasta 2023; ¿afectó la pandemia por COVID-19 la ansiedad de los padres y los niños preescolares de la misma manera a la largo del tiempo?

Ş. Türe, et al.

Proceso de donación en pediatría: estudio retrospectivo en cinco centros de Argentina

M. J. Cyunel, et al.

Búsqueda parental sobre salud en internet: cómo la cibercondría y la alfabetización en salud influyen en las decisiones sobre la salud pediátrica

Z. G. Ergün Özdel, et al.

Perfil clínico y de laboratorio del dengue en niños durante el brote 2023-2024 en Buenos Aires, Argentina

F. Escarrá, et al.

¿Podría un paquete de cuidados neonatales ser una estrategia prometedora para la prevención de la hemorragia intraventricular en los prematuros? Estudio de cohorte observacional retrospectivo

I. Guney Varal, et al.

Comunicaciones breves

Nuevo punto de corte de hemoglobina propuesto por la Organización Mundial de la Salud: su impacto en la prevalencia de anemia en menores de 2 años

A. Varea, et al.

Desarrollo de un protocolo de evaluación para operacionalizar el conjunto básico de la Clasificación Internacional del Funcionamiento para población con parálisis cerebral

L. J. Escobar Zuluaga, et al.

Artículo especial

Procesos aplicados a la elaboración de fórmulas infantiles y alimentos para propósitos médicos específico

D. Kabbache, et al.

Actualización

Estrategias de intervención psicológica en adolescentes con diabetes mellitus tipo I: una revisión de la literatura

J. Martín-Ávila, et al.

Reportes de casos

Polineuropatía periférica asociada a voriconazol

B.J. González, et al.

Histiocitosis de células de Langerhans multisistémica con compromiso gastrointestinal en un lactante

K. Fiestas, et al.

Experiencia con denosumab en el tratamiento de enfermedades óseas en pediatría en un hospital de tercer nivel

A. Feller, et al.

Hipertransaminasemia idiopática por una nueva mutación homocigota en el gen *NR1H4*

R. Kaya, et al.

Síndrome de Cushing cíclico y alteraciones endocrinas en dos niños con complejo de Carney

A. Feller, et al.

Cartas al editor

Archivos hace 75 años

La punción biopsia hepática

H. O. Rinaldi

Revisores de los trabajos recibidos durante el año 2025

Sociedad Argentina de Pediatría

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Consenso sobre gastrostomías en pediatría: un enfoque multidisciplinario

J. Fraga, 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 2025-2027**

Presidente

Dra. Verónica Sabina Giubergia

Vicepresidente 1°

Dra. Elizabeth Patricia Bogdanowicz

Vicepresidente 2°

Cinthia Victoria Bastianelli

Secretaria General

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

Prosecretaria General

María Florencia Lucion

Tesorero

Manuel Rocca Rivarola

Secretaria de Educación Continua

Mariana del Pino

Secretario de Regiones, Filiales

y Delegaciones

Nicolás Molina Favero

Secretario de Relaciones

Institucionales

Gastón Pablo Pérez

Secretaria de Subcomités, Comités

y Grupos de Trabajo

Andrea Mariana Exeni

Secretaria de Medios y

Relaciones Comunitarias

Ángela Silvia Nakab

Secretaria de Actas y Reglamentos

Natalia Verónica Gamba

Vocal 1°

María Julieta Rosso

Vocal 2°

José Humberto Cárdenas Cumana

Vocal 3°

Jimena Dri

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

Producción gráfica

IDEOGRAFICA
SERVICIOS EDITORIALES

ideografica1988@gmail.com

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)

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

Dr. Raúl Bustos (Montevideo, Uruguay)

Dr. Dioclecio Campos Júnior (Brasilia, Brasil)

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

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 Lapunzina (Madrid, España)

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

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

Dr. Justo Padilla Ygreña (Lima, Perú)

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

Dr. Alberto Roseto (Compiègne, Francia)

Dr. José Tantalén Da Fieno (Lima, Perú)

Dr. Máximo Vento (Valencia, España)

Consejo Asesor

Dr. Ramón Exeni (San Justo, Argentina)

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

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

Secretaría: Analía 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

Inteligencia artificial en publicación científica: la tecnología avanza, la integridad debe permanecer
Mariano Ibarra, Fernando Ferrero e202510907

Comentarios

Síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros: recomendaciones actuales
Javier Meritano e202510721

Impacto del líquido amniótico meconial del nacimiento a la infancia: ¿efectos adversos o protectores?
Norma E. Rossato, Néstor E. Vain e202510742

Artículos originales

Cirugía fetal abierta de espina bífida en un hospital de tercer nivel de Argentina: resultados a corto y mediano plazo
Juliana Moren, Daniel Russo, Fernando Palma, Marcelo González-Bernal, Ernesto Beruti, Rodolfo Fregonese, Gabriel Musante, Hernán Allegrotti, Florencia Contino Storz, Ángeles Cibert, María F. Jousse, Mora Achaval, Josefina Maquieira, Adolfo Etchegaray e202510702

Desde el comienzo hasta 2023; ¿afectó la pandemia por COVID-19 la ansiedad de los padres y los niños preescolares de la misma manera a la largo del tiempo?
Şenay Türe, Sevtap Velipaşaoğlu e202510768

Proceso de donación en pediatría: estudio retrospectivo en cinco centros de Argentina
Mariana J. Cyunel, Sabina I. Ramos Elizagaray, Ricardo J. Ponce, César E. Santini, Mariela I. Subirá e202510738

Búsqueda parental sobre salud en internet: cómo la cibercondría y la alfabetización en salud influyen en las decisiones sobre la salud pediátrica
Zeynep G. Ergün Özdel, Güven Özkaya, Şenay Türe e202510771

Perfil clínico y de laboratorio del dengue en niños durante el brote 2023-2024 en Buenos Aires, Argentina
Florencia Escarrá, María C. Ravina, Marcela López Yunes, Cristina Videla, Alicia Lucero, Camila Parellada, Dolores Luciani, Santiago Vidaurreta e202510841

¿Podría un paquete de cuidados neonatales ser una estrategia prometedora para la prevención de la hemorragia intraventricular en los prematuros? Estudio de cohorte observacional retrospectivo
Ipek Guney Varal, Pelin Dogan, Guneş O. Izmir Dikici e202510776

Comunicaciones breves

Nuevo punto de corte de hemoglobina propuesto por la Organización Mundial de la Salud: su impacto en la prevalencia de anemia en menores de 2 años
Ana Varea, Liliana Disalvo, Marisa Sala, Natalia Matamoros, María V. Fasano, Horacio F. González e202510670

Desarrollo de un protocolo de evaluación para operacionalizar el conjunto básico de la Clasificación Internacional del Funcionamiento para población con parálisis cerebral
L. Johana Escobar Zuluaga, María de las M. Ruiz Brunner, Eduardo Cuestas, Elisabeth Cieri, Ana L. Condananzi, Carolina Ayllon, Verónica Schiariti e202410550

Artículo especial

Procesos aplicados a la elaboración de fórmulas infantiles y alimentos para propósitos médicos específico
Diana Kabbache, Natalia V. Ratti, Silvina Tasat, Gabriel Vinderola e202510755

Actualización

Estrategias de intervención psicológica en adolescentes con diabetes mellitus tipo I: una revisión de la literatura
Javier Martín-Ávila, Esther Rodríguez-Jiménez, Selene Valero-Moreno, Inmaculada Montoya-Castilla, Marián Pérez-Marín e202510641

Reportes de casos

Polineuropatía periférica asociada a voriconazol
Bárbara J. González, Paula Ivarola, Miguel Miranda, Roberto Caraballo, M. Soledad Monges e202410599

Histiocitosis de células de Langerhans multisistémica con compromiso gastrointestinal en un lactante
Kerly Fiestas, Wilma Geraige, Mariana Torres, Paula Roitman, Karina Arco, Giuliana Vaquer e202510752

Experiencia con denosumab en el tratamiento de enfermedades óseas en pediatría en un hospital de tercer nivel
Ana Feller, Mariana Aziz, Silvia Gil, Daniela Fortunati, Marianela Viso, María de los Ángeles Insúa Beverina, Natalia Bermejo, Ianina Soría, Adriana Rosé, Marta Ciaccio, Gisela Viterbo e202510708

Hipertransaminasemia idiopática por una nueva mutación homocigota en el gen NR1H4
Reyhan Kaya, Meltem Gümüş, Anna C. Ergani, Halil H. Emiroğlu, Ebru Marzioğlu Özdemir e202410617

Síndrome de Cushing cíclico y alteraciones endocrinas en dos niños con complejo de Carney
Ana Feller, Lincolns Mendoza, Cynthia Ferrari, María C. Mattone, Mariana Aziz, Julieta Strambach, Carolina Pérez Espinosa, Paula Flores, Laura Galluzzo Mutti, Pablo Ramírez, Mariana Costanzo e202510743

Cartas al editor e202510880

Archivos hace 75 años

La punción biopsia hepática
Héctor O. Rinaldi e202510966

Revisores de los trabajos recibidos durante el año 2025 e202510965

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

Consenso sobre gastrostomías en pediatría: un enfoque multidisciplinario
Jimena Fraga, Cecilia E. Zubiri, Juan Varón, Silvia del C. Intruvini, Vanesa E. Zaslavsky, Judith Cohen Sabban, Ana M. Rocca, Guillermo P. Alarcón, Karina A. Leta, Horacio Bigón, Pablo E. Aubone, Hernán Gaviño, Florencia Vans Landschoot e202510789

Editorial

Artificial intelligence in scientific publishing: technology advances, integrity must remain
Mariano Ibarra, Fernando Ferrero e202510907

Comments

Respiratory distress syndrome in preterm newborns: current recommendations
Javier Meritano e202510721

Impact of meconium-stained amniotic fluid from birth to childhood: Adverse or protective effects?
Norma E. Rossato, Néstor E. Vain e202510742

Original articles

Open fetal surgery for spina bifida in a tertiary hospital in Argentina: short- and medium-term outcomes
Juliana Moren, Daniel Russo, Fernando Palma, Marcelo González-Bernal, Ernesto Beruti, Rodolfo Fregonese, Gabriel Musante, Hernán Allegrotti, Florencia Contino Storz, Ángeles Cibert, María F. Jousse, Mora Achaval, Josefina Maquieira, Adolfo Etchegaray e202510702

From the beginning to 2023; did the COVID-19 pandemic affect the anxiety of parents and preschool children equally over the time?
Şenay Türe, Sevrap Velipaşaoğlu e202510768

Pediatric organ donation: retrospective study in five centers in Argentina
Mariana J. Cyunel, Sabina I. Ramos Elizagaray, Ricardo J. Ponce, César E. Santini, Mariela I. Subirá e202510738

Parental health information seeking online: How cyberchondria and health literacy shape pediatric health decisions
Zeynep G. Ergün Özdel, Güven Özkaya, Şenay Türe e202510771

Clinical and diagnostic characteristics of dengue in children during the 2023-2024 outbreak in Buenos Aires, Argentina
Florencia Escarrá, María C. Ravina, Marcela López Yunes, Cristina Videla, Alicia Lucero, Camila Parellada, Dolores Luciani, Santiago Vidaurreta e202510841

Could a neonatal care bundle be a promising strategy for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants? A retrospective cohort study
Ipek Guney Varal, Pelin Dogan, Guneş O. Izmir Dikici e202510776

Brief reports

A new hemoglobin cutoff value proposed by the World Health Organization: Its impact on the prevalence of anemia in children under 2 years of age
Ana Varea, Liliana Disalvo, Marisa Sala, Natalia Matamoros, María V. Fasano, Horacio F. González e202510670

Development of an assessment protocol to operationalize the core set of the International Classification of Functioning for people with cerebral palsy
L. Johana Escobar Zuluaga, María de las M. Ruiz Brunner, Eduardo Cuestas, Elisabeth Cieri, Ana L. Condinanzi, Carolina Ayllon, Verónica Schiariti e202410550

Special article

Processes applied to the manufacture of infant formulas and foods for special medical purposes
Diana Kabbache, Natalia V. Ratti, Silvina Tasat, Gabriel Vinderola e202510755

Review

Psychological intervention strategies in adolescents with type 1 diabetes mellitus: A literature review
Javier Martín-Ávila, Esther Rodríguez-Jiménez, Selene Valero-Moreno, Inmaculada Montoya-Castilla, Marián Pérez-Marín e202510641

Case reports

Voriconazole-associated peripheral polyneuropathy: A case report
Bárbara J. González, Paula Ivarola, Miguel Miranda, Roberto Caraballo, M. Soledad Monges e202410599

Multisystem Langerhans cell histiocytosis with gastrointestinal involvement in an infant: A case report
Kerly Fiestas, Wilma Geraige, Mariana Torres, Paula Roitman, Karina Arco, Giuliana Vaquer e202510752

Experience with denosumab in the treatment of bone diseases in pediatrics at a tertiary care hospital
Ana Feller, Mariana Aziz, Silvia Gil, Daniela Fortunati, Marianela Viso, María de los Ángeles Insúa Beverina, Natalia Bermejo, Ianina Soria, Adriana Rosé, Marta Ciaccio, Gisela Viterbo e202510708

A novel homozygous NR1H4 mutation in idiopathic elevated transaminases
Reyhan Kaya, Meltem Gümüş, Anna C. Ergani, Halil H. Emiroğlu, Ebru Marzioğlu Özdemir e202410617

Cyclic Cushing syndrome and endocrine disorders in two children with Carney complex
Ana Feller, Lincolns Mendoza, Cynthia Ferrari, María C. Mattone, Mariana Aziz, Julieta Strambach, Carolina Pérez Espinosa, Paula Flores, Laura Galluzzo Mutti, Pablo Ramírez, Mariana Costanzo e202510743

Letters e202510880

Archivos 75 years ago

Percutaneous liver biopsy
Héctor O. Rinaldi e202510966

Reviewers of manuscripts received during 2025 e202510965

SAP Committees and Working Groups

Consensus on gastrostomies in pediatrics: a multidisciplinary approach
Jimena Fraga, Cecilia E. Zubiri, Juan Varón, Silvia del C. Intruvini, Vanesa E. Zaslavsky, Judith Cohen Sabban, Ana M. Rocca, Guillermo P. Alarcón, Karina A. Leta, Horacio Bignón, Pablo E. Aubone, Hernán Gaviño, Florencia Vans Landschoot e202510789

Inteligencia artificial en publicación científica: la tecnología avanza, la integridad debe permanecer

Mariano Ibarra¹ , Fernando Ferrero² 

Cuando comenzamos a escribir estas líneas tuvimos la certeza de que, al llegar a manos del lector, parte de su contenido ya estaría desactualizado. No importa cuánta premura pongamos en procesar y publicar un texto: la inteligencia artificial (IA) ha generado un cambio que se desarrolla a una velocidad vertiginosa.

Por eso, más que detenernos en las herramientas concretas que hoy nos sorprenden, queremos centrarnos en lo esencial: el ser humano que las crea y las utiliza.

Aunque la IA lleva años presente en distintos ámbitos –desde buscadores en internet hasta algoritmos de diagnóstico por imágenes–, su irrupción masiva en la conversación pública se produjo el 30 de noviembre de 2022, con la presentación de ChatGPT-3.¹ Desde entonces, las discusiones sobre sus posibles impactos se multiplican: desde la automatización de tareas rutinarias hasta su aplicación en la educación, la industria creativa o la investigación científica.

La publicación biomédica no ha quedado al margen. En poco más de un año, la mayoría de las revistas científicas han incluido en sus políticas editoriales una mención específica al uso de IA, ya sea en el diseño de investigaciones o en la preparación de manuscritos.² La regla común: declarar de forma explícita si se ha utilizado una herramienta de IA y describir su alcance.

Hace ya más de dos años, casi premonitoriamente, en un editorial adelantamos lo que sería la posición de nuestra revista frente al empleo de aplicaciones de inteligencia artificial en publicación científica: aceptarlas como herramientas válidas en tanto sean utilizadas honradamente, resaltando la responsabilidad de los autores.³

En esencia, la IA es considerada una herramienta, y el sistema científico editorial continúa confiando en la honestidad del autor. Debemos reconocer que, a pesar de las salvaguardas que hemos establecido para garantizar la transparencia –aprobación ética previa, registro previo de estudios, políticas de acceso a datos, declaración de conflictos de interés, guías de reporte, etc.–, la investigación científica sigue basándose, en gran medida, en la buena fe de los que participan en ese ecosistema.

No olvidemos que pedir a un colega que revise un manuscrito antes de enviarlo a una revista ha sido, y sigue siendo, una práctica aceptada. Más aún, hace ya años que muchas publicaciones reconocen el “*professional & writing support*”, con evidencia de que, siempre que se declare y se especifique su financiamiento, puede mejorar la calidad de los artículos publicados.⁴

En este sentido, el uso de modelos de lenguaje (LLM) para revisar la redacción,

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10907>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10907.eng>

Cómo citar: Ibarra M, Ferrero F. Inteligencia artificial en publicación científica: la tecnología avanza, la integridad debe permanecer. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510907.

¹ Editor asistente; ² Editor.

Archivos Argentinos de Pediatría.

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



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

corregir gramática, mejorar estilo o asegurar coherencia en otro idioma, no representa un problema en sí mismo. Lo mismo ocurre con las aplicaciones que nos ayuden a manejar más rápida y adecuadamente la bibliografía que apoya nuestras observaciones. Lo fundamental es ejercer una autoría responsable: verificar el origen y validez de los datos, y recordar que el plagio es plagio y el fraude es fraude, independientemente de la herramienta utilizada. Por otro lado, un texto más fluido y asertivo nunca reemplazará la solidez de los datos. Quedan fuera de esta discusión prácticas que claramente afectan la integridad científica: fabricar resultados, sustituir análisis, o generar respuestas automáticas a revisores sin la validación del autor. Estas prácticas son tan deshonestas como el plagio. No olvidemos que, así como existen técnicas para reducir la efectividad del software antiplagio, también hay recursos para intentar ocultar el uso no declarado de IA. Como dijimos antes, nuestro sistema se basa en la honestidad.

La IA no sustituye la experiencia ni la dedicación. Aunque la aparición de nuevas tecnologías pueda generar preocupación, particularmente en algunos aspectos,⁵ tal como ocurrió en su momento con las calculadoras

electrónicas o los procesadores de texto, estas herramientas nos pueden ayudar a centrar en lo que verdaderamente importa: la calidad de la investigación.

Si las utilizamos con criterio, podrán liberarnos de limitaciones técnicas, para que nuestra atención se centre, como siempre debe estar, en el valor científico y ético de lo que publicamos. ■

REFERENCIAS

1. Nyst A. History Of ChatGPT: A Timeline Of The Meteoric Rise Of Generative AI Chatbots. *Search Engine Journal*. 2024. [Consulta: 14 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.searchenginejournal.com/history-of-chatgpt-timeline/488370/>
2. Flanagan A, Pirracchio R, Khera R, Berkwits M, Hswen Y, Bibbins-Domingo K. Reporting Use of AI in Research and Scholarly Publication-JAMA Network Guidance. *JAMA*. 2024;331(13):1096-8. doi: 10.1001/jama.2024.3471.
3. Ibarra ME. ¿Qué puede y qué no puede hacer (aún) la inteligencia artificial en el mundo editorial científico?. *Arch Argent Pediatr*. 2024;122(1):e202310104. doi: 10.5546/aap.2023-10104.
4. Gattrell WT, Hopewell S, Young K, Farrow P, White R, Wager E, et al. Professional medical writing support and the quality of randomised controlled trial reporting: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6(2):e010329. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010329.
5. Naddaf M. AI is transforming peer review - and many scientists are worried. *Nature*. 2025;639(8056):852-4. doi:10.1038/d41586-025-00894-7.

Artificial intelligence in scientific publishing: technology advances, integrity must remain

Mariano Ibarra¹ , Fernando Ferrero² 

When we began writing these lines, we were certain that by the time they reached the reader, part of their content would already be outdated. No matter how quickly we process and publish a text, artificial intelligence (AI) is driving change at a dizzying pace. That is why, rather than focusing on the specific tools that currently astonish us, we prefer to concentrate on what is essential: the human being who creates and uses them.

Although AI has been present for years in different domains –from internet search engines to imaging-based diagnostic algorithms– its widespread emergence in public discussion took place on November 30, 2022, with the release of ChatGPT-3.¹ Since then, debates about its potential impacts have multiplied: from the automation of routine tasks to applications in education, the creative industries, and scientific research.

Biomedical publishing has not remained on the sidelines. In just over a year, most scientific journals have incorporated specific references to AI use in their editorial policies, whether in the design of research studies or in the preparation of manuscripts.² The common rule: authors must explicitly disclose if an AI tool has been used and describe its scope.

More than two years ago –almost prophetically– an editorial anticipated our journal's position on the use of artificial intelligence applications in scientific publishing: to accept them as valid tools, provided they are used responsibly, with authorship accountability remaining paramount.³

In essence, AI is regarded as a tool, and the scientific publishing system continues to rely on the author's honesty. We must acknowledge that, despite the safeguards established to ensure transparency –such as prior ethical approval, preregistration of studies, data sharing policies, conflict-of-interest disclosures, and reporting guidelines– scientific research still rests largely on the good faith of those participating in this ecosystem.

Let us not forget that asking a colleague to review a manuscript before submission has been, and continues to be, an accepted practice. Furthermore, for years many journals have recognized “professional medical writing support,” with evidence showing that, as long as such assistance is disclosed and its funding specified, it can improve the quality of published articles.⁴

In this light, the use of large language models (LLMs) to revise writing, correct grammar, refine style, or ensure coherence in another language

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10907>.eng

To cite: Ibarra M, Ferrero F. Artificial intelligence in scientific publishing: technology advances, integrity must remain. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510907.

¹ Assistant Editor; ² Editor.

Archivos Argentinos de Pediatría.

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



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

does not pose a problem in itself. The same applies to applications that help us more efficiently manage the references supporting our work. What truly matters is the exercise of responsible authorship: verifying the origin and validity of the data, and remembering that plagiarism remains plagiarism and fraud remains fraud, regardless of the tool used. On the other hand, a more polished or assertive text can never substitute for the robustness of data. Clearly outside this discussion are practices that undermine scientific integrity: fabricating results, replacing analyses, or generating automatic responses to reviewers without author validation. These practices are as dishonest as plagiarism. We must also remember that, just as techniques exist to bypass plagiarism-detection software, there are also ways to conceal undeclared AI use. As noted earlier, our system ultimately relies on honesty.

Artificial intelligence does not replace expertise or dedication. Although the emergence of new technologies may generate concern—particularly in certain aspects⁵—just as once occurred with electronic calculators or word processors, these tools can help us focus on what truly matters: the quality of research.

If used judiciously, they may free us from technical limitations, allowing our attention to remain—as it always should—on the scientific and ethical value of what we publish. ■

REFERENCES

1. Nyst A. History Of ChatGPT: A Timeline Of The Meteoric Rise Of Generative AI Chatbots. *Search Engine Journal*. 2024. [Accessed on: August 14, 2025]. Available on: <https://www.searchenginejournal.com/history-of-chatgpt-timeline/488370/>
2. Flanagan A, Pirracchio R, Khera R, Berkwits M, Hswen Y, Bibbins-Domingo K. Reporting Use of AI in Research and Scholarly Publication-JAMA Network Guidance. *JAMA*. 2024;331(13):1096-8. doi: 10.1001/jama.2024.3471.
3. Ibarra ME. ¿Qué puede y qué no puede hacer (aún) la inteligencia artificial en el mundo editorial científico?. *Arch Argent Pediatr*. 2024;122(1):e202310104. doi: 10.5546/aap.2023-10104.
4. Gattrell WT, Hopewell S, Young K, Farrow P, White R, Wager E, et al. Professional medical writing support and the quality of randomised controlled trial reporting: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6(2):e010329. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010329.
5. Naddaf M. AI is transforming peer review - and many scientists are worried. *Nature*. 2025;639(8056):852-4. doi:10.1038/d41586-025-00894-7.

Síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros: recomendaciones actuales

Javier Meritano¹ 

La sobrevida de los recién nacidos prematuros (RNPT), incluso de los más extremos, ha mejorado según datos disponibles en la bibliografía.¹ Sin embargo, en un estudio en nuestro medio, la enfermedad respiratoria causa el 25 % de las muertes en los recién nacidos (RN) de muy bajo peso.²

La incidencia se incrementa a medida que decrece la edad gestacional según un estudio realizado por la red NEOCOSUR sobre 5991 niños menores de 1500 g atendidos en 20 unidades de neonatología públicas y privadas de Latinoamérica. La ocurrencia del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) fue desde el 85,4 % en los menores de 28 semanas al 44,1 % en los recién nacidos entre 28 a 32 semanas, entre el 2002 y el 2007. La incidencia también disminuye al aumentar el peso de nacimiento: desde el 89 % en los menores de 750 g al 63 % en los RN de 1250 a 1500 g.²

El SDR del recién nacido prematuro es una condición de insuficiencia respiratoria que comienza al nacimiento o poco tiempo después, e incrementa su gravedad en los primeros 2 a 3 días. No tratado, puede llevar a la muerte por hipoxia y falla respiratoria; los sobrevivientes comienzan a mejorar entre el 2.^{do} y el 4.^{to} día.³

El objetivo del manejo moderno del SDR

es maximizar la supervivencia y minimizar las complicaciones, como las fugas de aire y la displasia broncopulmonar. Muchas estrategias para la prevención y el tratamiento del SDR, así como para la provisión de asistencia respiratoria temprana, se han probado en ensayos clínicos y se resumen en revisiones sistemáticas actualizadas.⁴

El manejo del SDR sigue siendo un componente clave de los cuidados intensivos neonatales. Los datos europeos de 2014 a 2016 muestran que alrededor del 50 % de los bebés nacidos entre las semanas 22+0 y 32+6 reciben surfactante; por lo tanto, las habilidades necesarias para la administración de surfactante y la ventilación mecánica siguen siendo fundamentales.

En los últimos años, los avances en los recursos tecnológicos y los estudios realizados nos permiten optimizar el tratamiento, basado en la fisiopatología y priorizando el cuidado pulmonar desde etapas previas al nacimiento. La regionalización de la salud perinatal con acciones preventivas del parto prematuro así como la administración de corticoides prenatales mejoran el pronóstico de SDR en los prematuros.

Las nuevas tecnologías nos ofrecen modalidades respiratorias invasivas y no invasivas

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10721>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10721.eng>

Cómo citar: Meritano J. Síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros: recomendaciones actuales. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510721.

¹ Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Coordinador del Grupo de Trabajo Respi-Neo CEFEN – SAP.

Correspondencia para Javier Meritano: jmeritano@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.

(VNI) que nos permiten realizar protección pulmonar desde sala de partos. La importancia de prevenir el colapso pulmonar desde la recepción en los recién nacidos prematuros y el manejo no invasivo para la administración de surfactante son medidas cada vez más utilizadas para evitar la ventilación mecánica invasiva.

Sin embargo, a pesar de los esfuerzos por mantener a la mayor cantidad posible de recién nacidos prematuros con SDR en VNI, entre un 64 % y un 67 % de los RN de esta población requiere ventilación mecánica en el transcurso de su evolución. El objetivo final es lograr el adecuado intercambio gaseoso utilizando “ventilación gentil” que minimice el “volutrauma” que es el principal factor de daño asociado a ventilación mecánica. Una vez alcanzado ese objetivo, la rápida extubación debe ser lo siguiente por lograr. Cada día de ventilación invasiva aumenta un 8 % la posibilidad de desarrollar displasia broncopulmonar.⁵

Para tratar de contribuir en el manejo del SDR con la mejor evidencia disponible hasta el momento, el Grupo de Trabajo Respi-Neo perteneciente al Comité de Estudios Feto-Neonatales de la Sociedad Argentina de Pediatría (CEFEN - SAP) ha elaborado las recomendaciones sobre el manejo del SDR en los RNPT nacidos con 32 semanas o menos de

edad gestacional.⁶ Estas tienen como objetivo primordial homogeneizar el manejo de la patología más frecuente en esta población en un contexto de atención perinatal heterogénea e inequitativa. ■

REFERENCIAS

1. Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, Bann CM, Wyckoff MH, Dem Mauro SB, et al. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *Jama*. 2022;327(3):248-63.
2. Fehlmann E, Tapia JL, Fernández R, Bancalari A, Fabres J, D'Apremont I, et al; Grupo Colaborativo Neocosur. Impacto del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento: estudio multicéntrico sudamericano. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108(5):393-400.
3. Meritano J, Espelt I, Nieto R, Gomez Bouza G, Vahinger M, Perez G, et al. Consenso para el manejo inicial del SDR en Recién Nacidos de Muy Bajo Peso 2020. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2020;3(5):258-76.
4. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*. 2023;120(1):3-23.
5. Brener Dik P, Niño Gualdron Y, Cribioli C, Mariani G. Displasia broncopulmonar: incidencia y factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(5):476-82.
6. Grupo de Trabajo RespiNeo, Comité de Estudios Feto-Neonatales, Sociedad Argentina de Pediatría. Recomendaciones para el manejo del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos preterminos menores a 32 semanas de edad gestacional. [Consulta: 15 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/storage/app/uploads/public/684/1e5/101/6841e5101bdd5594671123.pdf>

Respiratory distress syndrome in preterm newborns: current recommendations

Javier Meritano¹ 

Survival of preterm newborns (PTNB), even the most extreme, has improved according to data available in the literature.¹ However, in a study in South American centers, respiratory disease causes 25% of deaths in very low birth weight newborns (VLBW).²

According to the study conducted by the NEOCOSUR network on 5,991 children under 1,500 g who attended 20 public and private neonatology units in Latin America, the incidence increases with decreasing gestational age. Between 2002 and 2007, the occurrence of respiratory distress syndrome (RDS) ranged from 85.4% in infants younger than 28 weeks to 44.1% in newborns between 28 and 32 weeks. The incidence also decreases with increasing birth weight: from 89% in infants under 750 g to 63% in newborns with 1250 to 1500 g.²

RDS of the preterm newborn is a condition of respiratory failure that begins at birth or shortly thereafter and increases in severity in the first 2 to 3 days of life. Untreated, it can lead to death from hypoxia and respiratory failure; survivors begin to improve between the second and the fourth day.³

Modern RDS management aims to maximize survival and minimize complications, such as air leaks and bronchopulmonary dysplasia. Several strategies for preventing and treating RDS, as well

as providing early respiratory support, have been evaluated in clinical trials and are summarized in updated systematic reviews.⁴

RDS management remains a key component of neonatal intensive care. European data from 2014 to 2016 indicate that approximately 50% of infants born between 22+0 and 32+6 weeks receive surfactant; therefore, the skills required for surfactant administration and mechanical ventilation remain critical.

In recent years, advances in technological resources and studies have allowed us to optimize treatment based on pathophysiology and prioritize pulmonary care from pre-birth stages. The regionalization of perinatal health with preventive actions for preterm delivery and the administration of prenatal corticosteroids improve the prognosis of RDS in preterm infants.

New technologies offer us invasive and non-invasive respiratory (NIV) modalities that allow us to perform lung protection from the delivery room. The importance of preventing pulmonary collapse from reception in premature newborns and non-invasive management for surfactant administration are measures increasingly used to avoid invasive mechanical ventilation.

However, despite efforts to keep as many preterm newborns with RDS in NIV as possible,

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10721>.eng

To cite: Meritano J. Respiratory distress syndrome in preterm newborns: current recommendations. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1);e202510721.

¹ Chief of the Intensive Care Unit, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina. Respi-Neo Working Group, Committee on Fetal-Neonatal Studies of the Sociedad Argentina de Pediatría (CEFEN-SAP by its Spanish acronym).

Correspondence to Javier Meritano: jmeritano@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.

between 64% and 67% of NBs in this population require mechanical ventilation during their evolution. The goal is to achieve adequate gas exchange using gentle ventilation, which minimizes volutrauma — the primary factor of damage associated with mechanical ventilation. Once that goal is achieved, rapid extubation should be the next step. Each day of invasive ventilation increases the chance of developing bronchopulmonary dysplasia by 8%.⁵

To contribute to the management of RDS with the best evidence available to date, the Respi-Neo Working Group of the Committee on Feto-Neonatal Studies of the Sociedad Argentina de Pediatría (CEFEN-SAP, by its Spanish acronym) has developed recommendations on the management of RDS in PTNB born at 32 weeks or less of gestational age. The main objective is to standardize the management of the most frequent pathology in this population, within the context of heterogeneous and inequitable perinatal care. ■

REFERENCES

1. Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, Bann CM, Wyckoff MH, Dem Mauro SB, et al. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *Jama*. 2022;327(3):248-63.
2. Fehlmann E, Tapia JL, Fernández R, Bancalari A, Fabres J, D'Aprémont I, et al; Grupo Colaborativo Neocosur. Impacto del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento: estudio multicéntrico sudamericano. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108(5):393-400.
3. Meritano J, Espelt I, Nieto R, Gomez Bouza G, Vahinger M, Perez G, et al. Consenso para el manejo inicial del SDR en Recién Nacidos de Muy Bajo Peso 2020. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2020;3(5):258-76.
4. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*. 2023;120(1):3-23.
5. Brener Dik P, Niño Gualdron Y, Cribioli C, Mariani G. Displasia broncopulmonar: incidencia y factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(5):476-82.
6. Grupo de Trabajo RespiNeo, Comité de Estudios Feto-Neonatales, Sociedad Argentina de Pediatría. Recomendaciones para el manejo del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos preterminos menores a 32 semanas de edad gestacional. [Accessed on: May 15, 2025]. Available at: <https://www.sap.org.ar/storage/app/uploads/public/684/1e5/101/6841e5101bdd5594671123.pdf>

Impacto del líquido amniótico meconial del nacimiento a la infancia: ¿efectos adversos o protectores?

Norma E. Rossato¹ , Néstor E. Vain¹ 

Las recomendaciones para la asistencia del trabajo de parto y parto en presencia de líquido amniótico meconial son un buen ejemplo de los cambios constantes a los que nos invita la evidencia científica de estudios metodológicamente adecuados.

Hasta principios de este siglo, el líquido amniótico meconial era motivo de gran preocupación por su asociación con el síndrome de aspiración meconial, una entidad con importante morbimortalidad neonatal. Dentro de los algoritmos de reanimación neonatal, la aspiración oro- y nasofaríngea intraparto, antes del desprendimiento de los hombros, era un intento de evitar el ingreso del líquido meconial a la vía aérea del recién nacido con sus primeras respiraciones. Un estudio clínico aleatorizado, internacional, multicéntrico, mostró que los recién nacidos no se beneficiaban con esta intervención.¹ No hubo diferencias significativas en la incidencia de aspiración meconial, necesidad de asistencia respiratoria, mortalidad ni duración de la ventilación, tratamiento con oxígeno y tiempo de hospitalización. En 2010 las recomendaciones de la American Heart Association, el European Resuscitation Council, y el International Liaison Committee on Resuscitation excluyeron la aspiración oro-

y nasofaríngea intraparto en todos los recién nacidos con líquido amniótico meconial.²

Desde finales de la década del 70 hasta el 2000, también se recomendaba la intubación endotraqueal y aspiración de todos los recién nacidos con líquido meconial. En los niños que nacían vigorosos la intubación resultaba difícil y frecuentemente cruenta. Otro estudio multicéntrico aleatorizado demostró que este procedimiento no disminuía el riesgo de aspiración meconial.³ Esto llevó a la eliminación de su recomendación por las asociaciones profesionales mencionadas anteriormente.

Con respecto a la aspiración traqueal en recién nacidos deprimidos con líquido amniótico meconial, las evidencias disponibles no permitían avalar o rechazar el procedimiento.² En 2015, la actualización de las recomendaciones no incluyó la aspiración endotraqueal en estos casos y se puso énfasis en la urgencia de revertir la situación de hipoxia con una reanimación cardiopulmonar adecuada.⁴

Un estudio publicado en 2022 comparó la evolución de los recién nacidos deprimidos con líquido amniótico meconial en los que no se efectuó aspiración traqueal. Se encontró una mayor incidencia de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales por aspiración

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10742>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10742.eng>

Cómo citar: Rossato NE, Vain NE. Impacto del líquido amniótico meconial del nacimiento a la infancia: ¿efectos adversos o protectores?. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510742.

¹ Servicio de Neonatología, Sanatorio de la Trinidad Palermo, CABA, Argentina.

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



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

meconial y dificultad respiratoria, comparada con la época en que la succión se efectuaba de rutina.⁵ Son necesarios estudios multicéntricos aleatorizados para definir si se justifica la aspiración traqueal en niños deprimidos, con líquido amniótico meconial.

Al término de la gestación, la eliminación de meconio intrauterina es un signo de madurez fetal. Al mismo tiempo, en algunos casos la placenta comienza a ser insuficiente y a restringir el crecimiento fetal. Hace unos años, el cuadro característico era el de un recién nacido postérmino, de 42 a 43 semanas de gestación (o más), con su piel teñida por el meconio, aspecto envejecido, puntaje bajo de Apgar al nacer y con un cuadro grave de dificultad respiratoria. Actualmente el manejo proactivo del final del embarazo, el alto porcentaje de nacimientos por cesárea programada, incluso antes del término, nos enfrentan más a la problemática del nacimiento prematuro tardío que a la del postérmino.

Como en otros campos de la neonatología, nuevos conocimientos nos han dado una perspectiva diferente de algunos conceptos. Con respecto a la bilirrubina se incorporaron evidencias de sus efectos benéficos, a niveles leves y moderados, además de los ya conocidos efectos adversos en niveles más altos o en presencia de otros agravantes.

Con el líquido meconial, pasa algo similar. En los últimos años, las investigaciones sugieren un efecto protector de la exposición fetal al líquido amniótico meconial en relación con el desarrollo de atopías. Un grupo de investigadores analizó los registros de nacimientos desde 1991 a 2014 en un centro de tercer nivel de Israel y encontraron menor incidencia de hospitalizaciones por dermatitis, causa respiratoria o infecciosa en niños expuestos.⁶⁻⁹

Estos estudios tienen como limitación que no se consideraron diferencias entre distintos tipos de meconio ni la relación con indicadores de sufrimiento fetal. El grupo expuesto tiene pequeñas diferencias en la media de edad gestacional por lo que el efecto protector podría estar asociado a recién nacidos más maduros.

Otro aspecto que no se analizó en estas investigaciones es el tipo de alimentación de los niños. La lactancia materna favorece el equilibrio inmunidad/alergia. Se conoce que los niños amamantados tienen menor incidencia de manifestaciones alérgicas e infecciones respiratorias y gastrointestinales, entre otros

beneficios.

Recientemente otro grupo de investigadores publicó los resultados de su investigación sobre el riesgo de hospitalización por causa respiratoria, en niños que habían estado expuestos al nacer al líquido meconial.¹⁰ El análisis se hizo sobre una base de datos de Quebec, Canadá, que incluye 1 271 563 nacimientos desde 2006 a 2022, con datos hasta los 5 años de edad. En 6050 niños, el antecedente de haber presentado al nacer un cuadro de aspiración meconial, se asoció con aumento de la incidencia de hospitalización por bronquiolitis, asma y causa alérgica. La exposición al meconio sin aspiración, pareció tener un efecto protector ante estas patologías, pero este efecto desapareció cuando se ajustó por edad gestacional.

En este estudio se analizaron separadamente los recién nacidos con aspiración meconial, con exposición a líquido meconial sin aspiración y con líquido claro. La aspiración meconial se asoció a patologías neonatales graves. En cambio, la presencia de líquido meconial sin dificultad respiratoria (sin cuadro de aspiración meconial) no sería motivo de preocupación. Tampoco en este estudio se registró el tipo de alimentación de estos niños.

Uno de los problemas al analizar esta última publicación es que el diagnóstico de aspiración meconial se basa en la clasificación internacional con la que se había registrado a los pacientes en la base de datos de cada hospital. Se trata de un diagnóstico genérico que puede no ser homogéneo entre los distintos lugares de atención neonatal. Es muy probable que, por haber sido diagnosticados como aspiración meconial, todos esos recién nacidos hayan recibido oxígeno y muchos de ellos algún tipo de asistencia respiratoria. Es muy difícil ante la diversidad de manejos de esta patología, saber si la mayor frecuencia de bronquiolitis o asma en el seguimiento fue a causa de haber aspirado meconio o como consecuencia de las terapéuticas utilizadas, ya que todas ellas tienen una reconocida potencialidad de daño pulmonar.

Queda como conclusión que el líquido meconial puede ser simplemente un signo de maduración fetal en el contexto de un seguimiento adecuado del embarazo, trabajo de parto y parto. En este tema como en todos los aspectos de salud perinatal, el trabajo interdisciplinario en favor del control del embarazo, el inicio espontáneo del trabajo de parto, el parto vaginal, la promoción de la lactancia materna y el

seguimiento adecuado después del egreso de la maternidad, son los factores protectores más relevantes para la madre y el niño. ■

REFERENCIAS

1. Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, Wiswell TE, Aguilar AM, Vivas NI. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9434):597-602.
2. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al., on behalf of the Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 11: neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122(Suppl 2):S516-38.
3. Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J, Goldsmith L, Szyld E, Weiss K, et al. Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial. *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt 1):1-7.
4. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Part 13: neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Pediatrics* 2015;136(suppl 2):S196-218.
5. Kalra V, Leegwater AJ, Vadlapati P, Garlapati P, Chawla S, Lakshminrusimha S. Neonatal Outcomes of Non-Vigorous Neonates with Meconium-Stained Amniotic Fluid Before and After Change in Tracheal Suctioning Recommendation. *J Perinatol*. 2022;42(6):769-74.
6. Krieger Y, Horev A, Wainstock T, Sheiner E, Walfisch A. Meconium-stained amniotic fluid as a protective factor against childhood dermatitis and skin rash-related hospitalization in the offspring - a population-based cohort analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):319-24.
7. Matalon R, Wainstock T, Walfisch A, Sheiner E. Exposure to Meconium-Stained Amniotic Fluid and Long-Term Neurological-Related Hospitalizations throughout Childhood. *Am J Perinatol*. 2021;38(14):1513-8.
8. Rodavsky G, Sheiner E, Walfisch A, Gutvirtz G, Hermon N, Landau D, et al. Meconium stained amniotic fluid exposure and long-term respiratory morbidity in the offspring. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(7):2328-34.
9. Paz Levy D, Walfisch A, Wainstock T, Sergienko R, Kluwgant D, Landau D, et al. Meconium-stained amniotic fluid exposure is associated with a lower incidence of offspring long-term infectious morbidity. *Am J Reprod Immunol*. 2019;81(6):e13108.
10. Côté-Corriveau G, Lasry A, Bégin P, Bilodeau-Bertrand M, Healy-Profítós J, Auger N. Respiratory Related Hospitalization in Children with Exposure to Meconium Aspiration or Staining. *Pediatr Pulmonol*. 2025;60(4):e71085.

Impact of meconium-stained amniotic fluid from birth to childhood: Adverse or protective effects?

Norma E. Rossato¹ , Néstor E. Vain¹ 

The recommendations for assisting labor and delivery with meconium-stained amniotic fluid are a good example of the constant changes to which scientific evidence from methodologically sound studies invites us.

Until the beginning of this century, meconium-stained amniotic fluid was of great concern because of its association with meconium aspiration syndrome, an entity with significant neonatal morbidity and mortality. Within the neonatal resuscitation algorithms, intrapartum oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning, performed before the detachment of the shoulders, aimed to prevent the entry of meconium-stained fluid into the newborn's airway during their first breaths. A randomized, international, multicenter, clinical trial showed that newborns did not benefit from this intervention.¹ There was no significant difference in the incidence of meconium aspiration, need for respiratory support, mortality, duration of ventilation, oxygen treatment, and length of hospital stay. In 2010, the recommendations of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, and the International Liaison Committee on Resuscitation excluded intrapartum oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning in all newborns with meconium-stained

amniotic fluid.²

From the end of the 1970s until 2000, endotracheal intubation and suctioning of all newborns with meconium-stained fluid were also recommended. Intubation was difficult and often damaging in infants born vigorously. Another randomized multicenter study showed that this procedure did not decrease the risk of meconium aspiration.³ This led to the elimination of its recommendation by the professional associations mentioned above.

Regarding tracheal suctioning in depressed newborns with meconium-stained amniotic fluid, the available evidence did not allow endorsing or rejecting the procedure.² In 2015, the update of the recommendations did not include endotracheal suctioning in these cases and emphasized the urgency of reversing the hypoxia situation with adequate cardiopulmonary resuscitation.⁴

A study published in 2022 compared the evolution of depressed newborns with meconium-stained amniotic fluid in which tracheal aspiration was not performed. A higher incidence of admission to the neonatal intensive care unit was found due to meconium aspiration and respiratory distress, compared to the period when suction was performed routinely.⁵ Randomized

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10742>.eng

To cite: Rossato NE, Vain NE. Impact of meconium-stained amniotic fluid from birth to childhood: Adverse or protective effects? *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510742.

¹Department of Neonatology, Sanatorio de la Trinidad Palermo, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

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



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

multicenter studies are needed to define whether tracheal suctioning is warranted in depressed infants with meconium-stained amniotic fluid.

At term, eliminating intrauterine meconium is a sign of fetal maturity. At the same time, in some cases, the placenta becomes insufficient, restricting fetal growth. A few years ago, the characteristic picture was that of a post-term newborn, 42 to 43 weeks gestation (or more), with meconium-stained skin, aged appearance, low Apgar score at birth, and severe respiratory distress. Currently, the proactive management of late pregnancy, the high percentage of scheduled cesarean births, even before term, confronts us more with the problem of late preterm birth than with that of post-term.

As in other fields of neonatology, new knowledge has provided us with a different perspective on specific concepts. Regarding bilirubin, evidence of its beneficial effects at mild and moderate levels has been incorporated, in addition to the already known adverse effects at higher levels or in the presence of other risks factors.

With meconium-stained fluid, a similar phenomenon occurs. In recent years, research suggests a protective effect of fetal exposure to meconium-stained amniotic fluid on the development of atopy. Researchers analyzed birth records from 1991 to 2014 at a tertiary center in Israel, finding fewer hospitalizations for dermatitis, respiratory, or infectious causes in infants in the exposed group.⁶⁻⁹

The studies' limitations are that they did not consider differences between different types of meconium or the relationship with indicators of fetal distress. The exposed group differs slightly in mean gestational age, which may be associated with a protective effect in more mature newborns.

Another aspect not analyzed in these investigations is the type of infant feeding. Breastfeeding helps maintain the balance between immunity and allergy. Breastfed children have a lower incidence of allergic manifestations and respiratory and gastrointestinal infections, among other benefits.

Recently, another group of researchers published the results of their study on the risk of hospitalization for respiratory causes in children exposed to meconium-stained fluid at birth.¹⁰ The analysis was performed on a database from Quebec, Canada, which included 1,271,563 births from 2006 to 2022, with data available up to 5 years of age. In 6,050 children, a history

of meconium aspiration at birth was associated with an increased incidence of hospitalization for bronchiolitis, asthma, and allergic causes. Exposure to meconium without aspiration appeared to have a protective effect against these pathologies; however, this effect was no longer evident after adjusting for gestational age.

In this study, neonates with meconium aspiration, exposure to meconium-stained fluid without aspiration, and clear fluid were analyzed separately. Meconium aspiration was associated with severe neonatal pathologies. In contrast, the presence of meconium-stained fluid without respiratory distress (without meconium aspiration) would not be a cause for concern. This study also did not record the type of feeding of these infants.

One of the problems in analyzing this latest publication is that the diagnosis of meconium aspiration is based on the international classification used to register patients in each hospital's database. This generic diagnosis may not be homogeneous between different neonatal care settings. It is very likely that, having been diagnosed with meconium aspiration, all these newborns received oxygen and many of them some respiratory support. Given the diversity of treatments for this condition, it is very difficult to know whether the higher incidence of bronchiolitis or asthma during follow-up was due to meconium aspiration or a consequence of the therapies used, as all of them have a recognized potential for lung damage.




It remains a conclusion that meconium-stained fluid may be a sign of fetal maturation in the context of an adequate follow-up of pregnancy, labor, and delivery. In this issue as in all aspects of perinatal health, interdisciplinary work in favor of pregnancy control, spontaneous onset of labor, vaginal delivery, the promotion of breastfeeding and the adequate follow-up after discharge from the maternity ward are the most relevant protective factors for mother and child. ■

REFERENCES

1. Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, Wiswell TE, Aguilar AM, Vivas NI. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9434):597-602.
2. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al., on behalf of the Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 11: neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122(Suppl 2):S516-38.

3. Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J, Goldsmith L, Szyld E, Weiss K, et al. Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial. *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt 1):1-7.
4. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Part 13: neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Pediatrics*. 2015;136(suppl 2):S196-218.
5. Kalra V, Leegwater AJ, Vadlapati P, Garlapati P, Chawla S, Lakshminrusimha S. Neonatal Outcomes of Non-Vigorous Neonates with Meconium-Stained Amniotic Fluid Before and After Change in Tracheal Suctioning Recommendation. *J Perinatol*. 2022;42(6):769-74.
6. Krieger Y, Horev A, Wainstock T, Sheiner E, Walfisch A. Meconium-stained amniotic fluid as a protective factor against childhood dermatitis and skin rash-related hospitalization in the offspring - a population-based cohort analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):319-24.
7. Matalon R, Wainstock T, Walfisch A, Sheiner E. Exposure to Meconium-Stained Amniotic Fluid and Long-Term Neurological-Related Hospitalizations throughout Childhood. *Am J Perinatol*. 2021;38(14):1513-8.
8. Rodavsky G, Sheiner E, Walfisch A, Gutvirtz G, Hermon N, Landau D, et al. Meconium stained amniotic fluid exposure and long-term respiratory morbidity in the offspring. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(7):2328-34.
9. Paz Levy D, Walfisch A, Wainstock T, Sergienko R, Kluwgant D, Landau D, et al. Meconium-stained amniotic fluid exposure is associated with a lower incidence of offspring long-term infectious morbidity. *Am J Reprod Immunol*. 2019;81(6):e13108.
10. Côté-Corriveau G, Lasry A, Bégin P, Bilodeau-Bertrand M, Healy-Profitós J, Auger N. Respiratory Related Hospitalization in Children with Exposure to Meconium Aspiration or Staining. *Pediatr Pulmonol*. 2025;60(4):e71085.

Cirugía fetal abierta de espina bífida en un hospital de tercer nivel de Argentina: resultados a corto y mediano plazo

Juliana Moren¹ , Daniel Russo¹, Fernando Palma¹ , Marcelo González-Bernal¹, Ernesto Beruti¹, Rodolfo Fregonese¹, Gabriel Musante¹, Hernán Allegrotti¹, Florencia Contino Storz¹, Ángeles Cibert¹, María F. Jousse¹, Mora Achaval¹, Josefina Maquieira¹, Adolfo Etchegaray² 

RESUMEN

Introducción. La espina bífida, particularmente su forma más frecuente, el mielomeningocele (MMC), constituye una malformación congénita grave asociada a elevada morbilidad neonatal y discapacidad a largo plazo. Desde 2015, nuestro centro realiza reparación intrauterina de MMC con una técnica quirúrgica abierta modificada.

Objetivo. Describir los resultados obstétricos, perinatales, la necesidad de tratamiento de la hidrocefalia y la capacidad de deambulación en niños sometidos a cirugía fetal abierta para reparación de disrafias espinales y compararlos con los datos publicados en el estudio MOMS (*Management of Myelomeningocele Study*).

Población y métodos. Estudio observacional retrospectivo de 102 casos consecutivos intervenidos entre 2015 y 2023. Se analizaron variables maternas, neonatales y neurológicas en el seguimiento a mediano plazo.

Resultados. La edad gestacional media al momento de la cirugía fue de 26.1 semanas. Las tasas de complicaciones maternas y neonatales fueron similares o inferiores a las reportadas en el estudio MOMS. La necesidad de derivación ventriculoperitoneal a los 12 meses fue del 23,8 %. A los 30 meses, el 84,8 % de los pacientes deambuló con o sin dispositivos ortopédicos.

Conclusión. La reparación fetal abierta del MMC en nuestro centro, realizada por un equipo multidisciplinario con una técnica quirúrgica modificada, presentó un perfil de seguridad materno-fetal favorable. Los resultados perinatales y neurológicos obtenidos son comparables a los de centros de referencia internacionales, destacándose una baja tasa de derivación ventriculoperitoneal y un alto porcentaje de niños con capacidad de deambulación a los 30 meses. Estos hallazgos respaldan la continuidad y optimización de esta intervención en centros con experiencia.

Palabras clave: *disrafia espinal; mielomeningocele; terapias fetales; defectos del tubo neural; resultados del tratamiento.*

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10702>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10702.eng>

Cómo citar: Moren J, Russo D, Palma F, González-Bernal M, Beruti E, Fregonese R, et al. Cirugía fetal abierta de espina bífida en un hospital de tercer nivel de Argentina: resultados a corto y mediano plazo. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510702.

¹ Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina; ² Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, Estados Unidos.

Correspondencia para Juliana Moren: jmoren@cas.austral.edu.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-3-2025

Aceptado: 29-7-2025



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

INTRODUCCIÓN

Los defectos del cierre del tubo neural (DTN) son un grupo de anomalías congénitas graves, asociadas a alta morbilidad perinatal, discapacidad a largo plazo e impacto socioeconómico significativo.^{1,2} Su forma más frecuente es el mielomeningocele (MMC) (80 %). En Argentina, la prevalencia del MMC se mantiene estable tras la fortificación obligatoria de harinas con folato; afecta a 1 de cada 2000 recién nacidos.³

Datos oficiales lo ubican entre las diez principales causas de mortalidad neonatal,⁴ con una alta morbilidad, incluyendo hidrocefalia congénita (>80 %),⁵ grados variables de parálisis de miembros inferiores e incontinencia mixta (50-90 %).⁶ La mortalidad puede alcanzar el 35 % en casos con disfunción del tronco encefálico por malformación de Chiari II.⁷

La derivación ventriculoperitoneal (DVP) sigue siendo el tratamiento principal de la hidrocefalia congénita sintomática pese a sus complicaciones. El déficit neurológico temprano y el historial de DVP son factores pronósticos clave.⁸

La “hipótesis de los dos golpes” plantea un daño neurológico en dos etapas: el defecto embriológico inicial y un daño intrauterino progresivo.⁹ A partir de esta hipótesis, se planteó la reparación prenatal y se realizaron los primeros casos en Vanderbilt¹⁰ y Filadelfia¹¹⁻¹³ en la década de 1990. Posteriormente, el estudio MOMS (*Management of Myelomeningocele Study*, por su sigla en inglés) demostró que esta técnica reduce la necesidad de DVP (40 % vs. 82 %) y duplica la tasa de deambulación independiente a los 30 meses (42 % vs. 21 %),¹⁴ resultados que han sido replicados por otros grupos.^{15,16}

El Programa de Cirugía Fetal del Hospital Universitario Austral comenzó a realizar esta intervención en 2015 para casos seleccionados de disrafias espinales abiertas.

El objetivo primario de este estudio es describir los resultados obstétricos, perinatales y funcionales de esta experiencia. El objetivo secundario es comparar los resultados obtenidos con los datos publicados en el estudio MOMS.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño

Estudio observacional retrospectivo de 102 casos consecutivos de fetos con disrafias espinales abiertas, tratados en nuestra institución entre marzo de 2015 y diciembre de 2023. Información parcial sobre 65 de estos pacientes fue incluida en publicaciones previas.^{17,18}

Criterios de elegibilidad

Inclusión: embarazo único, edad gestacional entre 24+0 y 27+6 semanas, disrafia espinal abierta entre T1 y S1, herniación rombencefálica (HRE), cariotipo normal, edad materna ≥ 18 años y posibilidad de residencia transitoria cerca del centro.

Exclusión: embarazo múltiple, anomalías no relacionadas, alto riesgo de parto prematuro (cervicometría <20 mm o antecedente de parto prematuro), desprendimiento placentario previo, cifosis grave (>30°), IMC ≥ 35 , contraindicaciones quirúrgicas o anestésicas, condiciones maternas de riesgo, aloimmunización o limitaciones psicosociales.

Las pacientes elegibles fueron evaluadas en una reunión multidisciplinaria, donde se ofreció la opción de cirugía fetal. Se brindó asesoramiento sobre riesgos, beneficios y alternativas, incluida la reparación posnatal. Se entregó el consentimiento informado por escrito, que fue leído y firmado de forma voluntaria por los progenitores tras un tiempo adecuado para la toma de decisión. Dicho consentimiento incluye un apartado sobre utilización de fotografías sin identificación.

Técnica quirúrgica

Reparación intrauterina abierta de MMC con apertura uterina con pinza bipolar, cierre de la histerorrafia en tres planos.¹⁷

Recolección de datos

Con autorización del Comité de Ética institucional, se revisaron retrospectivamente las historias clínicas informatizadas, imágenes prenatales de resonancia magnética fetal (RM) y ecografía (US), y datos del seguimiento posnatal hasta abril de 2024 de las todas las reparaciones fetales de MMC realizadas en nuestro centro entre 2015 y 2023. Cuando fue necesario, se contactó a los padres para completar la información.

Variables analizadas

- Maternas/obstétricas: edad gestacional (EG) al momento de la cirugía, complicaciones graves, tiempo quirúrgico, días de internación, rotura prematura de membranas (RPM), corioamnionitis, dehiscencia o rotura uterina, y evolución de embarazos posteriores.
- Perinatales: EG al nacimiento, mortalidad fetal/neonatal, resolución posquirúrgica de HRE en RM fetal, necesidad de cierre cutáneo neonatal inmediato, complicaciones

- y evolución de Chiari II.
- Otros: tratamiento para hidrocefalia, (DVP o tercer ventriculostomía endoscópica [TVE]), diferencia entre el nivel funcional motor evaluado prenatalmente mediante la visualización de los movimientos fetales de miembros inferiores y nivel motor observado clínicamente posnatal, y deambulación a los 30 meses.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados con Wizard versión 2.2 (2013–2020® Evan Miller) y Stata 18.0 (StataCorp, Texas, EE. UU.). Se calcularon estadísticas descriptivas, incluidas medias, desviaciones estándar (DE), medianas y rangos intercuartílicos (RIC) para todas las variables. La normalidad de la distribución se evaluó mediante

la prueba de Shapiro-Wilk.

Las comparaciones entre grupos para variables continuas se realizaron mediante la prueba de la *t* de Student o la prueba de la *U* de Mann-Whitney, según la normalidad de los datos. Las variables categóricas se compararon con la prueba de chi-cuadrado o la exacta de Fisher, según correspondiera. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Entre marzo 2015 y diciembre 2023, se realizaron 102 cirugías intrauterinas abiertas para la reparación de MMC en el Hospital Universitario Austral. Las características de la población se detallan en la *Tabla 1*.

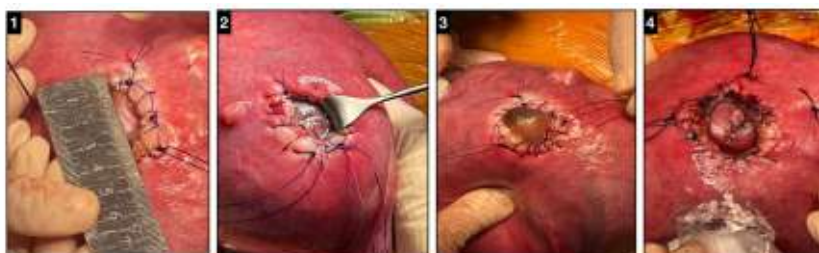
La cirugía fetal se realizó a una EG media de 26.1 semanas, con el 60 % de los casos

TABLA 1. Características de la población (n = 102)

Variable	
Edad materna (media ± DE)	31,5 ± 1,9
Índice de masa corporal materna, (media ± DE)	24,7 ± 0,9
Antecedentes de cesárea/s previas, % (n)	25,5 (26)
Nuliparidad, % (n)	50 (51)
Concepción espontánea, % (n)	94,1 (96)
Longitud cervical promedio, (media ± DE)	36,8 ± 1,1
Edad gestacional al diagnóstico, (media ± DE)	22,2 ± 0,5
Edad gestacional al momento de la cirugía, (media ± DE)	26,1 ± 0,2
Ubicación placentaria, % (n)	
-Anterior	55,9 (57)
-Posterior	34,3 (35)
-Lateral	6,9 (7)
-Fúndica	2,9 (3)
Características de la lesión, % (n)	
Mielomeningocele	68,6 (70)
Mielosquisis	31,4 (32)
Nivel de la lesión, % (n)	
-Lumbosacra	88,1 (90)
-Sacra	11,9 (12)
Número de vértebras involucradas, (media ± DE)	5,8 ± 0,2

DE: desviación estándar.

FIGURA 1. Técnica quirúrgica



1: Histerotomía de 30 mm en un caso de MMC con nivel L5. 2: Lesión expuesta a través de la minihisterotomía. 3: Saco protruyendo a través de la histerotomía. 4: Lesión fetal reparada.

intervenidos después de la semana 26.

La mediana del tiempo quirúrgico fue de 120 minutos (rango 80-187) con tendencia descendente en el tiempo.

El tamaño de la histerotomía disminuyó progresivamente, de 90 mm inicialmente hasta un promedio de 29,8 mm en las últimas 30 cirugías (rango 20-90). Del total, el 55 % fueron menores a 35 mm (minihisterotomía) y el 21,6 % fueron de 25 mm o menos.

El 70 % de las lesiones fueron MMC y el 30 %, mielosquisis. En 17 casos se requirieron incisiones de descarga cutánea y en 11 se utilizó un parche dural (Duragen®). Ningún caso requirió parche cutáneo (Alloderm®).

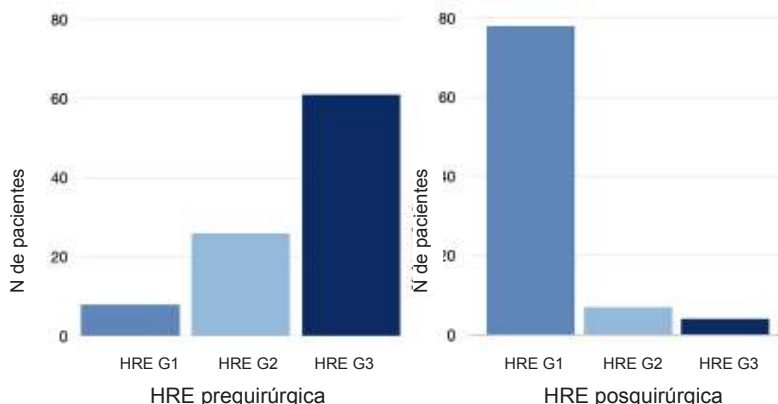
Resultados maternos

La mediana del tiempo de internación fue 5 días (rango: 3-30). No se registraron complicaciones graves como rotura uterina ni muertes maternas. Un 33,3 % (34/102) presentó rotura prematura de membranas (RPM), y el 2,9 % experimentó un desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI). Dos pacientes requirieron finalización anticipada del embarazo: una por restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) y preeclampsia grave a las 30.2 semanas; la otra presentó dolor abdominal y oligohidramnios crónico en el posoperatorio, lo que determinó un nacimiento a las 36.2 semanas. Durante la cesárea se identificó una dehiscencia uterina que explicaba la sintomatología. Las complicaciones fetomaternas están resumidas en la *Tabla 2*.

TABLA 2. Complicaciones maternas y obstétricas (n = 102)

Variable	
Dehiscencia uterina, % (n)	0,98 (1)
Separación corioamniótica, % (n)	10,8 (11)
Oligohidramnios, % (n)	9,8 (10)
Edema agudo de pulmón, % (n)	3,9 (4)
Tromboembolismo pulmonar,% (n)	1,9 (2)
Desprendimiento de placenta, % (n)	2,9 (3)
Hematoma suprafacial, % (n)	0,98 (1)
Lesión de órgano vecino,% (n)	0,98 (1; intestinal)
Necesidad de transfusión,% (n)	0
Rotura prematura de membranas, % (n)	33,3 (34)
Corioamnionitis, % (n)	3,9 (4)
Trabajo de parto prematuro, % (n)	31,4 (32)
Atonía uterina, % (n)	0,98 (1)
Banda amniótica, % (n)	0,98 (1)

FIGURA 2. Distribución de los hallazgos de herniación rombencefálica en las resonancias fetales pre- y posquirúrgica



HRE: herniación rombencefálica.

Resultados fetales y neonatales

De los 95 fetos evaluados con RM prequirúrgica, 61 (64 %) presentaban herniación grado 3 según la clasificación de Sutton.¹³ Se realizó RM posquirúrgica a los 31.5 días (± 1.1) en 89 pacientes. En las RM de los fetos en los que se pudo evaluar la evolución, se observó una mejoría o resolución de HRE en el 94 % (80/85), destacando que el 87 % (78/89) mostró grado 1 en la RM posquirúrgica.

La EG media al nacimiento fue de 34.9 semanas (± 0.5), con un 7 % nacidos antes de las 30 semanas. La mediana de tiempo entre la cirugía y el nacimiento fue 65,5 días (3-86). La sobrevivencia perinatal fue del 98 % (100/102). Se registraron dos muertes fetales: una por banda amniótica a las 34 semanas (60 días poscirugía) y otra por DPPNI a las 27.2 semanas. No se produjeron muertes posnatales.

Al nacer, el 4 % (4/100), requirió cierre cutáneo, principalmente en casos donde se emplearon parches duros o incisiones de descargas cutánea (3 casos). El 96 % presentó cicatrización normal.

Las complicaciones neonatales se describen en la *Tabla 3*.

El nivel funcional motor evaluado en el periodo neonatal fue igual o mejor que el nivel anatómico prenatal en el 78 % (73/93) de los casos.

Resultados del seguimiento (12 y 30 meses)

En el seguimiento a mediano plazo, el 63 % (53/84) de los pacientes con más de un año de edad no requirió tratamiento para hidrocefalia. Entre quienes sí lo necesitaron (31/84; 36,9 %), 11 fueron tratados con éxito mediante TVE y 20 requirieron una DVP. La mayoría de las

intervenciones (21/31) se realizaron antes de los 6 meses de vida.

Los pacientes evaluados con RM entre 12 y 30 meses presentaban médula anclada, sin embargo, solo el 3,7 % (3/82) presentó médula anclada sintomática que requirió cirugía de desanclaje medular.

A la fecha, 67 pacientes alcanzaron los 30 meses de edad, de los cuales contamos con datos de seguimiento en 65 (97 %). De estos, el 86 % (56/65) deambula con o sin asistencia ortopédica.

Hasta el momento, 13 mujeres (12,7 %) tuvieron un nuevo embarazo luego de la cesárea poscorrección intrauterina de MMC. Tres de ellas presentaron abortos espontáneos y las demás continuaron con sus embarazos hasta el término sin complicaciones. Una paciente cursa un embarazo sin complicaciones al momento de esta publicación. Entre los nacimientos registrados, 7 fueron mediante cesárea y 1 parto vaginal.

Comparación con el estudio MOMS

La comparación de los 102 casos operados en nuestro centro con los 78 del grupo fetal del estudio MOMS¹⁴ se presenta en la *Tabla 4*.

DISCUSIÓN

Estos resultados respaldan la seguridad y efectividad de la reparación fetal abierta de MMC, implementada a través de un programa multidisciplinario en un centro terciario de Argentina, con desenlaces funcionales comparables a los reportados por centros internacionales de referencia.

Desde la publicación del ensayo MOMS en 2011, la reparación abierta del mielomeningocele

TABLA 3. Complicaciones perinatales y tratamientos neonatales

Variable	
Muerte fetal, % (n)	2 (2/102)
Prematuridad, % (n)	64 (64/102)
Síndrome de dificultad respiratoria, % (n)	14,3 (14/98)
Enterocolitis necrotizante, % (n)	1 (1/98)
Sepsis, % (n)	2 (2/98)
Displasia broncopulmonar, % (n)	0
Infección urinaria, % (n)	29 (29/98)
Dehiscencia de la neurorrafia, % (n)	4 (4/98)
Fístula de líquido cefalorraquídeo, % (n)	2 (2/98)
Otras, %	-Liberación sacorradicular occipito-cervical, 1 -Fístulas perianales, 1 -Cirugía para descompresión de malformación Chiari II sintomática, 1

TABLA 4. Comparación con el estudio MOMS¹⁴

Variable	Hospital Universitario Austral (n = 102)	MOMS (grupo fetal, n = 78)	p
Bradicardia intraoperatoria, % (n)	0 (0/102)	10 (8/78)	<0,01
Sobrevida perinatal, % (n)	98,4 (100/102)	97,4 (76/78)	0,786
Edad gestacional al nacer (semanas)	34,9 (± 0,5)	34,1 (± 3,1)	0,106
Edad gestacional al nacer, % (n)			
<30 semanas	6,9 (7/102)	13 (10/78)	0,166
30-34 semanas	34,3 (35/102)	33,3 (26/78)	0,939
35-36 semanas	21,6 (22/102)	33,3 (26/78)	0,068
>37 semanas	37,3 (38/102)	20,5 (16/78)	0,017
Dehiscencia de sitio reparado, % (n)	4 (4/100)	13 (10/77)	0,028
Neumotórax, % (n)	0	1,3 (1/77)	0,253
SDRN, % (n)	14,3 (14/98)	20,8 (16/77)	0,051
Sepsis, % (n)	2 (2/98)	5,2 (4/77)	0,255
ECN, % (n)	1 (1/98)	1,3 (1/77)	0,863
Deformidad de pie, % (n)	26 (26/100)	50 (39/78)	<0,001
Leucomalacia periventricular, % (n)	1 (1/100)	5,2 (4/77)	0,095
Deambulaci3n a 30 meses con o sin ortesis, % (n)	84,8 (56/65)	71 (44/62)	0,058
DVP a los 12 meses, % (n)	23,8 (20/84)	39,7 (31/78)	0,025

Variables continuas expresadas como media (+/- DE). Variables dicot3micas expresadas como % (n/total).

SDRN: s3ndrome de dificultad respiratoria neonatal; NEC: enterocolitis necrotizante; DVP: derivaci3n ventriculoperitoneal.

se consolid3 como abordaje est3ndar, por reducir la necesidad de DVP y mejorar la funci3n motora a los 30 meses.¹⁴ No obstante, la morbilidad materna asociada impuls3 el desarrollo de alternativas menos invasivas, como la ciru3a fetosc3pica. Aunque los primeros reportes multic3ntricos mostraron resultados alentadores, tambi3n reportaron una mayor tasa de RPM y parto pret3rmino. Una revisi3n sistem3tica reciente confirm3 que, aunque la fetoscopia logra resultados neurol3gicos comparables, la prematuridad sigue siendo una limitaci3n cl3nica relevante.¹⁹

La interpretaci3n cr3tica de la literatura es compleja por la coexistencia de dos variantes fetosc3picas con fundamentos t3cnicos distintos. El abordaje percut3neo de m3ltiples puertos prescinde de la laparotom3 materna, pero requiere insuflaci3n prolongada con di3xido de carbono.²⁰ En contraste, la t3cnica laparotom3-asistida utiliza una incisi3n abdominal materna que permite la exteriorizaci3n parcial del 3tero y el uso de vol3menes menores de gas,²¹ lo que podr3a reducir el impacto hemodin3mico y el riesgo de complicaciones.

El principal desaf3o metodol3gico radica en que muchos estudios no discriminan resultados por t3cnica, lo que obliga a los metaan3lisis a agruparlas, generando heterogeneidad estadística.²²

El estudio m3s extenso sobre la t3cnica

laparotom3-asistida, que incluy3 una cohorte de 100 casos, report3 una EG mediana al parto de 38,1 semanas, una tasa de parto vaginal del 51 % y ning3n caso de dehiscencia o rotura uterina.²³ La proporci3n de pacientes que requiri3 tratamiento para hidrocefalia al a3o fue del 35 %, mientras que el 52 % alcanz3 la capacidad de deambulaci3n comunitaria a los 30 meses. Estos hallazgos sugieren que, en centros experimentados, esta t3cnica podr3a reducir morbilidad materna sin comprometer los resultados funcionales neurol3gicos.

En nuestra cohorte, la prematuridad fue del 64 %, con un 34 % de nacimientos antes de las 34 semanas y un 7 % antes de las 30. Estas cifras son similares a las reportadas en otras series de ciru3a fetal abierta. Este punto adquiere particular relevancia por las complicaciones asociadas a la prematuridad.

Asimismo, la morbilidad materna merece especial atenci3n. En nuestra experiencia, se registraron casos de edema agudo de pulm3n (EAP) y tromboembolismo pulmonar. Aunque infrecuentes, estos eventos destacan la necesidad de un seguimiento multidisciplinario riguroso y una adecuada selecci3n de pacientes. El EAP, por ejemplo, ha sido descrito como una complicaci3n asociada a tocol3ticos y a la sobrecarga de volumen, y requiere estrategias de prevenci3n y monitoreo intensivo.

En comparaci3n con el MOMS, nuestra serie

mostró menor necesidad de DVP, mayor tasa de deambulación independiente a los 30 meses, menores tasas de complicaciones obstétricas inmediatas y mayor EG al nacimiento. Estas mejoras podrían atribuirse a las adaptaciones técnicas y anestésicas introducidas en nuestro programa, particularmente la reducción progresiva del tamaño de las incisiones uterinas.

No obstante, es esencial destacar que esta intervención no está exenta de riesgos y requiere un abordaje ético cuidadoso. La indicación debe estar respaldada por un proceso de consentimiento informado, un adecuado asesoramiento sobre riesgos y beneficios realizado en forma no directiva, así como una evaluación individual de cada caso dentro de un equipo multidisciplinario.

Fortalezas y debilidades

Una de las principales fortalezas de este estudio es que, hasta donde sabemos, constituye la serie de cirugía prenatal de MMC más extensa publicada en un centro terciario de América Latina (excluyendo Brasil), que aporta evidencia desde un contexto clínico usualmente subrepresentado. La cohorte homogénea, evaluada y tratada por un equipo multidisciplinario experimentado, permitió un seguimiento funcional sistemático hasta los 30 meses. Además, se compararon detalladamente los principales resultados con los del ensayo MOMS.

Las principales limitaciones incluyen el diseño retrospectivo, con posibles sesgos de selección y pérdida de datos funcionales. La comparación entre grupos no fue aleatorizada, lo que limita la inferencia causal. El seguimiento a largo plazo sigue en curso, por lo que algunos desenlaces neurológicos podrían estar subestimados, al igual que los urológicos, no evaluados en este trabajo.

CONCLUSIÓN




Estos resultados sugieren que, bajo criterios estrictos de elegibilidad, y en el contexto de un programa quirúrgico con adecuado entrenamiento, la cirugía fetal abierta reduce significativamente las complicaciones neurológicas neonatales y mejora la funcionalidad motora a mediano plazo, sin aumento de la mortalidad materna o fetal. Se requieren estudios de seguimiento a largo plazo, comparaciones con técnicas menos invasivas y nuevas estrategias para seguir reduciendo la morbilidad materna y neonatal asociada. ■

REFERENCIAS

1. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med*. 1999;341(20):1509-19.
2. Yi Y, Lindemann M, Collins A, Snowball C. Economic burden of neural tube defects and impact of prevention with folic acid: A literature review. *Eur J Pediatr*. 2011;170(11):1391-400.
3. Barbera P, Bidondo MP, Duarte S, Groisman B, Liascovich R, Piola A, et al. Reporte Anual RENAC 2017. Análisis Epidemiológico de las anomalías congénitas registradas en neonatos durante 2017 en la República Argentina. Buenos Aires: MINSAL; 2017. [Consulta: 1 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.ine.gov.ar/renac/Rep2017.pdf>.
4. Argentina. Ministerio de Salud Estadísticas Vitales, Información Básica. Argentina. 2015;S5(59). [Consulta: 1 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/serie5numero59.pdf>
5. Rintoul NE, Sutton LN, Hubbard AM, Cohen B, Melchionni J, Pasquariello PS, et al. A new look at myelomeningoceles: Functional level, vertebral level, shunting, and the implications for fetal intervention. *Pediatrics*. 2002;109(3):409-13.
6. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA. Spina bifida outcome: A 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg*. 2001;34(3):114-20.
7. Wong L Y, Paulozzi L J. Survival of infants with spina bifida: A population study 1979-94. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;15(4):374-8.
8. Oakeshott P, Hunt GM. Long-term outcome in open spina bifida. *Br J Gen Pract*. 2003;53(493):632-6.
9. Bruner JP, Tulipan NE, Richards WO. Endoscopic coverage of fetal open myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(1 Pt 1):256-7.
10. Tulipan N, Bruner JP. Myelomeningocele repair in utero: A report of three cases. *Pediatr Neurosurg*. 1998;28(4):177-80.
11. Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW. Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet*. 1998;352(9141):1675-6.
12. Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, Boehm FH, Walsh WF, Silva SR, et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA*. 1999;282(19):1819-25.
13. Sutton LN, Adzick NS, Bilaniuk LT, Johnson MP, Crombleholme TM, Flake AW. Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele. *JAMA*. 1999;282(19):1826-31.
14. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair myelomeningocele. *N Engl J Med*. 2011;364(11):993-1004.
15. Sacco A, Simpson L, Deprest J, David AL. A study to assess global availability of fetal surgery for myelomeningocele. *Prenat Diagn*. 2018;38(13):1020-7.
16. Sepulveda W, Cruz-Martinez R, Etchegaray A, Sanin-Blair J, Ventura W, Corral E, et al. Open intrauterine repair of spina bifida aperta: Historical aspects, current availability, and clinical outcomes from the Latin American Spina Bifida Consortium. *Prenat Diagn*. 2021;41(8):933-41.
17. Etchegaray A, Cruz-Martínez R, Russo RD, Martínez-Rodríguez M, Palma F, Chavelas-Ochoa F, et al. Outcomes of late open fetal surgery for intrauterine spina bifida repair after 26 weeks. Should we extend the Management of Myelomeningocele Study time window? *Prenat Diagn*. 2022;42(4):495-501.

18. Etchegaray A, Palma F, De Rosa R, Russo RD, Beruti E, Fregonese R, et al. Cirugía fetal de mielomeningocele: Evolución obstétrica y resultados perinatales a corto plazo de una cohorte de 21 casos. *Surg Neurol Int.* 2018;9(Suppl 4):S73-84.
19. Kunpalin Y, Karadjole VS, Medeiros ESB, Dominguez Moreno M, Sichitiu J, Abbasi N, et al. Benefits and complications of fetal and postnatal open spina bifida repair: a systematic review and proportional meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2025; First published: 10 June 2025.
20. Pedreira DAL, Acacio GL, Gonçalves RT, Sá RAM, Brandt RA, Chmait R, et al. Percutaneous fetoscopic closure of large open spina bifida using a bilaminar skin substitute. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(4):458-66.
21. Belfort MA, Whitehead WE, Shamshirsaz AA, Bateni ZH, Olutoye OO, et al. Fetoscopic Open Neural Tube Defect Repair: Development and Refinement of a Two-Port, Carbon Dioxide Insufflation Technique. *Obstet Gynecol.* 2017;129(4):734-43.
22. Cortes MS, Lapa DA, Acácio GL, Belfort M, Carreras E, Maiz N, et al. Proceedings of the first annual meeting of the International Fetoscopic Myelomeningocele Repair Consortium. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(6):855-63.
23. Sanz-Cortes M, Whitehead WE, Johnson RM, Aldave G, Castillo H, Desai NK, et al. Laparotomy-assisted, two-port fetoscopic myelomeningocele repair: infant to preschool outcomes. *J Neurosurg Pediatr.* 2024;35(1):10-21.

Open fetal surgery for spina bifida in a tertiary hospital in Argentina: short- and medium-term outcomes

Juliana Moren¹ , Daniel Russo¹, Fernando Palma¹ , Marcelo González-Bernal¹, Ernesto Beruti¹, Rodolfo Fregonese¹, Gabriel Musante¹, Hernán Allegrotti¹, Florencia Contino Storz¹, Ángeles Cibert¹, María F. Jousse¹, Mora Achával¹, Josefina Maquieira¹, Adolfo Etchegaray² 

ABSTRACT

Introduction. Spina bifida, particularly its most common form, myelomeningocele (MMC), is a severe congenital malformation associated with high neonatal morbidity and long-term disability. Since 2015, our center has been performing intrauterine repair of MMC using a modified open surgical technique.

Objective. To describe the obstetric and perinatal outcomes, the need for treatment of hydrocephalus, and the ability to walk in children who underwent open fetal surgery for repair of spinal dysraphism, and to compare these data with those published in the Management of Myelomeningocele Study (MOMS).

Population and methods. Retrospective observational study of 102 consecutive cases operated on between 2015 and 2023. Maternal, neonatal, and neurological variables were analyzed in the medium-term follow-up.

Results. The mean gestational age at the time of surgery was 26.1 weeks. Maternal and neonatal complication rates were similar to or lower than those reported in the MOMS study. The need for ventriculoperitoneal shunting at 12 months was 23.8%. At 30 months, 84.8% of patients were walking with or without orthopedic devices.

Conclusion. Open fetal repair of MMC at our center, performed by a multidisciplinary team using a modified surgical technique, presented a favorable maternal-fetal safety profile. The perinatal and neurological outcomes obtained are comparable to those of international reference centers, with a low rate of ventriculoperitoneal shunting and a high percentage of children able to walk at 30 months of age. These findings support the continuation and optimization of this intervention in experienced centers.

Keywords: spinal dysraphism; myelomeningocele; fetal therapies; neural tube defects; treatment outcomes.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10702.eng>

To cite: Moren J, Russo D, Palma F, González-Bernal M, Beruti E, Fregonese R, et al. Open fetal surgery for spina bifida in a tertiary hospital in Argentina: short- and medium-term outcomes. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510702.

¹ Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina; ² Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, United States.

Correspondence to Juliana Moren: jmoren@cas.austral.edu.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-27-2025

Accepted: 7-29-2025



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

INTRODUCTION

Neural tube defects (NTDs) are a group of severe congenital anomalies associated with high perinatal morbidity and mortality, long-term disability, and significant socioeconomic impact.^{1,2} The most common form is myelomeningocele (MMC) (80%). In Argentina, the prevalence of MMC remains stable following the mandatory fortification of flour with folic acid; it affects approximately 1 in every 2,000 newborns.³ Official data place it among the ten leading causes of neonatal mortality,⁴ with high morbidity, including congenital hydrocephalus (>80%),⁵ varying degrees of lower limb paralysis, and mixed incontinence (50-90%).⁶ Mortality can reach 35% in cases with brainstem dysfunction due to Chiari II malformation.⁷

Ventriculoperitoneal shunting (VPS) remains the primary treatment for symptomatic congenital hydrocephalus despite its complications. Early neurological deficit and history of VPS are key prognostic factors.⁸

The “two-hit hypothesis” proposes that neurological damage occurs in two stages: an initial embryological defect and progressive intrauterine damage.⁹ Based on this hypothesis, prenatal repair was proposed, and the first cases were performed at Vanderbilt¹⁰ and Philadelphia¹¹⁻¹³ in the 1990s. Subsequently, the Management of Myelomeningocele Study (MOMS) demonstrated that this technique reduces the need for VPS (40% vs. 82%) and doubles the rate of independent ambulation at 30 months of age (42% vs. 21%);¹⁴ these results have been replicated by other groups.^{15,16}

The Fetal Surgery Program at Hospital Universitario Austral began performing this procedure in 2015 for selected cases of open spinal dysraphism.

The primary objective of this study is to describe the obstetric, perinatal, and functional outcomes of this experience. The secondary aim is to compare the results obtained with the data published in the MOMS study.

POPULATION AND METHODS

Design

Retrospective observational study of 102 consecutive cases of fetuses with open spinal dysraphism treated at our institution between March 2015 and December 2023. Partial information on 65 of these patients was included in previous publications.^{17,18}

Eligibility criteria

Inclusion: single pregnancy, gestational age between 24+0 and 27+6 weeks, open spinal dysraphism between T1 and S1, hindbrain herniation (HH), normal karyotype, maternal age ≥18 years, and ability to temporarily reside near the center.

Exclusion: multiple pregnancy, unrelated anomalies, high risk of preterm delivery (cervical length <20 mm or history of preterm delivery), previous placental abruption, severe kyphosis (>30°), BMI ≥35, surgical or anesthetic contraindications, maternal risk conditions, alloimmunization, or psychosocial limitations.

Eligible patients were evaluated in a multidisciplinary meeting, where the option of fetal surgery was offered. Advice was provided on risks, benefits, and alternatives, including postnatal repair. Written informed consent was obtained, which was read and signed voluntarily by the parents after they had sufficient time to make a decision. This consent includes a section on the use of non-identifying photographs.

Surgical technique

Open intrauterine MMC repair with uterine opening using bipolar forceps and three-layer hysterorrhaphy.¹⁷

Data collection

With the authorization of the Institutional Ethics Committee, we retrospectively reviewed the electronic medical records, including prenatal fetal magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasound (US) images, as well as postnatal follow-up data, for all fetal repairs of spina bifida performed at our center between 2015 and 2023, up to April 2024. When necessary, parents were contacted to complete the information.

Variables analyzed

Maternal/obstetric: gestational age (GA) at the time of surgery, serious complications, surgical time, days of hospitalization, premature rupture of membranes (PROM), chorioamnionitis, uterine dehiscence or rupture, and outcome of subsequent pregnancies.

Perinatal: GA at birth, fetal/neonatal mortality, post-surgical resolution of REH on fetal MRI, need for immediate neonatal skin closure, complications, and evolution of Chiari II.

Others: treatment for hydrocephalus (VPS or endoscopic third ventriculostomy [ETV]), the difference between the functional motor level

assessed prenatally by visualization of fetal lower limb movements and the motor level observed clinically postnatally, and walking at 30 months.

Statistical analysis

The data were analyzed using Wizard version 2.2™ (2013–2020© Evan Miller) and Stata 18.0™ (StataCorp, Texas, USA). Descriptive statistics, including means, standard deviations (SD), medians, and interquartile ranges (IQR), were calculated for all variables. Normality of distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test.

Comparisons between groups for continuous variables were performed using Student's t-test or Mann-Whitney U test, depending on the normality of the data. Categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test, as

appropriate. A *p*-value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Between March 2015 and December 2023, 102 open intrauterine surgeries were performed to repair MMC at the Hospital Universitario Austral. The characteristics of the population are detailed in *Table 1*.

Fetal surgery was performed at a mean GA of 26.1 weeks, with 60% of cases operated on after week 26.

The median surgical time was 120 minutes (range 80-187 minutes) with a downward trend over time.

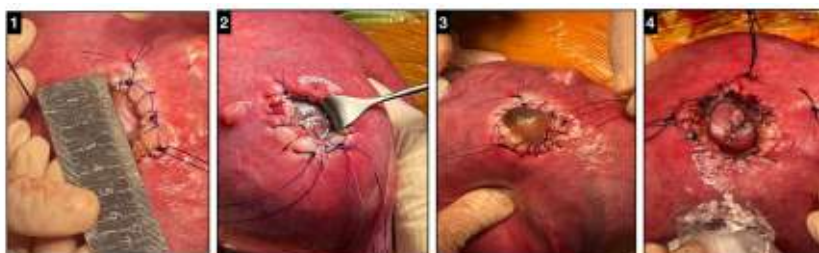
The size of the hysterotomy decreased progressively, from 90 mm initially to an average of 29.8 mm in the last 30 surgeries (range 20-

TABLE 1. Characteristics of the population (n = 102)

Variable	
Maternal age (mean ± SD)	31.5 ± 1.9
Maternal body mass index (mean ± SD)	24.7 ± 0.9
History of previous cesarean section(s), % (n)	25.5 (26)
Nulliparity, % (n)	50 (51)
Spontaneous conception, % (n)	94.1 (96)
Average cervical length, mm (mean ± SD)	36.8 ± 1.1
Gestational age at diagnosis, weeks (mean ± SD)	22.2 ± 0.5
Gestational age at the time of surgery, weeks (mean ± SD)	26.1 ± 0.2
Placental location, % (n)	
-Anterior	55.9 (57)
-Posterior	34.3 (35)
-Lateral	6.9 (7)
-Fundic	2.9 (3)
Characteristics of the lesion, % (n)	
-Myelomeningocele	68.6 (70)
-Myeloschisis	31.4 (32)
Level of lesion, % (n)	
-Lumbosacral	88.1 (90)
-Sacral	11.9 (12)
Number of vertebrae involved (mean ± SD)	5.8 ± 0.2

SD: standard deviation.

FIGURE 1. Surgical technique



1: 30 mm hysterotomy in a case of MMC with L5 level. 2: Lesion exposed through the mini-hysterotomy. 3: Sac protruding through the hysterotomy. 4: Fetal lesion repaired.

90 mm). Of the total, 55% were less than 35 mm (mini-hysterotomy) and 21.6% were 25 mm or less.

Seventy percent of lesions were MMC and 30% were myeloschisis. In 17 cases, skin relaxing incisions were required, and in 11 cases, a dural patch (Duragen™) was used. No cases required a skin patch (Alloderm™).

Maternal outcomes

The median length of hospital stay was 5 days (range 3-30 days). No serious complications such as uterine rupture or maternal deaths were reported; 33.3% (34/102) had premature rupture of membranes (PROM), and 2.9% experienced placental abruption. Two patients required early termination of pregnancy: one due to intrauterine growth restriction (IUGR) and severe

preeclampsia at 30.2 weeks; the other presented with abdominal pain and chronic oligohydramnios in the postoperative period, which led to delivery at 36.2 weeks. During the cesarean section, uterine dehiscence was identified, which explained the symptoms. Feto-maternal complications are summarized in *Table 2*.

Fetal and neonatal outcomes

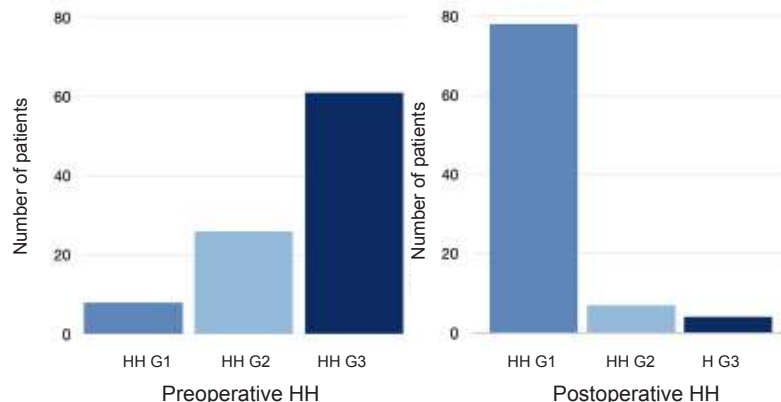
Of the 95 fetuses evaluated with preoperative MRI, 61 (64%) had grade 3 herniation according to Sutton's classification.¹³ Postoperative MRI was performed at 31.5 days (± 1.1) in 89 patients. In the MRIs of fetuses in which evolution could be evaluated, improvement or resolution of REH was observed in 94% (80/85), with 87% (78/89) showing grade 1 on postoperative MRI.

The mean GA at birth was 34.9 weeks (± 0.5),

TABLE 2. Maternal and obstetric complications (n = 102)

Variable	
Uterine dehiscence, % (n)	0.98 (1)
Chorioamniotic separation, % (n)	10.8 (11)
Oligohydramnios, % (n)	9.8 (10)
Acute pulmonary edema, % (n)	3.9 (4)
Pulmonary thromboembolism, % (n)	1.9 (2)
Placental abruption, % (n)	2.9 (3)
Superficial hematoma, % (n)	0.98 (1)
Adjacent organ injury, % (n)	0.98 (1; intestinal)
Need for transfusion, % (n)	0
Premature rupture of membranes, % (n)	33.3 (34)
Chorioamnionitis, % (n)	3.9 (4)
Premature labor, % (n)	31.4 (32)
Uterine atony, % (n)	0.98 (1)
Amniotic band, % (n)	0.98 (1)

FIGURE 2. Distribution of hindbrain herniation findings in pre- and postoperative fetal MRIs



HH: hindbrain herniation.

7% born before 30 weeks. The median time between surgery and birth was 65.5 days (3-86). Perinatal survival was 98% (100/102). Two fetal deaths were recorded: one due to amniotic band syndrome at 34 weeks (60 days post-surgery) and another due to PDNIP at 27.2 weeks. There were no postnatal deaths.

At birth, 4% (4/100) required skin closure, mainly in cases where dural patches or skin discharge incisions were used (3 cases). Ninety-six percent had normal healing.

Neonatal complications are described in *Table 3*.

The functional motor level assessed in the neonatal period was equal to or better than the prenatal anatomical level in 78% (73/93) of cases.

Follow-up results (12 and 30 months)

In the medium-term follow-up, 63% (53/84) of patients over one year of age did not require treatment for hydrocephalus. Among those who did require treatment (31/84; 36.9%), 11 were successfully treated with ETV, and 20 required VPS. Most interventions (21/31) were performed before the child reached 6 months of age.

Patients evaluated with MRI between 12 and 30 months of age had a tethered cord; however, only 3.7% (3/82) had a symptomatic tethered cord that underwent detethering.

To date, 67 patients have reached 30 months of age, of whom we have follow-up data for 65 (97%). Of these, 86% (56/65) walk with or without orthopedic assistance.

To date, 13 mothers (12.7%) have had a new pregnancy after cesarean section following intrauterine correction of MMC. Three of them had spontaneous abortions, and the others continued

their pregnancies to term without complications. One patient is currently pregnant without complications at the time of this publication. Among the births recorded, seven were by cesarean section and 1 was vaginal delivery.

Comparison with the MOMS study

The comparison of the 102 cases operated on at our center with the 78 cases in the fetal group of the MOMS study¹⁴ is presented in *Table 4*.

DISCUSSION

These results support the safety and effectiveness of open fetal repair of MMC, implemented through a multidisciplinary program at a tertiary center in Argentina, with functional outcomes comparable to those reported by international reference centers.

Since the publication of the MOMS trial in 2011, open repair of myelomeningocele has become the standard approach, as it reduces the need for VPS and improves motor function at 30 months.¹⁴ However, the associated maternal morbidity prompted the development of less invasive alternatives, such as fetoscopic surgery. Although the first multicenter reports showed encouraging results, they also reported a higher rate of PROM and preterm delivery. A recent systematic review confirmed that, although fetoscopy can yield comparable neurological outcomes, prematurity remains a key limitation.¹⁹

Critical interpretation of the literature is complex due to the coexistence of two fetoscopic variants with different technical foundations. The multi-port percutaneous approach eliminates the need for maternal laparotomy but requires prolonged insufflation with carbon dioxide.²⁰ In

TABLE 3. Perinatal complications and neonatal treatments

Variable	
Fetal death, % (n)	2 (2/102)
Prematurity, % (n)	64 (64/102)
Respiratory distress syndrome, % (n)	14.3 (14/98)
Necrotizing enterocolitis, % (n)	1 (1/98)
Sepsis, % (n)	2 (2/98)
Bronchopulmonary dysplasia, % (n)	0
Urinary tract infection, % (n)	29 (29/98)
Neurorrhaphy dehiscence, % (n)	4 (4/98)
Cerebrospinal fluid fistula, % (n)	2 (2/98)
Others, %	
-Occipito-cervical sacroradicular release	1
-Perianal fistulas	1
-Surgery for decompression of symptomatic Chiari II malformation	1

TABLE 4. Comparison with the MOMS study [14]

Variable	Hospital Universitario Austral (n = 102)	MOMS (fetal group, n = 78)	p-value
Intraoperative bradycardia, % (n)	0 (0/102)	10 (8/78)	<0.01
Perinatal survival, % (n)	98.4 (100/102)	97.4 (76/78)	0.786
Gestational age at birth (weeks)	34.9 (±0.5)	34.1 (±3.1)	0.106
Gestational age at birth % (n)			
<30 weeks	6.9 (7/102)	12.8 (10/78)	0.166
30-34 weeks	34.3 (35/102)	33.3 (26/78)	0.939
35-36 weeks	21.6 (22/102)	33.3 (26/78)	0.068
>37 weeks	37.3 (38/102)	20.5 (16/78)	0.017
Dehiscence of repaired site, % (n)	4 (4/100)	13 (10/77)	0.028
Pneumothorax, % (n)	0	1.3 (1/77)	0.253
RDS, % (n)	14.3 (14/98)	20.8 (16/77)	0.051
Sepsis, % (n)	2 (2/98)	5.2 (4/77)	0.255
NEC, % (n)	1 (1/98)	1.3 (1/77)	0.863
Foot deformity, % (n)	26 (26/100)	50 (39/78)	<0.001
Periventricular leukomalacia, % (n)	1 (1/100)	5.2 (4/77)	0.095
Walking at 30 months with or without orthosis, % (n)	84.8 (56/65)	71 (44/62)	0.058
VPS at 12 months, % (n)	23.8 (20/84)	39.7 (31/78)	0.025

Continuous variables expressed as mean (±SD). Dichotomous variables expressed as % (n/total).

RDS: respiratory distress syndrome; NEC: necrotizing enterocolitis; VPS: ventriculoperitoneal shunt.

contrast, the laparotomy-assisted technique uses a maternal abdominal incision with partial uterine exteriorization and lower insufflation volumes, potentially reducing hemodynamic impact and complication risk.

The main methodological challenge lies in the fact that many studies do not discriminate results by technique, forcing meta-analyses to group them, generating statistical heterogeneity.²²

The most extensive study on the laparotomy-assisted technique, which included a cohort of 100 cases, reported a median GA at delivery of 38.1 weeks, a vaginal delivery rate of 51%, and no cases of uterine dehiscence or rupture.²³ The proportion of patients requiring treatment for hydrocephalus at one year was 35%, while 52% achieved community ambulation at 30 months. These findings suggest that, in experienced centers, this technique could reduce maternal morbidity without compromising neurological functional outcomes.

In our cohort, prematurity was observed in 64% of births, with 34% occurring before 34 weeks and 7% before 30 weeks. These figures are similar to those reported in other series of open fetal surgery. This point is particularly relevant given the complications associated with prematurity.

Maternal morbidity also deserves special attention. In our experience, cases of acute pulmonary edema (APE) and pulmonary

thromboembolism were reported. Although rare, these events underscore the importance of rigorous multidisciplinary follow-up and careful patient selection. APE, for example, has been described as a complication associated with tocolytics and volume overload, and requires prevention strategies and intensive monitoring.

Compared to MOMS, our series demonstrated a lower need for VPS, a higher rate of independent ambulation at 30 months, lower rates of immediate obstetric complications, and higher birth weights. These improvements could be attributed to the technical and anesthetic adaptations introduced in our program, particularly the progressive reduction in the size of uterine incisions. However, it is essential to emphasize that this intervention is not without risks and requires a careful ethical approach. An informed consent process must support the indication, adequate non-directive counseling on risks and benefits, and an individual assessment of each case within a multidisciplinary team.

Strengths and weaknesses

One of the main strengths of this study is that it constitutes the most extensive series of prenatal surgery for MMC published in a tertiary center in Latin America (excluding Brazil), providing evidence from a clinical context that is usually underrepresented. The homogeneous cohort, evaluated and treated by an experienced

multidisciplinary team, allowed for systematic functional follow-up for up to 30 months. In addition, the main results were compared in detail with those of the MOMS trial.

The main limitations include the retrospective design, which may introduce potential selection biases and result in the loss of functional data. The comparison between groups was not randomized, which limits the ability to make causal inferences. Long-term follow-up is ongoing, so some neurological outcomes may be underestimated, as may urological outcomes, which were not evaluated in this study.

CONCLUSION

These results suggest that, under strict eligibility criteria and in the context of a surgical program with adequate training, open fetal surgery significantly reduces neonatal neurological complications and improves motor function in the medium term, without increasing maternal or fetal mortality. Long-term follow-up studies, comparisons with less invasive techniques, and new strategies are needed to reduce associated maternal and neonatal morbidity further. ■

REFERENCES

1. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med*. 1999;341(20):1509-19.
2. Yi Y, Lindemann M, Collins A, Snowball C. Economic burden of neural tube defects and impact of prevention with folic acid: A literature review. *Eur J Pediatr*. 2011;170(11):1391-400.
3. Barbera P, Bidondo MP, Duarte S, Groisman B, Liasovich R, Piola A, et al. Reporte Anual RENAC 2017. Análisis Epidemiológico de las anomalías congénitas registradas en neonatos durante 2017 en la República Argentina. Buenos Aires: MINSAL; 2017. [Accessed on: August 1,2025]. Available at: <https://www.ine.gov.ar/renac/Rep2017.pdf>.
4. Argentina. Ministerio de Salud Estadísticas Vitales, Información Básica. Argentina. 2015;S5(59). [Accessed on: August 1,2025]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/serie5numero59.pdf>
5. Rintoul NE, Sutton LN, Hubbard AM, Cohen B, Melchionni J, Pasquariello PS, et al. A new look at myelomeningoceles: Functional level, vertebral level, shunting, and the implications for fetal intervention. *Pediatrics*. 2002;109(3):409-13.
6. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA. Spina bifida outcome: A 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg*. 2001;34(3):114-20.
7. Wong L Y, Paulozzi L J. Survival of infants with spina bifida: A population study 1979-94. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;15(4):374-8.
8. Oakeshott P, Hunt GM. Long-term outcome in open spina bifida. *Br J Gen Pract*. 2003;53(493):632-6.
9. Bruner JP, Tulipan NE, Richards WO. Endoscopic coverage of fetal open myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(1 Pt 1):256-7.
10. Tulipan N, Bruner JP. Myelomeningocele repair in utero: A report of three cases. *Pediatr Neurosurg*. 1998;28(4):177-80.
11. Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW. Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet*. 1998;352(9141):1675-6.
12. Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, Boehm FH, Walsh WF, Silva SR, et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA*. 1999;282(19):1819-25.
13. Sutton LN, Adzick NS, Bilaniuk LT, Johnson MP, Crombleholme TM, Flake AW. Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele. *JAMA*. 1999;282(19):1826-31.
14. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair myelomeningocele. *N Engl J Med*. 2011;364(11):993-1004.
15. Sacco A, Simpson L, Deprest J, David AL. A study to assess global availability of fetal surgery for myelomeningocele. *Prenat Diagn*. 2018;38(13):1020-7.
16. Sepulveda W, Cruz-Martínez R, Etcheagaray A, Sanin-Blair J, Ventura W, Corral E, et al. Open intrauterine repair of spina bifida aperta: Historical aspects, current availability, and clinical outcomes from the Latin American Spina Bifida Consortium. *Prenat Diagn*. 2021;41(8):933-41.
17. Etcheagaray A, Cruz-Martínez R, Russo RD, Martínez-Rodríguez M, Palma F, Chavelas-Ochoa F, et al. Outcomes of late open fetal surgery for intrauterine spina bifida repair after 26 weeks. Should we extend the Management of Myelomeningocele Study time window? *Prenat Diagn*. 2022;42(4):495-501.
18. Etcheagaray A, Palma F, De Rosa R, Russo RD, Beruti E, Fregonese R, et al. Cirugía fetal de mielomeningocele: Evolución obstétrica y resultados perinatales a corto plazo de una cohorte de 21 casos. *Surg Neurol Int*. 2018;9(Suppl 4):S73-84.
19. Kunpalin Y, Karadjole VS, Medeiros ESB, Dominguez Moreno M, Sichitiu J, Abbasi N, et al. Benefits and complications of fetal and postnatal open spina bifida repair: a systematic review and proportional meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2025; First published: 10 June 2025.
20. Pedreira DAL, Acacio GL, Gonçalves RT, Sá RAM, Brandt RA, Chmait R, et al. Percutaneous fetoscopic closure of large open spina bifida using a bilaminar skin substitute. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(4):458-66.
21. Belfort MA, Whitehead WE, Shamshirsaz AA, Bateni ZH, Olutoye OO, et al. Fetoscopic Open Neural Tube Defect Repair: Development and Refinement of a Two-Port, Carbon Dioxide Insufflation Technique. *Obstet Gynecol*. 2017;129(4):734-43.
22. Cortes MS, Lapa DA, Acácio GL, Belfort M, Carreras E, Maiz N, et al. Proceedings of the first annual meeting of the International Fetoscopic Myelomeningocele Repair Consortium. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):855-63.
23. Sanz-Cortes M, Whitehead WE, Johnson RM, Aldave G, Castillo H, Desai NK, et al. Laparotomy-assisted, two-port fetoscopic myelomeningocele repair: infant to preschool outcomes. *J Neurosurg Pediatr*. 2024;35(1):10-21.

Desde el comienzo hasta 2023; ¿afectó la pandemia por COVID-19 la ansiedad de los padres y los niños preescolares de la misma manera a la largo del tiempo?

Şenay Türe¹ , Sevtap Velipaşaoğlu¹ 

RESUMEN

Introducción. La pandemia por COVID-19 se percibe como una amenaza grave a la salud y la economía en todo el mundo y sus efectos se han mantenido durante unos cinco años. En general, las investigaciones se realizaron en las primeras etapas de la pandemia, e incluían adultos y adolescentes. Hay muy pocos estudios con el objetivo de evaluar los niveles de ansiedad percibidos en niños de 3 a 6 años y en sus padres, focalizados en patrones de conducta y la frecuencia de expresiones relacionados con la ansiedad en los niños. Esta evaluación se llevó a cabo en 4 momentos diferentes durante los 4 años que siguieron al comienzo de la pandemia por COVID-19.

Métodos. Estudio descriptivo transversal realizado entre el 17 de mayo de 2020 y el 30 de octubre de 2023. Se aplicó un cuestionario en línea en 4 momentos diferentes.

Resultados. Participaron en el estudio 3732 padres con niños de 3 a 6 años. Las conductas y expresiones relacionadas con la ansiedad fueron más frecuentes durante el primer y segundo periodo. Las conductas relacionadas con la ansiedad fueron más habituales en los niños durante las etapas prolongadas de prohibiciones.

Conclusiones. Los niveles de ansiedad percibidos en los niños de 3 a 6 años en diferentes momentos durante la pandemia por COVID-19 reflejaron las tendencias epidémicas de la enfermedad y el nivel de ansiedad de los padres. Comprender cómo se distribuyen los efectos es importante para el futuro.

Palabras clave: COVID-19; niño; padres; ansiedad.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10768>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10768.eng>

Cómo citar: Türe Ş, Velipaşaoğlu S. Desde el comienzo hasta 2023; ¿afectó la pandemia por COVID-19 la ansiedad de los padres y los niños preescolares de la misma manera a la largo del tiempo? *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510768.

¹ División de Pediatría Social, Departamento de Pediatría; Facultad de Medicina, Akdeniz Üniversitesi, Antalya, Turquía.

Correspondencia para Şenay Türe: senayture@akdeniz.edu.tr

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 28-5-2025

Aceptado: 12-8-2025



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

INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19 demandó respuestas rápidas y fluctuantes en salud pública en todo el mundo, que incluyeron la imposición, relajación y reimplantación de restricciones para detener la propagación del virus y sus variantes.¹ Entre las poblaciones más profundamente afectadas por estas medidas, se encuentran los niños de 3 a 6 años, para quienes la interacción social y el juego son componentes críticos de su desarrollo saludable.²⁻⁴ Los periodos prolongados de distanciamiento social, la restricción de la interacción con sus pares y el acceso limitado a los espacios al aire libre, fueron desafíos psicosociales importantes para este grupo de edad. Se ha reportado que esas restricciones causaron confusión, temor y malestar en los más pequeños, lo que podría conducir a respuestas de ansiedad intensificadas.⁵⁻⁷

El registro de respuesta gubernamental de Oxford al coronavirus (*Oxford Coronavirus Government Response Tracker, OxCGRT*) desarrolló un índice de restricción (*Stringency Index*) que se calculó durante casi 3 años para monitorizar sistemáticamente las restricciones a nivel nacional. Este índice promediaba 9 indicadores clave (desde el cierre de escuelas y comercios a las prohibiciones de viajes, y campañas de información pública) en una escala de 0 a 100 con puntajes más altos para reflejar las medidas más restrictivas.^{1,8} En Turquía, estas medidas restrictivas resultaron en el acceso parcial a las escuelas durante un año y medio, mientras que algunos niños participaron en el aprendizaje en línea por hasta dos años y medio. Estas interrupciones, combinadas con la pérdida de seres queridos y oportunidades limitadas de participación social y recreativa, significaron riesgos considerables para el desarrollo, las emociones y la salud mental de los niños pequeños.⁹⁻¹¹

Es esencial comprender cómo los niños respondieron al contexto cambiante de la pandemia para abordar eficazmente sus necesidades presentes y futuras. Sin embargo, la mayoría de los estudios empíricos durante la pandemia, se enfocaron principalmente en los adultos y en los adolescentes, y aquellos que incluyeron niños los agrupaban con frecuencia en un amplio rango (0 a 18 años), desatendiendo por lo tanto las experiencias específicas de la primera infancia.^{5,12,13} Además, las investigaciones realizadas se han concentrado en gran medida en las etapas tempranas y medias de la pandemia,

con limitada atención a los impactos psicosociales a largo plazo sobre los niños pequeños.¹⁴

Este estudio tuvo como objetivo examinar cómo evolucionaron los niveles percibidos de ansiedad en los niños de 3 a 6 años, durante la pandemia. También exploró las conductas de los niños relacionadas con la ansiedad y sus expresiones a través del tiempo. El seguimiento de estas tendencias puede brindar información a los profesionales de la salud y a los encargados de formular políticas involucrados en el monitoreo de la salud mental pediátrica y la planificación de intervenciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio descriptivo transversal, realizado entre el 17 de mayo de 2020 y el 30 de octubre de 2023 con recolección de datos en 4 momentos diferentes. Se obtuvo el permiso para el estudio en el Ministerio de Salud de la República de Turquía y la aprobación ética en el Comité de Ética de Estudios Clínicos de la Facultad de Medicina de la Akdeniz Üniversitesi (Resolución N° KAEK-368).

Recolección de datos

Debido al cierre de los centros de salud y de las escuelas y a las restricciones para circular, en las primeras fases de la pandemia se emplearon cuestionarios en línea y se continuó con ellos cuando se levantaron las restricciones para mantener la consistencia. Los datos se obtuvieron de padres de toda Turquía en 4 momentos diferentes durante 4 años (*Figura 1*): 1) mayo-junio de 2020, 2 meses después que se reportó el primer caso; 2) febrero-marzo de 2021, durante la segunda ola con altas restricciones (índice de restricción ≈80) y comienzo de la vacunación de adultos; 3) septiembre-octubre de 2022, cuando la mayoría de las restricciones fueron levantadas (índice ≈11) y se retomó la escolaridad presencial, y 4) septiembre-octubre 2023, un año después de finalizadas las restricciones (índice ≈0). En cada etapa, los padres de niños de 3 a 6 años fueron invitados a través de los medios sociales, mensajes en las aplicaciones, grupos de padres en las escuelas y correo electrónico.

Los datos se registraron en 4 momentos con un diseño transversal, con diferentes participantes en cada uno. Este enfoque permitió la evaluación de las tendencias temporales a nivel poblacional sin requerir el seguimiento de los cambios individuales a través del tiempo.

Cálculo del tamaño muestral

La población del estudio comprendió aproximadamente 3 millones de niños de 3 a 6 años en Turquía. Para un intervalo de confianza del 90 %, con un margen de error del 5 % y una proporción estimada de la población del 10 %, la muestra mínima por periodo se calculó en 99 niños. El tamaño real de la muestra excedió este límite: los participantes fueron 1216, 1786, 133 y 597 en los momentos 1 a 4 respectivamente. Los márgenes de error fueron $\pm 1,69$; $\pm 1,39$; $\pm 5,10$ y $\pm 2,41$ con un intervalo de confianza del 95 %.

Contenido del cuestionario

El cuestionario incluyó ítems sobre las características sociodemográficas, la ansiedad referida por los padres, la ansiedad percibida en los niños, las conductas infantiles relacionadas

con la ansiedad y las expresiones de los niños. Los padres clasificaron su propia ansiedad y la de sus hijos en una escala de 0 a 10, donde 0 indica ausencia de ansiedad y 10, ansiedad extrema. Esta escala numérica de clasificación, validada por Crandall et al., se usa habitualmente en los estudios relacionados con el tema.^{15,16}

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el programa SPSS 22. La estadística descriptiva incluyó frecuencia, porcentaje, media y desvío estándar. La normalidad se evaluó por histograma, gráficos Q-Q, asimetría, curtosis y prueba de Shapiro-Wilk. Para la comparación de dos grupos se utilizó la prueba t de muestras independientes para datos de distribución normal, y la prueba U de Mann-Whitney para datos de distribución no normal.

TABLA 1. Característica de los participantes (N = 3732)

Variable	Respuestas N (%)
Familiar	
Madre	3292 (88,2)
Padre	409 (11)
Edad del niño (años)	
3	497 (13,3)
4	827 (22,2)
5	1486 (39,8)
6	922 (24,7)
Género del niño	
Femenino	1828 (49)
Masculino	1904 (51)
Nivel educacional materno	
Escuela media o menor	2141 (57,4)
Universidad	1591 (42,6)
Nivel educacional paterno	
Escuela media o menor	2208 (59,2)
Universidad	1524 (40,8)
Tipo de familia	
Familia nuclear	3241 (86,8)
Familia ampliada	491 (13,2)
Situación laboral materna	
Empleo remunerado	1478 (39,6)
Sin empleo remunerado	2251 (60,4)
Situación laboral paterna	
Empleo remunerado	3692 (99)
Sin empleo remunerado	38 (1)
Nivel económico	
Ingresos menores que los egresos	1250 (33,5)
Ingresos y egresos equivalentes	1983 (53,1)
Ingresos superiores a los egresos	491 (13,2)
¿Hubo algún familiar fallecido por COVID-19?	
Sí	416 (11,1)
No	3

Para comparaciones de 3 o más grupos se utilizó ANOVA de una cola. Las variables categóricas se analizaron con la prueba de chi-cuadrado. La prueba de chi-cuadrado de Pearson se aplicó cuando menos del 20 % de las células presentaron recuentos esperados inferiores a cinco; en caso contrario, se empleó la prueba exacta de Fisher. La significancia estadística se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS

Un total de 4548 padres completaron el cuestionario en línea. Se excluyeron aquellos que pertenecían a personas con condiciones crónicas (el adulto o el niño), a niños fuera del rango de edad o con entrada duplicada. Hubo 3732 respuestas válidas. El número de participantes de cada etapa fue de 1216 en la primera, 1786 en la segunda, 133 en la tercera y 597 en la cuarta (Figura 2). La mayoría de las respuestas pertenecieron a las madres (88,2 %), los padres comprendieron el 11 % y en el 0,8 % no se declaró el género.

La edad media de los niños fue $4,76 \pm 0,97$ años; el 51 % fueron varones. La mayoría de las madres (57,4 %) y de los padres (59,2 %) tenían educación media o menor. La mayoría de los niños (86,8 %) vivían en familias nucleares. Mientras que el 60,4 % de las madres no tenían empleo remunerado, solo el 1 % de los padres no lo tenían. Los detalles sociodemográficos se muestran en la Tabla 1.

Se solicitó a los padres que clasificaran el nivel de ansiedad en ellos mismos y en sus hijos de 0 (sin ansiedad) a 10 (el mayor nivel de ansiedad). De acuerdo con los padres, el promedio de nivel de ansiedad de todos los niños participantes fue 4,50 (DE: 3,14; IC95%: 4,40–4,60), mientras que en los niños del primer periodo fue 4,22 (DE: 3; IC95%: 4,05–4,38), del segundo fue 5,35 (DE: 3,06; IC95%: 5,21–5,49), del tercero fue 3,55 (DE: 2,90; IC95%: 3,05–4,05) y del cuarto fue 2,74 (DE: 2,84; IC95%: 2,51–2,97). Las diferencias entre los periodos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Figura 1).

El puntaje promedio general de ansiedad, que consiste en las preocupaciones de los padres sobre salud, familia, trabajo y futuro, fue 5,31 (DE: 2,69; IC95%: 5,22–5,39) entre todos los participantes; en el primer periodo fue 5,14 (DE: 2,64; IC95%: 4,99–5,29), en el segundo fue 5,84 (DE: 2,58; IC95%: 5,72–5,96), en el tercero fue 4,48 (DE: 2,60; IC95%: 4,04–4,93), y en el cuarto fue 4,23 (DE: 2,71; IC95%: 4,01–4,45).

Excepto las diferencias entre los periodos 3 y 4 ($p: 0,315$), las diferencias entre los otros periodos fueron estadísticamente significativas ($p: < 0,05$) (Figura 1).

Los cambios en el nivel de ansiedad de los padres con respecto a temas relacionados con ellos mismos y sus hijos, según el periodo se muestran en la

FIGURA 1. Casos diarios nuevos confirmados de COVID-19 por millón de habitantes. Momentos de recolección de datos y niveles de ansiedad percibidos por los padres en ellos y en sus hijos en cada uno de los periodos

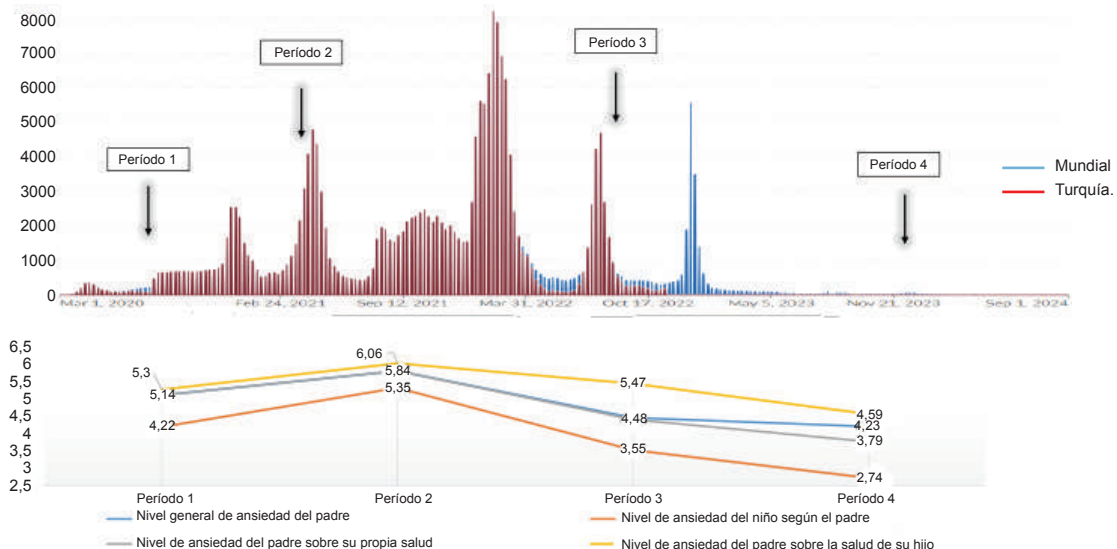


TABLE 2. Relación entre las características sociodemográficas y los niveles de ansiedad de los padres y los niños

Variable	Todos los participantes				
	Nivel de ansiedad de los padres			Nivel de ansiedad de los niños	
	M ± DE	Valor de P	M ± DE	Valor de P	
Edad del niño (años)	3	5,81 ± 2,68	0,000 ^a (diferencias: 3-4; 3-5; 3-6)	4,54 ± 3,36	0,000 ^a (diferencias: 3-4; 4-5; 4-6; 5-6)
	4	5,18 ± 2,67		4,18 ± 3,10	
	5	5,17 ± 2,69		4,46 ± 3,10	
	6	5,38 ± 2,68		4,84 ± 3,10	
Género del niño	Femenino	5,42 ± 2,69	0,510 ^b	4,63 ± 3,23	0,947 ^b
	Masculino	5,35 ± 2,73		4,62 ± 3,18	
Nivel educacional materno	Escuela media o menor	5,17 ± 2,76	0,000 ^b	4,61 ± 3,23	0,013 ^b
	Universidad	5,49 ± 2,58		4,35 ± 3,02	
Nivel educacional paterno	Escuela media o menor	5,22 ± 2,74	0,017 ^b	4,61 ± 3,22	0,007 ^b
	Universidad	5,43 ± 2,61		4,33 ± 3,02	
Tipo de familia	Nuclear	5,28 ± 2,68	0,165 ^b	4,48 ± 3,13	0,299 ^b
	Ampliada	5,47 ± 2,74		4,64 ± 3,22	
Hermanos	No	5,16 ± 2,71	0,048 ^b	3,97 ± 3,06	0,000 ^b
	Sí	5,36 ± 2,68		4,68 ± 3,15	
Situación laboral materna	Empleo remunerado	5,46 ± 2,65	0,006 ^b	4,40 ± 3,08	0,103 ^b
	Sin empleo remunerado	5,21 ± 2,71		4,57 ± 3,18	
Nivel económico	Ingresos menores que los egresos ¹	5,73 ± 2,71	0,000 ^a (diferencias: 1-2, 1-3, 2-3)	5,14 ± 3,26	0,000 ^a (1-2, 1-3, 2-3)
	Ingresos y egresos equivalentes ²	5,17 ± 2,68		4,28 ± 3,07	
	Ingresos superiores a los egresos ³	4,80 ± 2,55		3,73 ± 2,82	
¿Hubo algún familiar fallecido por COVID-19?	Sí	5,65 ± 2,63	0,006 ^b	4,70 ± 3,25	0,183 ^b
¿El padre/madre tiene una pareja que lo apoya?	Sí	5,21 ± 2,74	0,000 ^b	4,41 ± 3,18	0,001 ^b
	No	5,61 ± 2,51		4,81 ± 3,00	
¿El padre/madre tiene una familia que lo apoya?	Sí	5,24 ± 2,71	0,000 ^b	4,42 ± 3,17	0,000 ^b
	No	5,68 ± 2,53		4,92 ± 2,97	
¿El padre/madre tiene amigos que lo apoyan?	Sí	5,00 ± 2,75	0,000 ^b	4,08 ± 3,12	0,000 ^b
	No	5,51 ± 2,63		4,78 ± 3,13	
¿Escuchan noticias de muertes frente a los niños?	Sí	5,96 ± 2,77	0,000 ^b	5,38 ± 3,17	0,000 ^b
	No	5,20 ± 2,66		4,35 ± 3,11	
¿Usan con frecuencia frases alarmantes frente a los niños?	Sí	5,83 ± 2,73	0,000 ^b	5,26 ± 3,23	0,000 ^b
	No	5,16 ± 2,66		4,28 ± 3,08	

^a ANOVA de una cola.

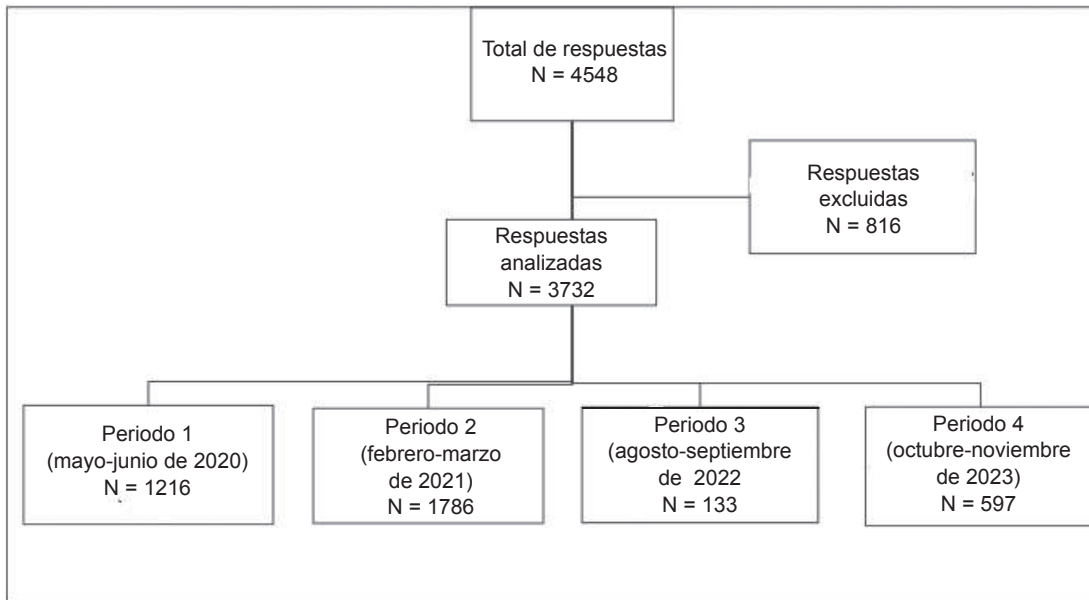
^b Prueba t para muestras independientes.

p: nivel de significancia.

Figura 1. El puntaje medio de ansiedad sentida por los padres sobre la salud de sus hijos fue 5,56 (DE: 3,33; IC95%: 5,45-5,66) entre todos los participantes. Hubo diferencias significativas a través de los

4 periodos (p <0,05). La ansiedad subió en el segundo periodo con un puntaje medio de 6,06 (DE: 3,24; IC96%: 5,91-6,21) y llegó a su menor nivel en el cuarto periodo con una media de 4,59 (DE: 3,52; IC95%: 4,31-4,87).

FIGURA 2. Flujograma de respuestas



Se estudió la relación entre las variables independientes y los niveles de ansiedad de los padres y los niños. Los predictores significativos de mayor ansiedad incluyeron tener un niño de 3 años, mayor nivel educacional de los padres, varios hijos, y madres con empleo remunerado. La menor ansiedad se asoció con tener relaciones de apoyo, evitar las noticias relacionadas con la muerte y no utilizar lenguaje alarmante (*Tabla 2*). Los padres refirieron las conductas de sus

hijos en los 4 periodos (*Figura 3*). Las conductas relacionadas con ansiedad (lavado de manos excesivo, miedo al daño, despertares nocturnos frecuentes, colecho e irritabilidad) fueron más prevalentes en el primer y segundo periodos, y declinaron en el tercero y el cuarto. La enuresis nocturna y la regresión en el lenguaje también fueron más frecuentes en el segundo periodo.

Las expresiones de los niños variaron a través del tiempo (*Figura 4*). Menciones de “muerte”,

FIGURA 3. Frecuencia de algunas conductas en los niños de acuerdo al periodo

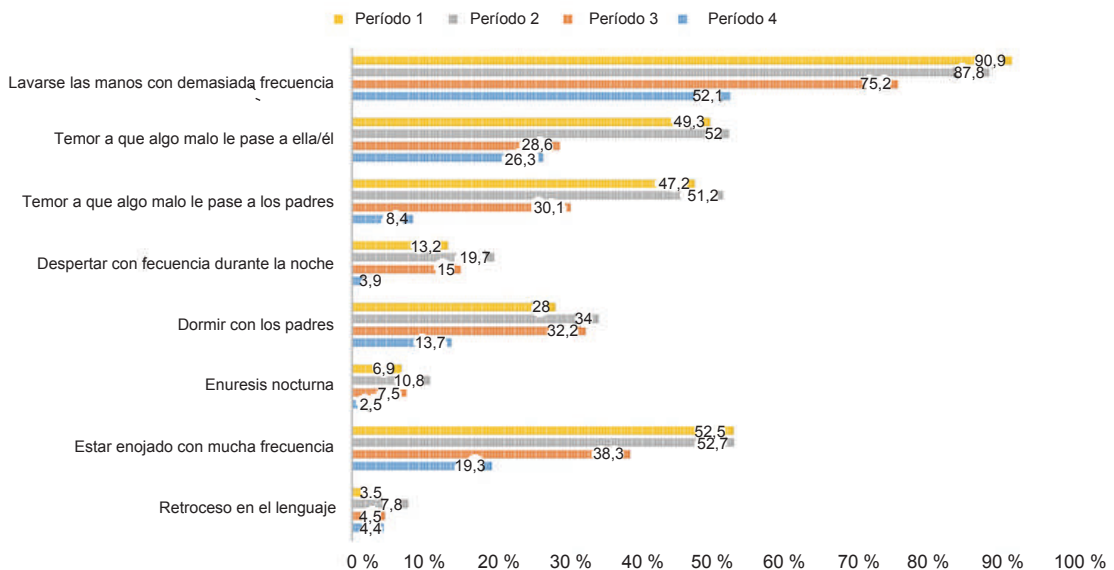
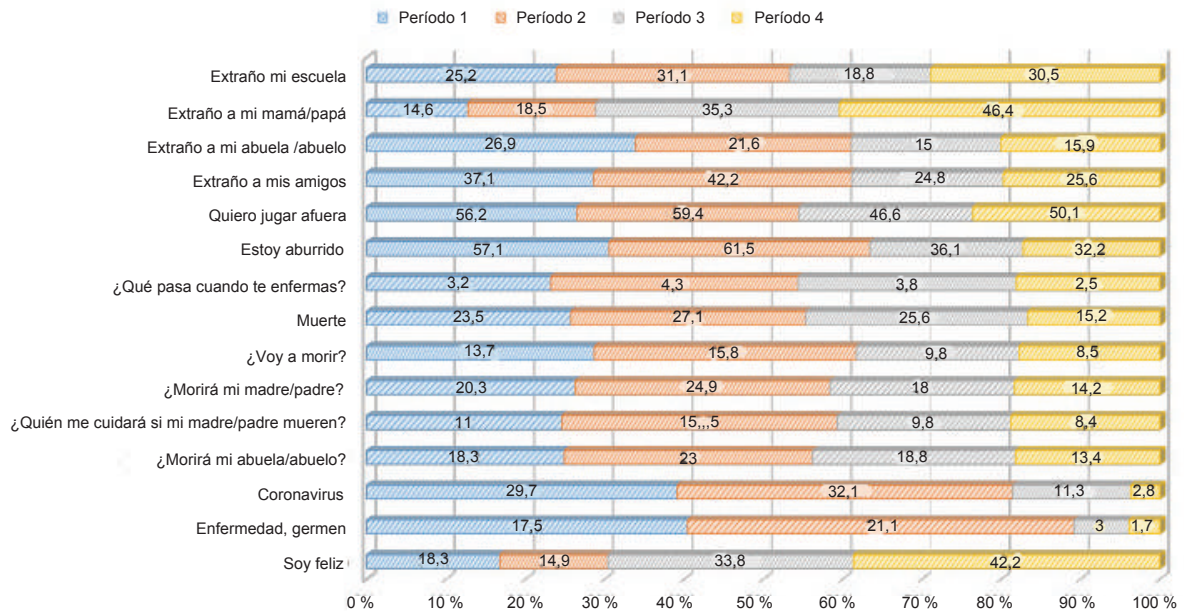


FIGURA 4. Frecuencia de expresiones de los niños según el periodo

“enfermedad”, “epidemia”, “perdí mis amigos/ escuela” y “quiero jugar afuera” aumentaron en el segundo periodo y declinaron después alcanzando su menor frecuencia en el cuarto periodo. En forma inversa, “soy feliz” fue usado con mayor frecuencia en el cuarto periodo (42,2 %) y menos en el segundo.

Las conductas relacionadas con la ansiedad como lavado de manos frecuente ($p: 0,008$), despertar nocturno, enuresis nocturna ($p: 0,005$), miedo al daño ($p: 0,000$) y regresión del lenguaje ($p: 0,000$) fueron significativamente más comunes en los niños expuestos a las noticias sobre muertes o al lenguaje alarmante de los padres. Estos niños también usaron con más frecuencia expresiones negativas y menos la palabra “felicidad” ($p: 0,001$).

DISCUSIÓN

La mayoría de los estudios publicados sobre el impacto psicosocial de la pandemia por COVID-19, se realizaron en las primeras etapas con una notable escasez de investigaciones enfocadas específicamente en los niños de edad preescolar. Dentro del limitado conjunto de publicaciones disponible, los hallazgos muestran consistentemente que los niños pequeños experimentaron marcados disturbios psicológicos, que incluyeron la ansiedad de separación, el aumento del miedo y de la irritabilidad, y una sensación general de inseguridad.^{2,17,18} Sin

embargo, la evolución longitudinal de estos síntomas conductuales dentro del mismo grupo de edad, a través de las diferentes fases de la pandemia, continúa poco explorado.

Este estudio evaluó la progresión de los síntomas conductuales relacionados con la ansiedad en niños de 3 a 6 años. En la segunda etapa, aproximadamente con un año de restricciones y durante un periodo con altos índices de infección, el 87,8 % de los niños mostraron un exceso de lavado de manos; el 52,7 % exhibió frecuentes episodios de irritabilidad durante el día; el 52 % expresó miedo al daño hacia ellos o sus padres; el 19,7 % tuvo despertares nocturnos recurrentes; el 34 % buscó el colecho con sus padres; el 10,8 % experimentó enuresis nocturna y el 7,8 % mostró signos de retroceso en el lenguaje. Las frecuencias en la segunda etapa fueron mayores que las de estudios publicados previamente.^{2,17-19} Pensamos que estas frecuencias más altas se deben a que el segundo periodo refleja un tiempo en que los niños estuvieron expuestos a prohibiciones por aproximadamente 12 meses.

Un estudio realizado 20 meses después de la pandemia, en niños de 9 a 18 años, encontró que, incluso en niños que concurrían en forma presencial a la escuela, aunque fuera parcial, el impacto de las restricciones sociales todavía era evidente.²⁰ Al menos un 25 % de los niños sentían preocupación con frecuencia y experimentaban emociones

negativas. En nuestro estudio, aunque el efecto de la pandemia disminuyó, los niños todavía estaban afectados por la situación presente hasta en el tercer periodo. Se vio que este efecto disminuía después, en el cuarto periodo.

En forma similar con los cambios en la conducta del niño, expresiones que incluyen anhelos, miedo a la muerte, miedo a enfermar y aburrimiento se usaban con más frecuencia en el segundo periodo que en las otras etapas. En el tercer periodo, cuando muchas prohibiciones finalmente fueron levantadas, y en el cuarto periodo, cuando fueron completamente eliminadas, los niños de este grupo de edad usaron menos estas expresiones, aunque los índices todavía fueron altos. Los niños usaron las palabras “soy feliz” con mayor frecuencia (42,2 % en el cuarto periodo y con la menor frecuencia (14,9 %) en el segundo periodo.

Encontramos que los niños tuvieron conductas y expresiones que podrían estar asociadas con la ansiedad con mayor frecuencia en el primer y segundo periodos. A medida que aumentó la duración de las restricciones aplicadas a los niños durante la pandemia, el efecto sobre ellos también aumentó. Cuando las restricciones fueron levantadas, la situación presente tuvo menor impacto sobre ellos. Al mismo tiempo, los niveles de ansiedad de los padres mostraron un curso similar al de los niños, aunque la duración de las restricciones aplicadas a los adultos, fue más breve que la de los niños. En adelante, cuando se tomen decisiones restrictivas sobre los niños en situaciones de pandemia como la de COVID-19, podría ser útil considerar la salud mental infantil.¹¹

Los estudios muestran que los reportes en los medios (textos e imágenes) y la información recibida de otras personas (rumores) pueden estar asociados con resultados negativos sobre la salud mental.²¹⁻²³ En forma similar, en este estudio encontramos que los niños expuestos a noticias de muerte a través de los medios o a frases atemorizantes de sus padres mostraron con mayor frecuencia conductas, expresiones y palabras que pueden estar relacionadas con la ansiedad o el miedo. Aconsejar a los padres sobre limitar la exposición parental a noticias exageradas o negativas en presencia de sus hijos puede ayudar a aliviar dichos temores.

Este no es un estudio longitudinal en que los mismos niños fueron evaluados en cuatro momentos diferentes. Por lo tanto, no sabemos si los niveles de ansiedad y los síntomas

disminuyeron en los mismos niños en los periodos posteriores de la pandemia. Sin embargo, los hallazgos son valiosos por observar cómo las condiciones de la pandemia y las restricciones aplicadas afectaron el mismo rango etario (3 a 6 años) a través de los 4 años.

Fortalezas y limitaciones del estudio

Una limitación del estudio fue el uso de cuestionarios en línea para la recolección de datos. Aunque este método permitió una participación más amplia durante la pandemia cuando los centros de salud estaban cerrados, los índices de respuesta declinaron a través del tiempo por lo cual varió el tamaño de las muestras en los cuatro periodos. A pesar de eso, el uso generalizado de metodologías similares durante la pandemia permitió comparaciones significativas con otros estudios.

La encuesta pidió clasificar entre 0 y 10 cuando se evaluó la ansiedad. Debemos enfatizar que las respuestas sobre la ansiedad y las conductas de los niños pueden estar afectadas por las características y percepciones de los padres.

Aunque alcanzamos el número propuesto en cada periodo, reconocemos que hubo diferencia en el tamaño muestral entre ellos. Mientras que participaron más personas de las esperadas en el primer y segundo periodo, la participación fue la más baja en el tercero. Los individuos se contactaron con el mismo método, pero respondieron diferente. Pueden haber estado más deseosos de responder las encuestas en línea en las primeras etapas de la pandemia y menos después. Los cambios en el estilo de vida también pueden haber influenciado en el deseo de responder. Dado que el tamaño muestral permite la comparación estadística, no encontramos adecuado reducir los datos de los participantes en el primer y segundo periodos para igualar el número de participantes. Sería relevante evaluar los resultados teniendo en cuenta estas limitaciones.

La fortaleza de este estudio fue la observación de la frecuencia de conductas relacionadas con la ansiedad en niños de 3 a 6 años en cuatro momentos diferentes desde la pandemia hasta la actualidad. Consideramos que este estudio es valioso porque hay pocos sobre este grupo etario y provee información sobre el curso temporal.

CONCLUSIÓN

Encontramos que experimentar mayor

aislamiento social, especialmente cuando las prohibiciones se prolongan, tener padres ansiosos, escuchar noticias sobre muerte en la familia y estar expuestos a frases alarmantes de los padres, incrementa el nivel de ansiedad de los niños percibido por sus padres y la frecuencia de conductas y expresiones que pueden estar relacionadas con la ansiedad. Un entorno de apoyo para los padres mostró ser un factor importante para reducir su ansiedad. Dado que el momento y la duración de las prohibiciones pueden variar de acuerdo con cada país, datos de diferentes partes del mundo pueden ayudar a dilucidar algunas de las dificultades impuestas a los niños por la pandemia. ■

REFERENCIAS

- Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Hasell J, et al. COVID-19 Pandemic. Our World In Data. 2020. [Accessed on: August 12, 2025]. Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
- Jiao WY, Wang LN, Liu J, Fang SF, Jiao FY, Pettoello-Mantovani M, et al. Behavioral and Emotional Disorders in Children during the COVID-19 Epidemic. *J Pediatr*. 2020;221:264-6.e1.
- Tatsiopoulou P, Holeva V, Nikopoulou VA, Parlapani E, Diakogiannis I. Children's anxiety and parenting self-efficacy during the COVID-19-related home confinement. *Child Care Health Dev*. 2022;48(6):1103-11.
- Fry-Bowers EK. Children are at Risk from COVID-19. *J Pediatr Nurs*. 2020;53:A10-2.
- Panchal U, Salazar de Pablo G, Franco M, Moreno C, Parellada M, Arango C, et al. The impact of COVID-19 lockdown on child and adolescent mental health: systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2023;32(7):1151-77.
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088-95.
- Vessey JA, Betz CL. Everything Old is New again: COVID-19 and Public Health. *J Pediatr Nurs*. 2020;52:A7-8.
- Hale T, Angrist N, Goldszmidt R, Kira B, Petherick A, Phillips T, et al. A global panel database of pandemic policies (Oxford COVID-19 Government Response Tracker). *Nat Hum Behav*. 2021;5(4):529-38.
- Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, Reynolds S, Shafran R, Brigden A, et al. Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(11):1218-39.e3.
- Singh S, Roy D, Sinha K, Parveen S, Sharma G, Joshi G. Impact of COVID-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: A narrative review with recommendations. *Psychiatry Res*. 2020;293:113429.
- Spitzer M. Open schools! Weighing the effects of viruses and lockdowns on children. *Trends Neurosci Educ*. 2021;22:100151.
- Scheiber F, Nelson PM, Momany A, Ryckman KK, Ece Demir-Lira Ö. Parent mental health and child behavior during the COVID-19 pandemic. *Child Youth Serv Rev*. 2023;148:106888.
- Miao R, Liu C, Zhang J, Jin H. Impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*. 2023;340:914-22.
- Warner EN, Ammerman RT, Glauser TA, Pestian JP, Agasthya G, Strawn JR. Developmental epidemiology of pediatric anxiety disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2023;32(3):511-30.
- Crandall M, Lammers C, Senders C, Savedra M, Braun JV. Initial validation of a numeric zero to ten scale to measure children's state anxiety. *Anesth Analg*. 2007;105(5):1250-3.
- Romero-Acosta K, Gómez-de-Regil L, Lowe GA, Lipps GE, Gibson RC. Parenting Styles, Anxiety and Depressive Symptoms in Child/Adolescent. *Int J Psychol Res (Medellin)*. 2021;14(1):12-32.
- Orgilés M, Morales A, Delvecchio E, Mazzeschi C, Espada JP. Immediate Psychological Effects of the COVID-19 Quarantine in Youth From Italy and Spain. *Front Psychol*. 2020;11:579038.
- Pisano L, Galimi D, Cerniglia L. A qualitative report on exploratory data on the possible emotional/behavioral correlates of Covid-19 lockdown in, 4–10. years children in Italy. *PsyArXiv*. April 2020. [Accessed on: August 12, 2025]. Available at: https://osf.io/preprints/psyarxiv/stwbn_v1
- Dönmez YE, Uçur Ö. Frequency of Anxiety, Depression, and Irritability Symptoms in Children During the COVID-19 Outbreak and Potential Risk Factors Associated With These Symptoms. *J Nerv Ment Dis*. 2021;209(10):727-33.
- Pena-Shaff J, Heckart A, Mannion C, Barry K. Caregivers' anxiety and perception of their children's wellbeing: a year into the COVID-19 pandemic. *Front Psychol*. 2023;14:1115322.
- Panda PK, Gupta J, Chowdhury SR, Kumar R, Kumar Meena A, Madaan P, et al. Psychological and Behavioral Impact of Lockdown and Quarantine Measures for COVID-19 Pandemic on Children, Adolescents and Caregivers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr*. 2021;67(1):fmaa122.
- Taylor S. The psychology of pandemics: Preparing for the next global outbreak of infectious disease. Newcastle: Cambridge Scholars Publishing; 2019.
- Gao J, Zheng P, Jia Y, Chen H, Mao Y, Chen S, et al. Mental health problems and social media exposure during COVID-19 outbreak. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231924.

From the beginning to 2023; did the COVID-19 pandemic affect the anxiety of parents and preschool children equally over the time?

Şenay Türe¹ , Sevtap Velipaşaoğlu¹ 

ABSTRACT

Background. The COVID-19 pandemic is perceived as a major threat to health and the economy worldwide, and its effects have been ongoing for about five years. Studies were generally conducted in the early stages of the pandemic, and usually included adults or adolescents. Studies examining the impact of the pandemic on preschool children (3-6 years old) are quite scarce. This study aimed to evaluate the perceived anxiety levels of children aged 3 to 6 years and their parents, focusing on anxiety-related behavioral patterns in children and the frequency of anxiety-related expressions. The assessment was conducted at four distinct time points over four years following the onset of the COVID-19 pandemic.

Method. This descriptive-cross-sectional study was conducted between May 17, 2020 and October 30, 2023. An online questionnaire form was used at four different time points.

Results. 3732 parents with children aged 3-6 participated in the study. Children's anxiety-related behaviors and expressions were more frequent during the first and second time points. Anxiety-related behaviors were more common in children during the long-term bans.

Conclusion. Perceived anxiety levels of the children aged 3-6 years at different time points during COVID-19 pandemic reflected the epidemic trends of the disease and parental anxiety levels. Understanding how the effects are distributed is important for the future.

Keywords: COVID-19; child; parent; anxiety.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10768.eng>

To cite: Türe Ş, Velipaşaoğlu S. From the beginning to 2023; did the COVID-19 pandemic affect the anxiety of parents and preschool children equally over the time. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510768.

¹ Division of Social Pediatrics, Department of Pediatrics; Akdeniz University School of Medicine, Antalya, Turkey.

Correspondence to Şenay Türe: senayture@akdeniz.edu.tr

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-28-2025

Accepted: 8-12-2025



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

INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic prompted rapid, fluctuating public health responses worldwide, including the imposition, relaxation, and reimplementing of restrictions to curb the spread of the virus and its variants.¹ Among the populations most profoundly affected by these measures were young children aged 3 to 6, for whom social interaction and play are critical components of healthy development.^{2,4} Prolonged periods of social distancing, restricted peer interaction, and limited access to outdoor environments posed significant psychosocial challenges for this age group. Such constraints have been reported to cause confusion, fear, and distress in young children, potentially leading to heightened anxiety responses.⁵⁻⁷

To systematically monitor national-level restrictions, the Oxford Coronavirus Government Response Tracker (OxCGRT) developed the Stringency Index, which was calculated for nearly three years. This index averaged nine key indicators (ranging from school and business closures to travel bans and public information campaigns) on a scale from 0 to 100, with higher scores denoting more stringent measures.^{1,8} In Türkiye, these stringent measures resulted in partial school access for about 1.5 years, while some children engaged in online learning for up to 2.5 years. These disruptions, combined with the loss of loved ones and limited opportunities for social and recreational engagement, presented considerable developmental, emotional, and mental health risks for young children.⁹⁻¹¹

Understanding how children have responded to the pandemic's evolving context is essential to addressing their current and future needs effectively. However, most empirical studies during the pandemic have primarily focused on adults and adolescents, and those involving children have often grouped a wide age range (0–18 years), thereby neglecting the specific experiences of early childhood.^{5,12,13} Moreover, existing research has largely concentrated on the early and middle phases of the pandemic, with limited attention to the long-term psychological impacts on young children.¹⁴

This study aimed to examine how perceived anxiety levels in children aged 3–6 and their parents evolved throughout the pandemic. It also explored children's anxiety-related behaviors and expressions over time. Tracking these trends may inform healthcare professionals and policymakers involved in pediatric mental health monitoring and intervention planning.

MATERIALS AND METHODS

Research design

This study is a descriptive-cross-sectional study and was conducted between May 17, 2020 and October 30, 2023 with data collection on 4 different time points. Permission for the study was obtained from the Ministry of Health of the Republic of Türkiye, and ethical approval was obtained from the Akdeniz University Faculty of Medicine Clinical Studies Ethics Committee (Decision No: KAEK-368).

Data collection

Due to the closure of health clinics, schools, and curfews in the early pandemic phase, online surveys were employed and continued for consistency post-restrictions. Data were collected from parents across Türkiye at four time points over four years (*Figure 1*): (1) May–June 2020, two months after the first reported case; (2) February–March 2021, during the second wave with high restrictions (stringency index ≈ 80) and adult vaccination onset; (3) September–October 2022, when restrictions were mostly lifted (index ≈ 11) and in-person schooling resumed; and (4) September–October 2023, one year post-restriction (index = 0). At each stage, parents of children aged 3–6 were recruited via social media, messaging apps, school parent groups, and e-mail.

Data were collected at four time points using a cross-sectional design, with different participants at each stage. This approach enabled the assessment of temporal trends in population-level prevalence without requiring the tracking of individual changes over time.

Calculating the sample size

The study population comprised approximately 3 million children aged 3–6 in Turkey. Using a 90% confidence level, 5% margin of error, and an estimated population proportion of 10%, the minimum required sample per period was 99. The actual sample sizes exceeded this threshold: 1216, 1786, 133, and 597 participants at time points 1 through 4, respectively. These yielded margins of error of ± 1.69 , ± 1.39 , ± 5.10 , and ± 2.41 at a 95% confidence level.

Content of the survey

The survey included items on sociodemographic characteristics, parental self-rated anxiety, perceived child anxiety, anxiety-related child behaviors, and child-expressed phrases. Parents rated their own and their child's

anxiety on a 0–10 scale, with 0 indicating no anxiety and 10 indicating extreme anxiety. This numerical rating scale, validated by Crandall et al., is commonly used in related studies.^{15,16}

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS 22. Descriptive statistics included frequency, percentage, mean, and standard deviation. Normality was assessed via histogram, Q-Q plots, skewness, kurtosis, and the Shapiro-Wilk test. For two-group comparisons, the independent samples t-test was used for normally distributed data, and the Mann-Whitney U test was used for non-normally distributed data. One-way ANOVA was used for comparisons involving three or more groups. Categorical variables were analyzed using the chi-square test; Pearson's chi-square was applied when fewer than 20% of cells had expected counts below five; otherwise, Fisher's

exact test was used. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

A total of 4548 parents completed the online survey. Exclusions were made for those with chronic conditions (self or child), children outside the age range, or duplicate entries, resulting in 3732 valid responses. Participant numbers at the 1st, 2nd, 3rd, and 4th time points were 1216, 1786, 133, and 597, respectively (*Figure 2*). Most respondents were mothers (88.2%), with fathers comprising 11%, and 0.8% not disclosing gender.

Children's mean age was 4.76 ± 0.97 years; 51% were boys. A majority of mothers (57.4%) and fathers (59.2%) had high school education or less. Most children (86.8%) lived in nuclear families. While 60.4% of mothers were not employed, only 1% of fathers were. Sociodemographic details are in *Table 1*.

TABLE 1. Characteristics of participants

Variable	Survey respondents N (%)
Parent	
Mother	3292 (88.2)
Father	409 (11)
Child's age	
3	497 (13.3)
4	827 (22.2)
5	1486 (39.8)
6	922 (24.7)
Children's gender	
Girl	1828 (49)
Boy	1904 (51)
Mother's education level	
High school or less	2141 (57.4)
University	1591 (42.6)
Father's education level	
High school or less	2208 (59.2)
University	1524 (40.8)
Family type	
Nuclear family	3241 (86.8)
Extended family	491 (13.2)
Mother's working status	
Working	1478 (39.6)
Not working	2251 (60.4)
Father's working status	
Working	3692 (99)
Not working	38 (1)
Economic level	
Income is less than expenses	1250 (33.5)
Income and expense are in balance	1983 (53.1)
Income exceeds expenses	491 (13.2)
Is there a relative who died due to Covid-19?	
Yes	416 (11.1)
No	3316 (88.9)

Parents were asked to rate the level of anxiety they felt about themselves and their children from 0 (no anxiety) to 10 (highest level of anxiety). According to the parents, the average anxiety level of the children among all participants was 4.50 (SD = 3.14; 95% CI: 4.40–4.60), while it was 4.22 (SD = 3; 95% CI: 4.05–4.38); 5.35 (SD = 3.06; 95% CI: 5.21–5.49); 3.55 (SD = 2.90; 95% CI: 3.05–4.05); 2.74 (SD = 2.84; 95% CI: 2.51–2.97) at the 1st, 2nd, 3rd, and 4th time points, respectively. The differences between periods were statistically significant ($p < 0.05$) (Figure 1).

The average general anxiety score, consisting of parents' concerns about health, family, work, and future, was 5.31 (SD = 2.69; 95% CI: 5.22–5.39) among all participants, it was 5.14 (SD = 2.64; 95% CI: 4.99–5.29); 5.84 (SD = 2.58; 95% CI: 5.72–5.96); 4.48 (SD = 2.60; 95% CI: 4.04–4.93); and 4.23 (SD = 2.71; 95% CI: 4.01–4.45), at the 1st, 2nd, 3rd, and 4th time points, respectively. Except for the difference between 3rd and 4th period ($p = 0.315$), the difference between all periods were statistically significant ($p < 0.05$) (Figure 1).

The change in the level of anxiety felt by parents regarding issues related to themselves and their children according to time points is shown in Figure 1. The mean anxiety score felt by parents about their children's health was 5.56 (SD = 3.33; 95% CI: 5.45–5.66) among all participants. There were significant differences

in the anxiety levels felt by parents regarding their children's health across the four time points ($p < 0.05$). Anxiety peaked at the second time point with a mean score of 6.06 (SD = 3.24; 95% CI: 5.91–6.21) and reached its lowest level at the fourth time point with a mean of 4.59 (SD = 3.52; 95% CI: 4.31–4.87).

The relationship between independent variables and the anxiety levels of parents and children were examined. Significant predictors of higher anxiety included having a 3-year-old, higher parental education, multiple children, and working mothers. Lower anxiety was associated with supportive relationships, avoiding death-related news, and not using frightening language (Table 2).

Parents reported on their children's behaviors across four time points (Figure 3). Anxiety-related behaviors (excessive handwashing, fear of harm, frequent night waking, co-sleeping, and irritability) were most prevalent during the 1st and 2nd periods, then declined in the 3rd and 4th. Bedwetting and speech regression also peaked during the 2nd time point.

Children's use of expressions varied significantly across time points (Figure 4). Mentions of "death," "illness," "epidemic," "I miss my friends/school," and "I want to play outside" peaked at the 2nd time point and declined thereafter, reaching their lowest at the 4th. Conversely, "I am happy" was most frequently used at the 4th (42.2%) and least at the 2nd.

FIGURE 1. Daily new confirmed COVID-19 cases per million population, time points at which data were collected and anxiety levels perceived by parents for themselves and their children at different time points

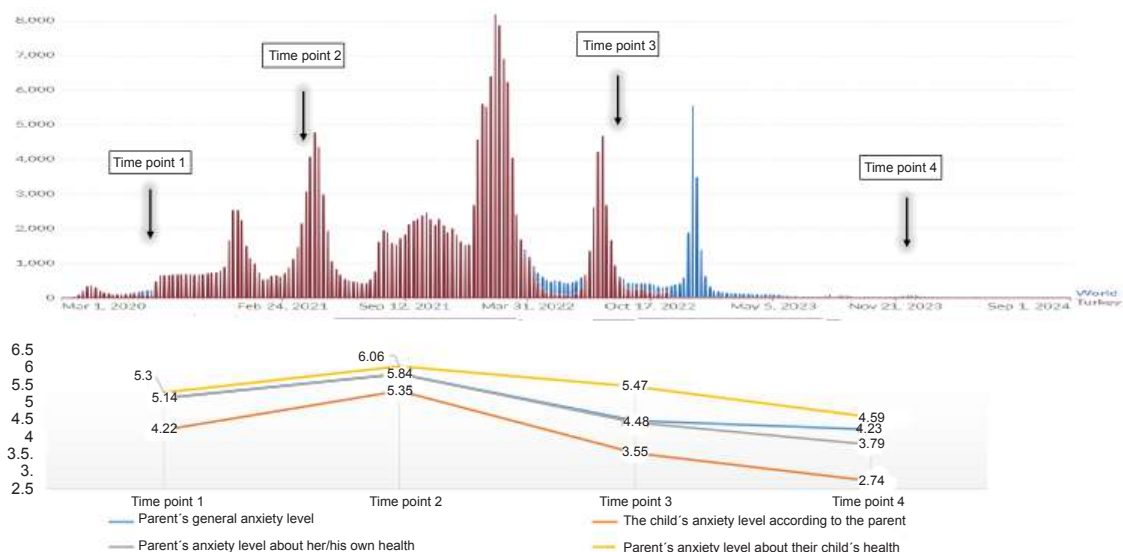


TABLE 2. The relationship between sociodemographic characteristics and anxiety levels of parents and children

		All participants			
Features		Parents' anxiety level		Children's anxiety level	
		M ± SD	P value	M ± SD	P value
Child's age group	3	5.81 ± 2.68	.000 ^a	4.54 ± 3.36	.000 ^a
	4	5.18 ± 2.67	(difference: 3-4; 3-5; 3-6)	4.18 ± 3.10	(difference: 3-4; 4-5; 4-6; 5-6)
	5	5.17 ± 2.69		4.46 ± 3.10	
	6	5.38 ± 2.68		4.84 ± 3.10	
Children's gender	Girl	5.42 ± 2.69	.510 ^b	4.63 ± 3.23	.947 ^b
	Boy	5.35 ± 2.73		4.62 ± 3.18	
Mother's education level	High school or less	5.17 ± 2.76	.000 ^b	4.61 ± 3.23	.013 ^b
	University	5.49 ± 2.58		4.35 ± 3.02	
Father's education level	High school or less	5.22 ± 2.74	.017 ^b	4.61 ± 3.22	.007 ^b
	University	5.43 ± 2.61		4.33 ± 3.02	
Family type	Nuclear	5.28 ± 2.68	.165 ^b	4.48 ± 3.13	.299 ^b
	Extended	5.47 ± 2.74		4.64 ± 3.22	
Sibling	None	5.16 ± 2.71	.048 ^b	3.97 ± 3.06	.000 ^b
	There is	5.36 ± 2.68		4.68 ± 3.15	
Mother's working status	Working	5.46 ± 2.65	.006 ^b	4.40 ± 3.08	.103 ^b
	Not working	5.21 ± 2.71		4.57 ± 3.18	
Economic level	Income is less than expenses ¹	5.73 ± 2.71	.000 ^a	5.14 ± 3.26	.000 ^a
	Income and expense are in balance ²	5.17 ± 2.68	(difference: 1-2, 1-3, 2-3)	4.28 ± 3.07	(difference: 1-2, 1-3, 2-3)
	Income exceeds expenses ³	4.80 ± 2.55		3.73 ± 2.82	
Is there a relative who died due to Covid 19?	Yes	5.65 ± 2.63	.006 ^b	4.70 ± 3.25	.183 ^b
	No	5.26 ± 2.69		4.47 ± 3.13	
Parent has a supportive partner	Yes	5.21 ± 2.74	.000 ^b	4.41 ± 3.18	.001 ^b
	No	5.61 ± 2.51		4.81 ± 3.00	
Parent has a supportive family	Yes	5.24 ± 2.71	.000 ^b	4.42 ± 3.17	.000 ^b
	No	5.68 ± 2.53		4.92 ± 2.97	
Parent has a supportive friend(s)	Yes	5.00 ± 2.75	.000 ^b	4.08 ± 3.12	.000 ^b
	No	5.51 ± 2.63		4.78 ± 3.13	
Listening to death news in front of the child	Yes	5.96 ± 2.77	.000 ^b	5.38 ± 3.17	.000 ^b
	No	5.20 ± 2.66		4.35 ± 3.11	
Frequently using frightening phrases to the child	Yes	5.83 ± 2.73	.000 ^b	5.26 ± 3.23	.000 ^b
	No	5.16 ± 2.66		4.28 ± 3.08	

^a: One way Anova test.

^b: Independent samples t test.

p: Significance level.

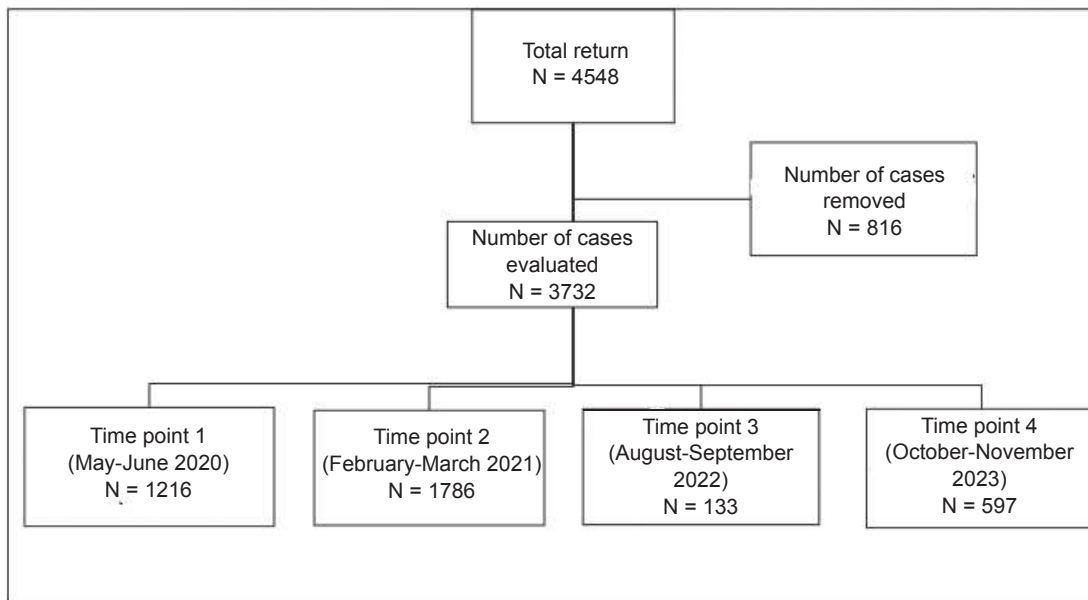
Anxiety-related behaviors (frequent handwashing ($p = 0.008$), night waking, bedwetting ($p = 0.005$), co-sleeping ($p = 0.017$), irritability ($p = 0.000$), fear of harm ($p = 0.000$), and speech regression ($p = 0.000$) were significantly more common in children exposed to death-related news or frightening parental language. These children also used negative expressions more often and "happy" less frequently ($p = 0.001$)

DISCUSSION

Most existing studies on the psychological

impact of the COVID-19 pandemic were conducted during its early stages, with a notable paucity of research focusing specifically on preschool-aged children. Within the limited body of literature available, findings consistently report that young children experienced marked psychological disturbances, including separation anxiety, heightened fear, increased irritability, and a general sense of insecurity.^{2,17,18} However, the longitudinal evolution of these behavioral symptoms within the same age cohort over different phases of the pandemic remains

FIGURE 2. Flow chart



inadequately explored.

This study assessed the progression of anxiety-related behavioral symptoms in children aged 3–6 years. At the second assessment point, approximately one year into pandemic restrictions and during a period of high infection rates, 87.8% of children displayed excessive handwashing; 52.7% exhibited frequent daytime irritability; 52% expressed fear of harm to themselves or their parents; 19.7% reported recurrent night

awakenings; 34% sought co-sleeping with parents; 10.8% experienced nocturnal enuresis; and 7.8% showed signs of slurred speech. Frequencies at time point 2 were higher than in studies previously cited in the literature.^{2,17-19} We think since the second time point reflects a period in which children were exposed to prohibitions for approximately 12 months, these frequencies are higher than those reported in the literature.

A study conducted 20 months after the

FIGURE 3. Change in children's frequency of various behaviors according to time points

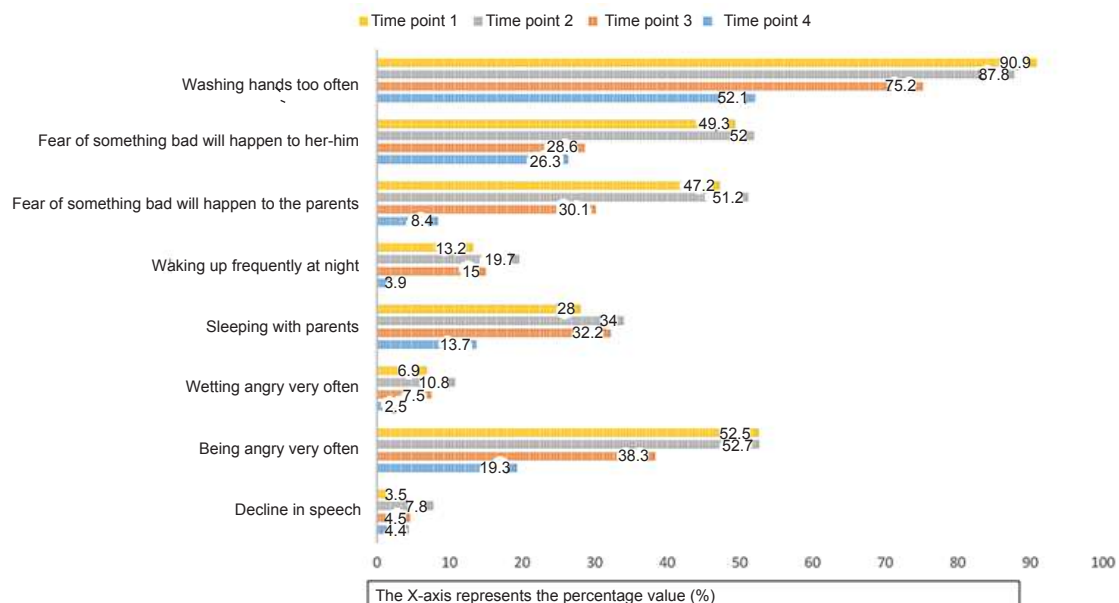
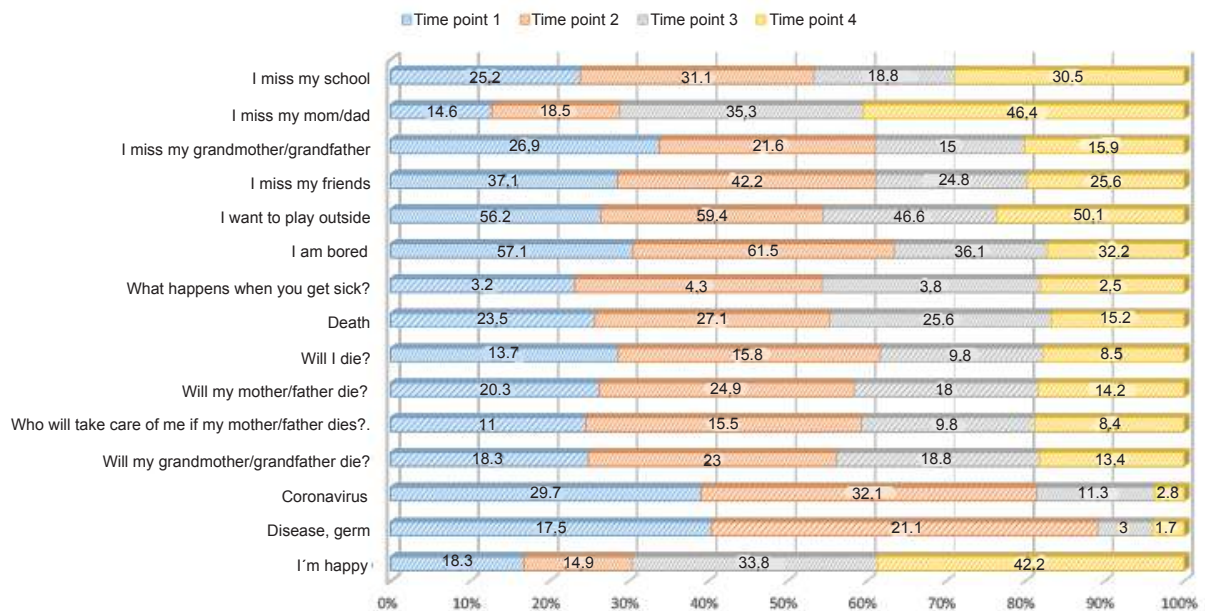


FIGURE 4. Change in the frequency of expressions used by children according to time points

pandemic, covering children aged 9-18, found that even if the child attended school in person to some extent, the impact of social restrictions was still very evident.²⁰ At least a quarter of the children were often worried and experiencing negative emotions. In our study, although the effect of the pandemic decreased, children were still affected by the current situation until the 3rd time point. We saw that this effect decreased further at the 4th time point.

Similar to the changes in children's behavior, expressions including longing, fear of death, fear of getting sick, and boredom were used more frequently at the 2nd time point than at other time points. At the 3rd time point, when the bans were largely lifted, and the 4th time point, when the bans were completely lifted, we found that children in this age group used these expressions less, but the rates were still high. Children used the word 'I am happy' most frequently (42.2%) at time point 4 and least frequently (14.9%) at time point 2.

We found that children used behaviors and expressions that could be associated with anxiety more frequently at the first and second-time points. As the duration of restrictions applied to children during the pandemic increased, the effect on children increased. As the restrictions were lifted, the current situation had less impact on children. At the same time, the anxiety level of parents also showed a similar course to children,

even though the duration of restrictions applied to adults was shorter than that of children. From now on, when making decisions to restrict children in pandemic situations such as COVID-19, it may be helpful to consider children mental health.¹¹

Studies are showing that media reports (text and images) and information received from other people (rumors) may be associated with negative mental health outcomes.²¹⁻²³ Similarly, in this study, we found that children who were exposed to death news through the media or were exposed to frightening sentences by their parents more frequently showed behaviors, expressions and words that may be related to anxiety or fear. Advising parents to limit parental exposure to exaggerated, negative news in the presence of their children may help to alleviate such fear.

This study is not a longitudinal study in which the same children were evaluated at four different time points. Therefore we do not know whether the anxiety levels and symptoms decreased in the same children at the later phases of the pandemic. However, the findings are valuable in observing how the pandemic conditions and the restrictions applied affected the same age range (3-6) over 4 years.

Strengths and weaknesses of the study

One limitation of the study was the use of online surveys for data collection. While this method enabled broader participation during the

pandemic when polyclinics were closed, response rates declined over time, resulting in varying sample sizes across time points. Nonetheless, the widespread use of similar methodologies during the pandemic allowed for meaningful comparisons with other studies.

The survey asked for a rating between 0 and 10 when assessing anxiety. We also want to emphasize that the answers to the questions about children's anxiety and behaviors in the survey may be affected by the parents' characteristics and perceptions.

Although we reached the target number at each time point, we accept that there were differences in sample size at the time points. While more people participated than we expected at the first and second time points, participation was the lowest at the third time. Individuals were contacted using the same method, but different numbers responded. They may have been more willing to respond to online surveys in the early stages of the pandemic, but less willing later on. Changes in work life may have also influenced individuals' willingness to respond. Since the sample size allows for statistical comparison, we did not find it appropriate to reduce the participant data at the first and second time points to equalize the participant numbers. It would be relevant to evaluate the results by considering these limitations.

The strength of the current study was that it observed the frequency of anxiety-related behaviors in the 3-6 age group at four different time points from the pandemic period to the present. We believe the study is valuable because there are very few studies on this age group, and it provides information about the temporal course.

CONCLUSION

We found that experiencing more social isolation, especially by being exposed to prohibitions for a long time, having anxious parents, hearing news of the death in the family, and being exposed to frightening sentences by their parents, increases children's level of parentally perceived anxiety and the frequency of behaviors or expressions that may be related to anxiety. A supportive environment for parents has been found to be an important factor that reduces parental anxiety. Since the timing and duration of the bans may vary according to the country, different data from around the world may help to elucidate some of the difficulties imposed on children by the pandemic. ■





REFERENCES

- Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Hasell J, et al. COVID-19 Pandemic. Our World In Data. 2020. [Accessed on: August 12, 2025]. Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
- Jiao WY, Wang LN, Liu J, Fang SF, Jiao FY, Pettoello-Mantovani M, et al. Behavioral and Emotional Disorders in Children during the COVID-19 Epidemic. *J Pediatr*. 2020;221:264-6.e1.
- Tatsiopoulou P, Holeva V, Nikopoulou VA, Parlapani E, Diakogiannis I. Children's anxiety and parenting self-efficacy during the COVID-19-related home confinement. *Child Care Health Dev*. 2022;48(6):1103-11.
- Fry-Bowers EK. Children are at Risk from COVID-19. *J Pediatr Nurs*. 2020;53:A10-2.
- Panchal U, Salazar de Pablo G, Franco M, Moreno C, Parellada M, Arango C, et al. The impact of COVID-19 lockdown on child and adolescent mental health: systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2023;32(7):1151-77.
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088-95.
- Vessey JA, Betz CL. Everything Old is New again: COVID-19 and Public Health. *J Pediatr Nurs*. 2020;52:A7-8.
- Hale T, Angrist N, Goldszmidt R, Kira B, Petherick A, Phillips T, et al. A global panel database of pandemic policies (Oxford COVID-19 Government Response Tracker). *Nat Hum Behav*. 2021;5(4):529-38.
- Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, Reynolds S, Shafran R, Brigden A, et al. Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(11):1218-39.e3.
- Singh S, Roy D, Sinha K, Parveen S, Sharma G, Joshi G. Impact of COVID-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: A narrative review with recommendations. *Psychiatry Res*. 2020;293:113429.
- Spitzer M. Open schools! Weighing the effects of viruses and lockdowns on children. *Trends Neurosci Educ*. 2021;22:100151.
- Scheiber F, Nelson PM, Momany A, Ryckman KK, Ece Demir-Lira Ö. Parent mental health and child behavior during the COVID-19 pandemic. *Child Youth Serv Rev*. 2023;148:106888.
- Miao R, Liu C, Zhang J, Jin H. Impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*. 2023;340:914-22.
- Warner EN, Ammerman RT, Glauser TA, Pestian JP, Agasthya G, Strawn JR. Developmental epidemiology of pediatric anxiety disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2023;32(3):511-30.
- Crandall M, Lammers C, Senders C, Savedra M, Braun JV. Initial validation of a numeric zero to ten scale to measure children's state anxiety. *Anesth Analg*. 2007;105(5):1250-3.
- Romero-Acosta K, Gómez-de-Regil L, Lowe GA, Lipps GE, Gibson RC. Parenting Styles, Anxiety and Depressive Symptoms in Child/Adolescent. *Int J Psychol Res (Medellin)*. 2021;14(1):12-32.
- Orgilés M, Morales A, Delvecchio E, Mazzeschi C, Espada JP. Immediate Psychological Effects of the COVID-19 Quarantine in Youth From Italy and Spain. *Front Psychol*. 2020;11:579038.
- Pisano L, Galimi D, Cerniglia L. A qualitative report on exploratory data on the possible emotional/behavioral correlates of Covid-19 lockdown in 4–10. years children in Italy. PsyArXiv. April 2020. [Accessed on: August 12, 2025].

Available at: https://osf.io/preprints/psyarxiv/stwbn_v1

19. Dönmez YE, Uçur Ö. Frequency of Anxiety, Depression, and Irritability Symptoms in Children During the COVID-19 Outbreak and Potential Risk Factors Associated With These Symptoms. *J Nerv Ment Dis.* 2021;209(10):727-33.
20. Pena-Shaff J, Heckart A, Mannion C, Barry K. Caregivers' anxiety and perception of their children's wellbeing: a year into the COVID-19 pandemic. *Front Psychol.* 2023;14:1115322.
21. Panda PK, Gupta J, Chowdhury SR, Kumar R, Kumar Meena A, Madaan P, et al. Psychological and Behavioral Impact of Lockdown and Quarantine Measures for COVID-19 Pandemic on Children, Adolescents and Caregivers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr.* 2021;67(1):fmaa122.
22. Taylor S. *The psychology of pandemics: Preparing for the next global outbreak of infectious disease.* Newcastle: Cambridge Scholars Publishing; 2019.
23. Gao J, Zheng P, Jia Y, Chen H, Mao Y, Chen S, et al. Mental health problems and social media exposure during COVID-19 outbreak. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231924.

Proceso de donación en pediatría: estudio retrospectivo en cinco centros de Argentina

Mariana J. Cyunel¹ , Sabina I. Ramos Elizagaray² , Ricardo J. Ponce³ , César E. Santini⁴,
Mariela I. Subirá⁵ 

RESUMEN

Introducción. Los avances en medicina hicieron posible que el trasplante de órganos y tejidos sea una opción terapéutica. Sin embargo, la escasez de donantes pediátricos genera mortalidad en lista de espera de órganos en Argentina. El objetivo de este estudio fue identificar variables relacionadas al proceso de donación que ofrezcan oportunidades de mejora en la tasa de donación pediátrica.

Población y métodos. Estudio observacional retrospectivo, realizado en 5 instituciones. Se obtuvieron datos de la historia clínica de pacientes entre 0 y 18 años con clínica de muerte bajo criterios neurológicos (MBCN) en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), emergencias y terapia cardiovascular entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2022.

Resultados. Se caracterizaron los centros participantes, 3 fueron pediátricos y 2 generales. Se incluyeron 124 pacientes con MBCN clínica (el 1,3 % de los ingresos a UCIP, el 23 % de los óbitos). De ellos, 21 (17 %) fueron donantes. Se identificó un 83 % de oportunidades perdidas de donación; los principales blancos para mejorar son la detección, el diagnóstico y la evaluación.

Conclusión. La MBCN es poco frecuente en pediatría. Este trabajo ofrece blancos de acción para optimizar la evaluación, detección y tratamiento de potenciales donantes, necesarios para reducir la muerte de pacientes pediátricos en lista de espera.

Palabras clave: obtención de tejidos y órganos; pediatría; muerte encefálica; listas de espera de órganos.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10738>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10738.eng>

Cómo citar: Cyunel MJ, Ramos Elizagaray SI, Ponce RJ, Santini CE, Subirá MI. Proceso de donación en pediatría: estudio retrospectivo en cinco centros de Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510738.

¹ Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ² Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Mendoza, Argentina; ³ Hospital Descentralizado Dr. Guillermo Rawson, San Juan, Argentina; ⁴ Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ⁵ Hospital Regional de Comodoro Rivadavia Dr. Víctor Manuel Sanguinetti, Chubut, Argentina.

Correspondencia para Mariana J. Cyunel: mcyunel@incuca.gov.ar

Financiamiento: El presente trabajo de investigación fue realizado con el apoyo de la Beca Salud Investiga 2022-2023, otorgada por el Ministerio de Salud de la Nación, a través de la Dirección de Investigación en Salud.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 2-5-2025

Aceptado: 20-8-2025



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

INTRODUCCIÓN

La tasa de donantes en Argentina se ha incrementado paulatinamente los últimos años, sin embargo, aún existe el desafío de mejorar el acceso al trasplante en la población pediátrica. Una rápida búsqueda en la Central de Reportes del Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina (SINTRA), perteneciente al Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), muestra un total de 1961 menores de 18 años inscriptos en lista de espera de trasplante los últimos 10 años (2015-2024). En ese período, 164 (8,4 %) de ellos fallecieron esperando un órgano; el 24 % recibió un órgano de donante vivo y solo el 57 % lo recibió de donante cadavérico.¹ Dado que las indicaciones de trasplante y donación en vida son concisas, la sobrevivencia de niños en lista de espera depende de mejorar las etapas del proceso de donación cadavérica.^{2,3}

En primera instancia, el proceso de donación cadavérica comprende la detección del paciente neurocrítico con mal pronóstico, la identificación de los signos clínicos de muerte encefálica, la certificación de la muerte bajo criterios neurológicos (MBCN) mediante el protocolo nacional, la entrevista familiar, la autorización judicial (en los casos de muerte violenta) y el tratamiento del potencial donante hasta la ablación de órganos y tejidos. Múltiples factores están vinculados a estas primeras etapas. Entre los modificables, se encuentran el déficit en la detección, las demoras en la certificación de la muerte, el paro cardiorrespiratorio (PCR) y la negativa familiar. Entre los no modificables, se encuentran las comorbilidades de los donantes, la causa de muerte o la antropometría donante-receptor. En todos estos factores, las instituciones que albergan pacientes críticos menores de 18 años y los profesionales que los atienden tienen un rol fundamental.⁴

El objetivo de este estudio fue identificar variables relacionadas al proceso de donación que ofrezcan oportunidades de mejora en la tasa de donación pediátrica.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio multicéntrico descriptivo observacional retrospectivo, realizado en 5 hospitales de alta complejidad de la Argentina: Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez (HGNRG) y Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan (HPJPG) de la Ciudad Autónoma

de Buenos Aires; Hospital Descentralizado Dr. Guillermo Rawson (HGR) de San Juan; Hospital Regional de Comodoro Rivadavia Dr. Víctor Manuel Sanguinetti (HRCR) de Chubut; y Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti (HPHN) de Mendoza.

Centros participantes

Las instituciones se caracterizaron por la población que atienden, como pediátrica o general (adultos e internación pediátrica), ingresos hospitalarios pediátricos/año, mortalidad hospitalaria pediátrica/año, realización de trasplantes en la institución, existencia de coordinador hospitalario de trasplantes (CH), terapia intensiva pediátrica, formación en terapia intensiva pediátrica y neurocirugía de guardia activa 24 horas. En cada centro se evaluaron las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), emergencias y recuperación cardiovascular, registrando ingresos pediátricos en áreas críticas/año; porcentaje de pacientes neurocríticos (lesión neurológica como principal causa de ingreso)/año y mortalidad en áreas críticas/año.

Población

Se incluyeron pacientes entre 1 mes y 18 años fallecidos con clínica de MBCN entre el 01/01/2018 y el 31/12/2022 en las áreas críticas evaluadas. La clínica de muerte encefálica (coma profundo apneico, abolición de reflejos de tronco encefálico e hipotonía flácida) fue identificada por los investigadores, mediante lectura de las historias clínicas de los pacientes fallecidos por todas las causas.⁵ Se excluyeron los fallecidos en unidades de cuidados intensivos neonatales.^{6,7} Los datos obtenidos de las historias clínicas se compararon con los registrados en el SINTRA. Este último es el sistema informático para la administración, gestión, fiscalización y consulta de la actividad de procuración y trasplante de órganos, tejidos y células en el ámbito nacional.

Se registró edad, peso, sexo y escala de coma de Glasgow al ingreso a UCIP. Las comorbilidades previas al ingreso a UCIP se agruparon en neuromusculares, oncológicas, cardiovasculares, inmunológicas/hematológicas, congénitas/genéticas, gastrointestinales, metabólicas, respiratorias, renales o ninguna.

La gravedad de la enfermedad al ingreso se puntuó según la escala *Pediatric Index of Mortality 3* (PIM),⁸ y las causas de fallecimiento se clasificaron en anoxia, trauma, neurológica,

infecciosa, oncológica y otras.

El Organismo Provincial de Ablación e Implante (OPAI) es el representante del INCUCAI en cada jurisdicción. Sus funciones son evaluar los potenciales donantes notificados, colaborar con el hospital de referencia en el diagnóstico de MBCN y tratamiento del cadáver, entre otras. En los pacientes que fueron evaluados por el OPAI, se registraron:

- Tiempo 1: días de internación en UCIP desde el ingreso hasta la notificación al OPAI del paciente con clínica de MBCN (involucra el tiempo de evolución de los pacientes con lesión neurológica catastrófica a la MBCN, la demora en la identificación de la MBCN por el equipo tratante y la cumplimentación de los prerequisites del protocolo nacional).^{9,10}
- Tiempo 2: días de internación en UCIP desde el ingreso hasta que se completó la certificación de MBCN con el protocolo nacional (incluye el Tiempo 1, el período de observación, realización de métodos instrumentales y evaluación por neurología o neurocirugía).¹¹

Además, se recogieron contraindicaciones médicas y legales para la donación, afirmativa familiar a la donación, cantidad de donantes reales (ablacionados) y el registro del proceso en la historia clínica. Los pacientes fallecidos con clínica de MBCN se agruparon en MBCNc o MBCNnc de acuerdo a si tuvieron o no la certificación legal por la OPAI, respectivamente.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el *software* Infostat. Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIC) o como media y desviación estándar (DE) si su distribución fue no paramétrica o normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos categóricos se expresaron como frecuencias y porcentajes. Se compararon las variables cuantitativas de los diferentes hospitales con la prueba de la *t* de Student si su distribución fue normal, o con Kruskal Wallis/Friedman si tuvieron distribución no paramétrica. Las variables categóricas se compararon con la prueba de chi-cuadrado. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Consideraciones éticas

Este estudio no impactó en el tipo ni la calidad de asistencia brindada, ni existieron riesgos inherentes a la participación. El proyecto fue

aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Salud del INCUCAI el 26/12/2022 (GEDO N.º IF-2022-139668037-APN-INCUCAI#MS). Se aseguró la confidencialidad de datos de cada paciente, utilizados solo con los objetivos del trabajo, respetando lo dispuesto por la Ley 25326 de Protección de Datos Personales.

RESULTADOS

Caracterización de los hospitales

Los datos se resumen en la *Tabla 1*. Los hospitales generales y 2 de los hospitales pediátricos tuvieron CH. El HPHN contó con CH solo en 2018 y 2019.

Caracterización de los pacientes

En el período de estudio ingresaron a los centros incluidos 297 157 pacientes, 9800 a áreas críticas, con el 15,4 % de enfermos neurocríticos. De ellos, 124 pacientes fueron incluidos en este estudio (el 13 % de los ingresados a UCIP, el 23 % de los fallecidos) (*Figura 1*). Las características de los pacientes se describen en la *Tabla 2*. Las comorbilidades y causas de fallecimiento se grafican en las *Tablas 3 y 4*. Del total de pacientes con clínica de muerte encefálica, 8 (6 %) provenientes de hospitales pediátricos no fueron identificados por el equipo tratante como potenciales donantes. Los 116 restantes iniciaron el proceso de certificación de MBCN por la OPAI, con una mediana de Tiempo 1 de 3 días (RIC 1-6); en un 22 % de los casos, fue mayor a 5 días. Los pacientes con MBCNc fueron 74 (el 60 % de los fallecidos con MBCN y el 54 % de los fallecidos en UCIP), con una mediana de Tiempo 2 de 3 días (RIC 2-6). De este total, 21 (28 %) fueron donantes reales, 29 (39 %) presentaron contraindicaciones médicas (*Figura 2*) y 24 (32 %), negativa familiar a la donación. La diferencia entre Tiempo 1 y 2 fue significativa ($p < 0001$).

Los 50 pacientes con MBCNnc evolucionaron a PCR, el 80 % de ellos con contraindicaciones médicas para la donación (23 con inestabilidad hemodinámica grave y falla multiorgánica, 17 con otras causas) y el 4 % (2) con negativa judicial. El equipo tratante decidió el retiro del soporte vital por adecuación del esfuerzo terapéutico en los casos sin posibilidades de donación, ya que la OPAI no certificó la MBCN y no tuvieron medios hospitalarios para completar los requisitos del protocolo nacional. En 10 pacientes no se registró la causa del PCR, se entrevistó a 3 familias que se negaron a la donación de tejidos y en 2 casos

TABLA 1. Caracterización de los centros incluidos en el estudio

Variables	Hospitales incluidos				
	HGNRG	HPJPG	HGR	HRCR	HPHN
Provincia donde se localiza	Ciudad Autónoma de Buenos Aires	Ciudad Autónoma de Buenos Aires	San Juan	Chubut	Mendoza
Población que atiende el hospital	Niños	Niños	Niños y adultos	Niños y adultos	Niños
Ingresos hospitalarios pediátricos/año (N)	9907 ± 1103	23 580 ± 5457	7177 ± 2039	6504 ± 331	14 774 ± 2896
Ingresos en áreas críticas pediátricas/año (N)	348 ± 79	671 ± 90	433 ± 71	128 ± 45	440 ± 73
Ingresos de pacientes neurocríticos pediátricos/año (%)	20,7 ± 4,6	10,3 ± 5,8	10,6 ± 0,9	12,7 ± 5	21 ± 7,7
Mortalidad hospitalaria pediátrica/año (%)	1 ± 0,3	1 ± 0,4	0,4 ± 0,3	0,3 ± 0,2	0,6 ± 0,1
Mortalidad en áreas críticas pediátricas/año (%)	9,8 ± 1,9	2,4 ± 0,58	6,3 ± 2,1	3,1 ± 2,2	6,6 ± 1,8
Coordinador hospitalario	5/5 años	2/5 años	5/5 años	5/5 años	2/5 años
Trasplantes en la institución	Órganos y tejidos	Órganos y tejidos	Órganos y tejidos	No	Tejidos
Terapia intensiva pediátrica	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Formación en terapia intensiva pediátrica	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Neurocirugía de guardia activa 24 horas	Sí	Sí	Sí	No	No

HGNRG: Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, HPJPG: Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, HGR: Hospital Descentralizado Dr. Guillermo Rawson, HRCR: Hospital Regional de Comodoro Rivadavia Dr. Guillermo Sanguinetti, HPHN: Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti.

Los datos se resumen como media y desviación estándar de los valores anuales desde 2018 hasta 2022.

hubo negativa judicial. A los 5 casos restantes no se les realizó entrevista y no hubo donantes de tejidos entre los fallecidos por PCR.

El proceso de certificación de MBCN estuvo documentado en la historia clínica de 46 (40 %) de los 116 casos que la iniciaron; en el resto, estuvo descrito en el SINTRA.

DISCUSIÓN

Varios factores se identificaron como blancos de acción para mejorar la tasa de donantes. En relación con la detección, el 6 % de los pacientes no fueron identificados por el equipo tratante como potenciales donantes. La falta de detección significa hasta un 16 % de oportunidades perdidas en otros países.¹² Incluir la procuración de órganos en la formación de los profesionales puede mejorar este déficit.

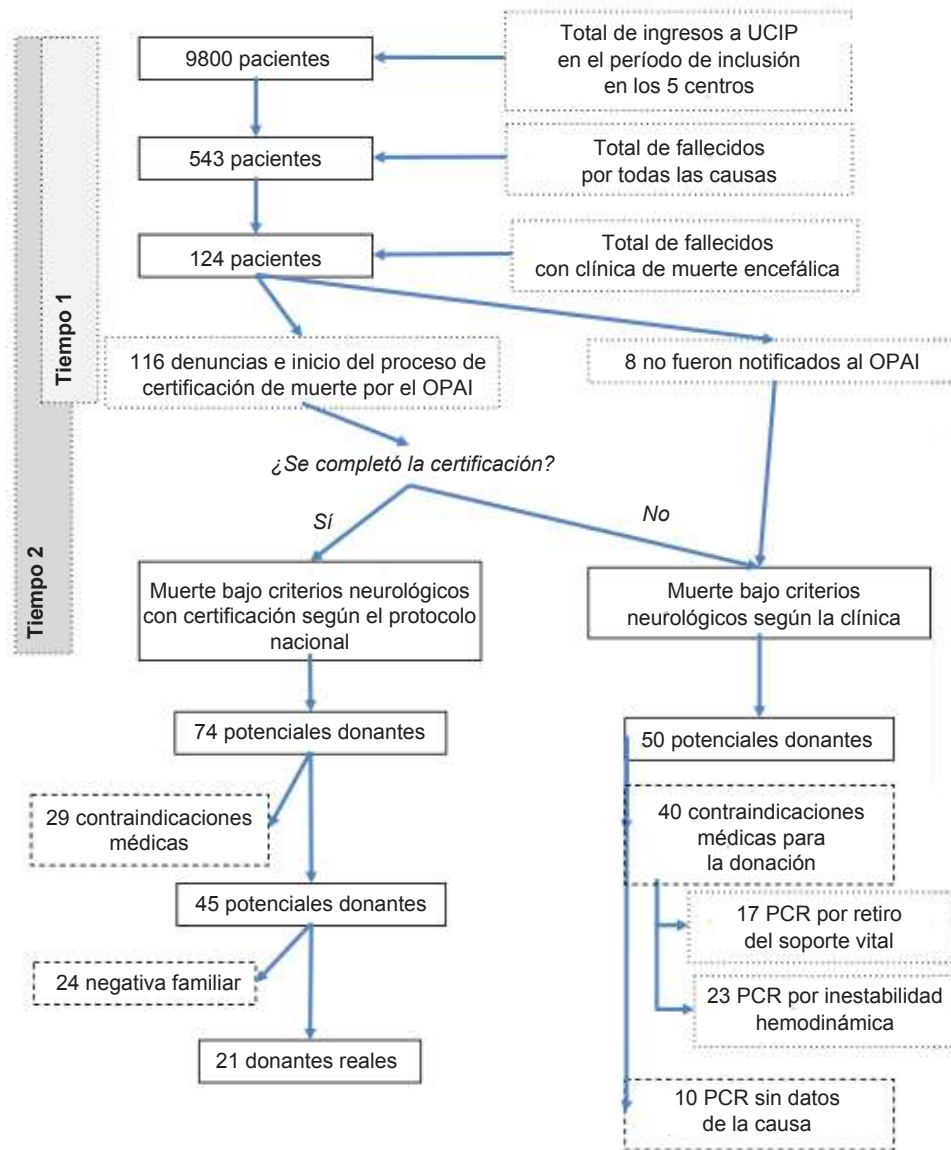
Por otro lado, se encontró una mortalidad en UCIP por MBCN del 1,3 % de los ingresos, similar a la reportada en otros multicéntricos argentinos (0,8 %-1,4 %).^{11,13} Kirschen describe una asociación lineal de 4 pacientes con MBCN/año por cada 1000 egresos de UCIP/año.¹⁴ Esto supone una mortalidad anual por esta causa del 0,4 % de los ingresos a UCIP en Estados Unidos, similar a la descrita en España (0,3 %).¹⁵ La menor mortalidad en países desarrollados podría

deberse a mejor calidad de atención o menor incidencia de pacientes neurocríticos, entre otras. Sin embargo, los donantes pediátricos representan el 6 % y el 3 % respectivamente del total de donantes anual en estos países,^{16,17} mientras que en Argentina alcanzan el 8 %.¹ Esto representa una oportunidad probablemente relacionada a la distribución poblacional.

Por otra parte, se observó que el 75 % de los pacientes incluidos tuvieron Glasgow 3 al ingreso a UCIP. Aunque el programa nacional postula la notificación al OPAI de los pacientes con Glasgow igual o menor a 7 independientemente de su edad, podría revisarse su especificidad en la población pediátrica.

En relación con el diagnóstico, se certificó la MBCN en el 60 % de los pacientes clínicamente fallecidos. Los demás (40 %) tuvieron PCR antes de completar el protocolo nacional. El procedimiento argentino de certificación de muerte encefálica posee características ventajosas respecto a otros países de Latinoamérica.¹⁸ Sin embargo, observamos que el requerimiento de método instrumental dificulta la certificación autónoma de la MBCN por los hospitales y es una práctica cuestionada en otros países.¹⁹ Las causas de PCR en pacientes con MBCN plantean la posibilidad de evitar este

FIGURA 1. Flujograma de los pacientes incluidos



UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos. PCR: paro cardiorrespiratorio. Tiempo 1: días de internación desde el ingreso del paciente a UCIP hasta el inicio de la evaluación por la OPAI. Tiempo 2: días de internación desde el ingreso a UCIP hasta completar la certificación de muerte bajo criterios neurológicos.

desenlace brindando capacitación e insumos a los equipos de salud.

En relación con la evaluación del OPAI, el Tiempo 1 tuvo una mediana de 3 días (RIC 1-6). Entre sus causas, el retraso del equipo tratante en la notificación a la OPAI, detección clínica de la MBCN o cumplimiento de los prerrequisitos (como normotermia o estabilidad hemodinámica) no fueron registrados. Sin embargo, estudios que han analizado el tiempo de evolución natural de las lesiones cerebrales graves a la MBCN

reportan medianas de 0,7 y 6,5 días.^{10,20} El Tiempo 2 tuvo una mediana de 3 días, con excepciones de hasta 10 días. Valores similares se reportaron en Argentina,¹¹ México²¹ y Estados Unidos.²² Sin embargo, un centro de España donde no se requiere método instrumental reportó tiempos menores (mediana de 1,4 días, RIC 3 horas-12 días).²³ Encontramos diferencia significativa entre el Tiempo 1 y 2, lo que nos permite asumir que existe una demora en la ejecución del protocolo nacional. Esto se

TABLA 2. Caracterización de los pacientes incluidos según hospital de procedencia

Variables	Hospitales incluidos						p*
	TOTAL	HGNRG	HPJPG	HGR	HRCR	HPHN	
MBCN clínica (n, %)	124 (100 %)	30 (24 %)	34 (27 %)	31 (25 %)	4 (3 %)	25 (20 %)	0,01
Edad, años (m, RIC)	6 (1-12)	6,5 (2-13)	6 (1-13)	4 (1-13)	7 (1-9)	6 (1-11)	0,92
Peso, kg (m, RIC)	19 (12-40)	14 (10-34)	20 (9-40)	18 (13-52)	20 (10-40)	20 (14-40)	0,65
Sexo femenino (n, %)	55 (44 %)	14 (47 %)	14 (41 %)	14 (45 %)	2 (50 %)	11 (44 %)	0,99
Puntaje de Glasgow al ingreso (m, RIC)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-6)	0,11
PIM al ingreso, % de mortalidad (m, RIC)	43 (11-9)	10,5 (6-32)	52,5 (5-86)	87,7 (17-96)	7,2 (0-8)	46 (27-92)	0,01
Comorbilidades (n, %)	46 (37 %)	17 (57 %)	18 (53 %)	31 (23 %)	0 (0 %)	25 (16 %)	0,001
Intervención judicial (n, %)	26 (21 %)	1 (3 %)	3 (9 %)	4 (13 %)	1 (25 %)	10 (40 %)	0,01
Paro cardiorrespiratorio (n, %)	50 (40 %)	9 (30 %)	13 (38 %)	21 (70 %)	1 (25 %)	7 (28 %)	0,008
Tiempo hasta la primera evaluación del OPAL, días (m, RIC)	3 (1-6)	3 (1-5)	2 (2-6)	4 (2-6)	5 (1-6)	3 (1-6)	0,29
Tiempo hasta que se certificó la MBCN, días (m, RIC)	3 (2-6)	4 (2-6)	3 (2-6)	6 (3-6)	5 (1-6)	3 (2-6)	0,46
MBCN certificada (n, %)	74 (60 %)	21 (70 %)	22 (65 %)	10 (32 %)	3 (75 %)	18 (72 %)	0,001
Contraindicación médica para donar (n, %)	29 (39 %)	14 (67 %)	6 (27 %)	3 (30 %)	0 (0 %)	6 (33 %)	0,03
Negativa familiar para donar (n, %)	24 (53 %)	2 (25 %)	9 (56 %)	4 (57 %)	2 (67 %)	7 (58 %)	0,09
Donante real (n, %)	21 (28 %)	5 (24 %)	7 (32 %)	3 (30 %)	1 (33 %)	5 (28 %)	0,76

HGNRG: Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, HPJPG: Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, HGR: Hospital Descentralizado Dr. Guillermo Rawson, HRCR: Hospital Regional de Comodoro Rivadavia Dr. Guillermo Sanguinetti, HPHN: Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti.

PIM: índice pediátrico de mortalidad. MBCN: muerte bajo criterios neurológicos. OPAL: Organismo Provincial de Ablación e Implante. m: mediana, RIC: rango intercuartílico.

* Comparación mediante chi-cuadrado de los valores resumidos de los 5 años en los hospitales incluidos; un valor <0,05 es estadísticamente significativo.

El porcentaje se calculó sobre el total de entrevistas realizadas, que fueron en total 45: 8 en el HGNRG, 16 en el HPJPG, 7 en el HGR, 3 en el HRCR y 12 en el HPHN

relaciona con que el 40 % de los pacientes no lograron completarlo. Próximos estudios podrían analizar las barreras de su implementación en pediatría.

Las contraindicaciones médicas descartaron el 39 % de los potenciales donantes en esta serie; la inestabilidad hemodinámica con falla multiorgánica fue la principal causa. Otros estudios muestran contraindicaciones médicas del 20 % y el 59 %.^{11,12} La disfunción multiorgánica del paciente pediátrico en muerte encefálica habitualmente es más grave que la presentada en adultos, mejorando con el mantenimiento del cadáver durante las 36-48 horas posteriores a la muerte.²⁴ Estudios recientes muestran la posibilidad de extender los criterios de

donación en pediatría, habiendo documentado trasplante de órganos con donantes en falla multiorgánica.²⁵ Establecer criterios específicos de contraindicaciones médicas pediátricas a la donación podría aumentar sus posibilidades.

Por otro lado, se encontró el 53 % de las entrevistas con negativa familiar a la donación. Un resultado similar en Turquía resalta la importancia del CH para la efectividad del proceso de comunicación.²⁶ Asimismo, en España el 91,7 % de afirmativa familiar se adjudica a la conformación de equipos hospitalarios de trasplante y de gestión del duelo.²³ Particularmente en niños fallecidos por trauma, donde la carga emocional y la intervención judicial pueden obstaculizar la donación, la presencia de

TABLA 3. Comorbilidades de los 124 pacientes fallecidos con clínica de muerte encefálica

Comorbilidades previas al ingreso a UCIP	N	% del total	
Ninguna	78	62,9 %	
Neuromusculares	•Parálisis cerebral •Epilepsia •Atrofia de médula espinal	17	13,7 %
Oncológicas	•Leucemia •Tumores sólidos	9	7,2 %
Cardiovasculares	•Cardiopatía congénita •Hipertensión arterial	6	4,8 %
Inmunológicas/hematológicas	•Lupus •Anemias •Coagulopatía	4	3,2 %
Congénitas/genéticas	•Malformaciones •Síndromes cromosómicos •Prematuridad	4	3,2 %
Gastrointestinales	•Enfermedad celíaca •Malabsorción	2	1,6 %
Metabólicas	•Diabetes •Enfermedad de Fabry	2	1,6 %
Respiratorias	•Asma	1	0,8 %
Renales	•Insuficiencia renal	1	0,8 %

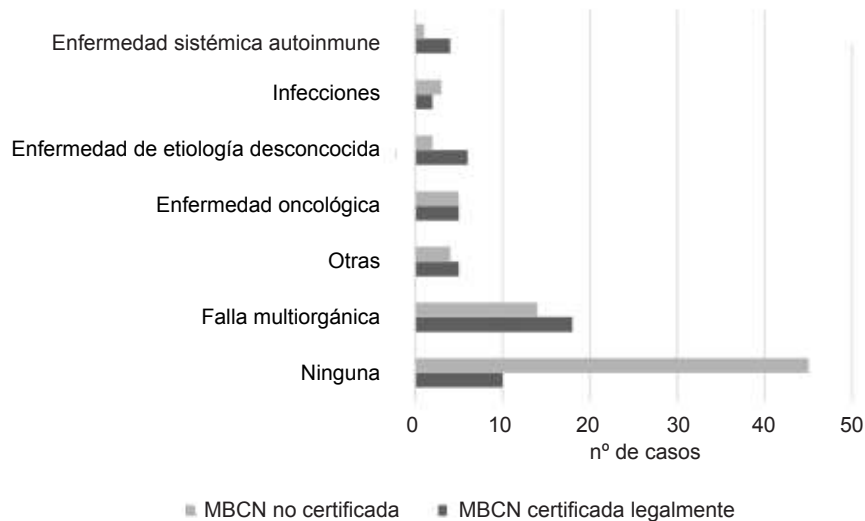
TABLA 4. Causas de muerte encefálica

Tipo de patología	N	% del total	% del total por grupo	
Anoxia	Paro cardiorrespiratorio Insuficiencia respiratoria Intoxicación por monóxido de carbono Ahorcamiento Asfixia por inmersión Obstrucción de la vía aérea por cuerpo extraño	36 5 3 2 2 1	29,0 % 4,0 % 2,4 % 1,6 % 1,6 % 0,8 %	39,5 %
Trauma	Traumatismo craneoencefálico por incidente vial Traumatismo craneoencefálico por caída de altura Electrocución Herida de arma de fuego Traumatismo craneoencefálico por maltrato infantil Aplastamiento	11 3 3 2 1 1	8,8 % 2,4 % 2,4 % 1,6 % 0,8 % 0,8 %	16,9 %
Neurológica	Accidente cerebrovascular hemorrágico Accidente cerebrovascular isquémico Disfunción de válvula de derivación ventricular	18 12 2	14,5 % 9,7 % 1,6 %	25,8 %
Infecciosa	Primaria (meningitis, encefalitis) Secundaria (émbolos/shock séptico)	10 4	8,0 % 3,2 %	11,4 %
Oncológica	Tumor primario de sistema nervioso central	4	3,2 %	3,2 %
Otras	Leucodistrofia, cetoacidosis diabética, polimiositis, insuficiencia renal crónica	4	3,2 %	3,2 %

CH resulta fundamental.²⁷ En este estudio, los hospitales pediátricos con CH (HGNGR y HPJPG) tuvieron los mejores porcentajes de afirmativa familiar (75 % y 44 %, respectivamente).

En relación con el tratamiento, un indicador de buena calidad de atención del equipo hospitalario es el bajo porcentaje de pacientes con MBCN

que presentan PCR antes de la ablación. En nuestra cohorte, ningún paciente tuvo este desenlace. Sin embargo, en el mismo período se reportaron en SINTRA 42 de 684 (6 %) pacientes pediátricos fallecidos por PCR luego de la certificación de MBCN.¹ La capacitación en tratamiento del potencial donante podría evitar

FIGURA 2. Contraindicaciones médicas para la donación en potenciales donantes pediátrico

En infecciones, se incluyen virus de inmunodeficiencia humana, tuberculosis activa, SARS-COV-2, entre otras. En falla multiorgánica, se incluye la inestabilidad hemodinámica y la sepsis. En otras, se incluyen síndromes genéticos, metabolopatías, gran quemado, entre otras.

Las barras grafican el total de contraindicaciones médicas (55 %, $n = 69$) en los potenciales donantes pediátricos incluidos ($n = 124$). En cada serie, se dividen las barras entre los pacientes que completaron el diagnóstico de MBCN por el protocolo nacional ($n = 74$) y los que fallecieron por PCR sin completar la certificación de MBCN ($n = 50$).

MBCN: muerte bajo criterios neurológicos.

esta pérdida de oportunidades.

Por otro lado, hubo 2 negativas judiciales a la donación, y el 60 % de los casos no tuvieron registros del proceso en la historia clínica. Esto refleja la necesidad de concientizar del aspecto legal al sistema de salud y al sistema judicial.^{28,29}

Finalmente, el 17 % de los pacientes en este estudio fueron donantes, resultado similar al multicéntrico argentino que incluyó 7 UCIP (25 %), y mayor al reportado en Brasil (10 %)³⁰ y Colombia (1 %).³¹ Un estudio referente en Estados Unidos, publicó un 50 % de donantes entre pacientes con MBCN en una gran serie que incluyó 150 UCIP.¹⁴ La existencia de consensos nacionales de diagnóstico y tratamiento de potenciales donantes podría explicar estos mejores resultados.³²

Limitaciones

El diseño retrospectivo limitó la obtención de datos a los registros de historias clínicas y base de datos del SINTRA. El momento preciso de presunción clínica de MBCN y otras causas de retraso en el Tiempo 1 no estuvieron disponibles. Además, no se incluyeron los métodos auxiliares de certificación de MBCN, por lo que no pudimos identificar barreras en estas etapas. Asimismo, se incluyeron hospitales seleccionados por

conveniencia, pertenecientes al sector público, habiéndose reportado diferencias en los procesos de donación entre instituciones públicas y privadas.³³

CONCLUSIÓN





La MBCN es poco frecuente en pediatría. Se identificó un 83 % de oportunidades perdidas de donación. Los principales blancos para mejorar son la detección, el diagnóstico y la evaluación. Además, se detectó un 60 % de ausencia de registro del proceso de donación en las historias clínicas. ■

REFERENCIAS

1. INCUCAI. Central de Reportes y Estadísticas del SINTRA (CRESI). Listas de espera de órganos y tejidos. Registro nacional de procuración y trasplantes. [Consulta: 30 de abril de 2025]. Disponible en: <https://cresi.incucai.gov.ar/Inicio.do>
2. Gelbart B. Challenges of paediatric organ donation. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(6):534-9.
3. Siebelink M, Albers M, Roodbol P, van de Wiel H. Key factors in paediatric organ and tissue donation: an overview of literature in a chronological working model. *Transpl Int*. 2012;25(3):265-71.
4. Rocchetti NS, Centeno P, Cyunel MJ, Farquharson C, Juri JC, Moreno MC, et al. Actualización de las recomendaciones para el tratamiento del donante cadavérico adulto y pediátrico luego de la muerte encefálica. Revisión narrativa. *Rev Argent Ter Intensiva*. 2020;37(3):67-76.
5. Argentina. Poder Ejecutivo Nacional. Protocolo nacional

- para la determinación del cese irreversible de las funciones encefálicas (certificación del fallecimiento). 2019. [Consulta: 17 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/resolucion_716_2019_anexo_i.pdf
6. Sarnaik A. Neonatal and Pediatric Organ Donation: Ethical Perspectives and Implications for Policy. *Front Pediatr*. 2015;3:100.
 7. Nakagawa T, Shemie S, Dryden-Palmer K, Parshuram C, Brierley J. Organ Donation Following Neurologic and Circulator Determination of Death. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(8S Suppl 2):S26-32.
 8. Arias López M, Boada N, Fernández A, Fernández A, Ratto M, 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):653-61.
 9. Caporal P, Barone ME, Lutkevicius C. Diagnóstico de muerte encefálica en pediatría "Nuevo Protocolo Nacional para el Cese Irreversible de las Funciones Encefálicas (Resolución No716/2019(LEYN°27447)". *Ludovica Pediatr*. 2020;23(1):11-9.
 10. Joffe AR, Shemie SD, Farrell C, Hutchison J, McCarthy-Tamblyn L. Brain death in Canadian PICUs: demographics, timing, and irreversibility. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(1):1-9.
 11. Bonetto G, Taffarel P, Gamerman M, Jorro Barón F, Gaviña C, Flores L, et al. Muerte encefálica y donación de órganos en unidades de cuidados intensivos pediátricos de Argentina. Estudio multicéntrico. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(1):e54-60.
 12. Siebelink MJ, Albers MJ, Roodbol PF, van de Wiel HB. Children as donors: a national study to assess procurement of organs and tissues in pediatric intensive care units. *Transpl Int*. 2012;25(12):1268-74.
 13. Althabe M, Cardigni G, Vassallo J, Allende D, Berrueta M, Codematz M, et al. Dying in the Intensive Care Unit: collaborative multicenter study about forgoing life-sustaining treatment in Argentine Pediatric Intensive Care Units. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4(2):164-9.
 14. Kirschen M, Francoeur C, Murphy M, Traynor D, Zhang B, Mensinger J, et al. Epidemiology of Brain Death in Pediatric Intensive Care Units in the United States. *JAMA Pediatr*. 2019;173(5):469-76.
 15. Agra Tuñas MC; grupo de trabajo MOMUCIP RETROSPECTIVO. Modos de fallecimiento de los niños en Cuidados Intensivos en España. Estudio MOMUCIP (modos de muerte en UCIP). *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;91(4):228-36.
 16. Weiss MJ, Domínguez-Gil B, Lahaie N, Nakagawa T, Scales A, Hornby L, et al. Development of a multinational registry of pediatric deceased organ donation activity. *Pediatr Transplant*. 2019;23(3):e13345.
 17. Martin DE, Nakagawa TA, Siebelink MJ, Bramstedt K, Brierley J, Dobbels F, et al. Pediatric Deceased Donation-A Report of the Transplantation Society Meeting in Geneva. *Transplantation*. 2015;99(7):1403-9.
 18. Escudero D, Matesanz R, Soratti CA, Flores JI; nombre de la Red/Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante. Muerte encefálica en Iberoamérica. *Med Intensiva*. 2009 Dec;33(9):415-23.
 19. Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore M; Society of Critical Care Medicine, Section on Critical Care and Section on Neurology of American Academy of Pediatrics; Child Neurology Society. Clinical report—Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 task force recommendations. *Pediatrics*. 2011;128(3):e720-40.
 20. Ekinci F, Yıldızdaş D, Horoz ÖÖ, Incecik F. Evaluation of Pediatric Brain Death and Organ Donation: 10-Year Experience in a Pediatric Intensive Care Unit in Turkey. *Turk Arch Pediatr*. 2021;56(6):638-45.
 21. Cornejo-Escatell E, Ruiz-García M. Muerte encefálica en niños: perfil epidemiológico, estudios paraclínicos y tiempo de diagnóstico. *Acta Pediatr Méx*. 2019;40(4):191-8.
 22. Meert KL, Keele L, Morrison W, Berg RA, Dalton H, Newth CJ, et al. End-of-Life Practices Among Tertiary Care PICUs in the United States: A Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(7):e231-8.
 23. Fernández González N, Fernández Fernández M, Rey Galán C, Concha Torre A, Medina Villanueva A, Menéndez Cuervo S. Muerte encefálica y donación en población infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60(5):450-3.
 24. Krishnamoorthy V, Borbely X, Rowhani-Rahbar A, Souter MJ, Gibbons E, Vavilala MS. Cardiac dysfunction following brain death in children: prevalence, normalization, and transplantation. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(4):e107-12.
 25. Nickerson TE, Lovett ME, O'Brien NF. Organ Dysfunction Among Children Meeting Brain Death Criteria: Implications for Organ Donation. *Pediatr Crit Care Med*. 2023;24(3):e156-61.
 26. Atik B, Kılınc G, Atsal AÖ, Çöken F, Yazar V. Our Brain Death and Organ Donation Experience: Over 12 Years. *Transplant Proc*. 2019;51(7):2183-5.
 27. Spaulding AB, Zagel AL, Cutler GJ, Brown A, Zier JL. Organ Donation Authorization After Brain Death Among Patients Admitted to PICUs in the United States, 2009-2018. *Pediatr Crit Care Med*. 2021;22(3):303-11.
 28. Potter K. Controversy in the Determination of Death: Cultural Perspectives. *J Pediatr Intensive Care*. 2017;6(4):245-7.
 29. Ley 27.447. Ley de trasplante de órganos, tejidos y células. Boletín Oficial de la República Argentina, Ciudad de Buenos Aires, Argentina, 26 de julio de 2018.
 30. Lago P, Piva J, Garcia P, Troster E, Bousso A, Sarno M, et al. Brain death: medical management in seven Brazilian pediatric intensive care units. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2):133-40.
 31. Mansilla-Rosas SP. Características de la muerte encefálica en niños del Tolima, Colombia. *Acta Neurol Colomb*. 2007;23:242-50.
 32. Kirschen MP, Lewis A, Greer DM. The 2023 American Academy of Neurology, American Academy of Pediatrics, Child Neurology Society, and Society of Critical Care Medicine Pediatric and Adult Brain Death/Death by Neurologic Criteria Determination Consensus Guidelines: What the Critical Care Team Needs to Know. *Crit Care Med*. 2024;52(3):376-86.
 33. Vincent BP, Randhawa G, Cook E. A qualitative study exploring barriers and facilitators in deceased organ donation process among transplant coordinators in India. *Sci Rep*. 2024;14(1):28773.

Pediatric organ donation: retrospective study in five centers in Argentina

Mariana J. Cyunel¹ , Sabina I. Ramos Elizagaray² , Ricardo J. Ponce³ , César E. Santini⁴,
Mariela I. Subirá⁵ 

ABSTRACT

Introduction. Advances in medicine have made organ and tissue transplantation a feasible therapeutic option. However, the shortage of pediatric donors leads to deaths among children on the organ waiting list in Argentina. The objective of this study was to identify variables related to the donation process that may offer opportunities to improve the pediatric donation rate.

Population and methods. This was a retrospective observational study conducted in five institutions. Data were obtained from the medical records of patients aged 0 to 18 years who met the clinical criteria for death based on neurological criteria (DNC) in pediatric intensive care units (PICUs), emergency departments, and cardiovascular intensive care units between January 1, 2018, and December 31, 2022.

Results. Among the participating centers, three were pediatric and two were general hospitals. A total of 124 patients with clinical DNC were included (1.3% of PICU admissions, 23% of deaths). Of these, 21 (17%) were donors. An 83% rate of missed donation opportunities was identified; the main areas for improvement were detection, diagnosis, and evaluation.

Conclusion. DNC is an uncommon condition in pediatrics. This study identifies key areas for action to optimize the evaluation, detection, and management of potential donors—necessary steps to reduce deaths among children on transplant waiting lists.

Keywords: organ and tissue procurement; pediatrics; brain death; organ waiting lists.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10738.eng>

To cite: Cyunel MJ, Ramos Elizagaray SI, Ponce RJ, Santini CE, Subirá MI. Pediatric organ donation: retrospective study in five centers in Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510738.

¹ Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; ² Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Mendoza, Argentina; ³ Hospital Descentralizado Dr. Guillermo Rawson, San Juan, Argentina; ⁴ Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; ⁵ Hospital Regional de Comodoro Rivadavia Dr. Víctor Manuel Sanguinetti, Chubut, Argentina.

Correspondence to Mariana J. Cyunel: mcyunel@incuca.gov.ar

Funding: This research was conducted with the support of the 2022-2023 Health Research Grant, awarded by the Argentine Ministry of Health through the Health Research Directorate.

Conflict of interest: None.

Received: 5-2-2025

Accepted: 8-20-2025



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

INTRODUCTION

The organ donation rate in Argentina has gradually increased over the past few years; however, there remains a challenge in improving access to transplantation among the pediatric population. A rapid search of the Central Registry of the National Procurement and Transplant Information System of the Argentine Republic (SINTRA), managed by the National Central Institute for the Coordination of Ablation and Implantation (INCUCAI), shows that a total of 1961 individuals under 18 years of age were registered on the transplant waiting list over the past ten years (2015–2024). During that period, 164 (8.4%) of them died while waiting for an organ; 24% received an organ from a living donor, and only 57% received one from a deceased donor.¹ Given that indications for transplantation and living donation are limited, the survival of children on the waiting list depends largely on improving the stages of the deceased donation process.^{2, 3}

The deceased donation process begins with the detection of a neurocritical patient with a poor prognosis, followed by identification of the clinical signs of brain death, certification of death based on neurological criteria (DNC) using the national protocol, family interview, judicial authorization (in cases of violent death), and management of the potential donor until organ and tissue procurement. Multiple factors are associated with these initial stages. Modifiable factors include deficiencies in detection, delays in death certification, cardiopulmonary arrest (CPA), and family refusal. Non-modifiable factors include donor comorbidities, cause of death, and donor–recipient anthropometric compatibility. Institutions that care for critically ill patients under 18 years of age, along with the professionals responsible for their care, play a fundamental role in all these factors.⁴

The objective of this study was to identify variables related to the donation process that offer opportunities to improve the pediatric donation rate.

POPULATION AND METHODS

This was a multicenter, descriptive, retrospective observational study conducted in five high-complexity hospitals in Argentina: Hospital General de Niños “Ricardo Gutiérrez” (HGNRG) and Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. “Prof. Dr. Juan P. Garrahan” (HPJPG) in the Autonomous City of Buenos Aires; Hospital

Descentralizado “Dr. Guillermo Rawson” (HGR) in San Juan; Hospital Regional de Comodoro Rivadavia “Dr. Víctor Manuel Sanguinetti” (HRCR) in Chubut; and Hospital Pediátrico “Dr. Humberto Notti” (HPHN) in Mendoza.

Participating centers

Institutions were characterized according to the population they serve (pediatric or general — adults and pediatric inpatients), annual pediatric hospital admissions, annual pediatric hospital mortality, performance of transplants at the institution, presence of a hospital transplant coordinator (HTC), existence of a pediatric intensive care unit (PICU), availability of pediatric intensive care and neurosurgery staff on active 24-hour call. In each center, the PICU, emergency department, and cardiovascular recovery unit were evaluated, recording the number of pediatric admissions to critical care areas per year; the percentage of neurocritical patients (neurological injury as the main cause of admission) per year; and mortality in critical care areas per year.

Population

Patients aged between 1 month and 18 years who died with clinical signs consistent with DNC between January 1, 2018, and December 31, 2022, in the evaluated critical care areas were included. The clinical diagnosis of brain death (deep apneic coma, absence of brainstem reflexes, and generalized flaccid hypotonia) was identified by the investigators through a review of the medical records of all deceased patients.⁵ Neonatal intensive care unit deaths were excluded.^{6,7} Data obtained from the medical records were compared with those recorded in SINTRA, the national system for the management, oversight, and consultation of organ, tissue, and cell procurement and transplantation activities.

Age, weight, sex, and Glasgow Coma Scale score at PICU admission were recorded. Preexisting comorbidities were categorized as neuromuscular, oncologic, cardiovascular, immunologic/hematologic, congenital/genetic, gastrointestinal, metabolic, respiratory, renal, or none.

Disease severity upon admission was assessed using the Pediatric Index of Mortality 3 (PIM3).⁸ Causes of death were classified as anoxic, traumatic, neurologic, infectious, oncologic, or other.

The Provincial Ablation and Implant Agency (OPAI), representing INCUCAI in each jurisdiction,

is responsible for assessing notified potential donors, collaborating with the referring hospital in the diagnosis of DNC and donor management, among other functions. In patients evaluated by OPAI, the following were recorded:

- Time 1: Number of days in the PICU from admission until OPAI notification of a patient with clinical DNC (reflecting the time from catastrophic neurological injury to DNC, delays in identification of DNC by the treating team, and fulfillment of national protocol prerequisites).^{9,10}
- Time 2: Number of days in the PICU from admission until completion of DNC certification according to the national protocol (including Time 1, observation period, instrumental testing, and neurological or neurosurgical evaluation).¹¹

In addition, medical and legal contraindications for donation, family consent, number of actual (procured) donors, and documentation of the process in the medical record were collected. Deceased patients with clinical DNC were categorized as certified DNC (DNCc) or non-certified DNC (DNCnc) depending on whether or not legal certification was completed by OPAI.

Statistical analysis

Data were analyzed using Infostat software. Continuous variables were expressed as median and interquartile range (IQR) or as mean and standard deviation (SD), depending on whether their distribution was nonparametric or normal, determined by the Kolmogorov–Smirnov test. Categorical data were expressed as frequencies and percentages. Quantitative variables across hospitals were compared using Student's t test for normally distributed data or Kruskal–Wallis/Friedman tests for nonparametric distributions. Categorical variables were compared using the chi-square test. A p value <0.05 was considered statistically significant.

Ethical considerations

This study did not affect the type or quality of care provided, and there were no risks inherent to participation. The protocol was approved by the INCUCAI Health Research Ethics Committee on December 26, 2022 (GEDO No. IF-2022-139668037-APN-INCUCAI#MS). Patient data confidentiality was ensured, and information was used solely for research purposes, in accordance with National Law 25.326 on Personal Data Protection.

RESULTS

Hospital characteristics

Data are summarized in *Table 1*. Both general hospitals and two of the pediatric hospitals had a hospital transplant coordinator (HTC). The HPHN only had an HTC during 2018 and 2019.

Patient characteristics

During the study period, 297 157 patients were admitted to the participating hospitals; 9800 were admitted to critical care areas, 15.4% of whom were neurocritical patients. Of these, 124 patients were included in this study (1.3% of PICU admissions and 23% of deaths) (*Figure 1*).

Patient characteristics are described in *Table 2*. Comorbidities and causes of death are shown in *Tables 3* and *4*. Among all patients with clinical signs of brain death, 8 (6%) from pediatric hospitals were not identified by the treating team as potential donors. The remaining 116 began the DNC certification process through OPAI, with a median Time 1 of 3 days (IQR 1–6); in 22% of cases, it exceeded 5 days.

Patients with certified DNC (DNCc) were 74 (60% of those clinically diagnosed with DNC and 54% of total PICU deaths), with a median Time 2 of 3 days (IQR 2–6). Of these, 21 (28%) became actual donors, 29 (39%) had medical contraindications (*Figure 2*), and 24 (32%) involved family refusal to donate. The difference between Times 1 and 2 was statistically significant ($p < 0.001$).

Among the 50 non-certified DNC (DNCnc) patients, all evolved to cardiopulmonary arrest (CPA); 80% of these had medical contraindications to donation (23 due to severe hemodynamic instability and multiorgan failure, 17 due to other causes), and 4% (2 patients) had judicial refusal. In cases without donation potential, the treating team decided to withdraw life support as part of the adjustment of therapeutic effort, since OPAI did not certify DNC and the hospital lacked the necessary means to complete the national protocol requirements.

In 10 patients, the cause of CPA was not recorded. Three families were interviewed and refused tissue donation; in two cases there was judicial refusal. The remaining five patients did not undergo interviews, and no tissue donors were identified among those who died following CPA.

The DNC certification process was documented in the medical record in 46 (40%) of the 116 cases in which it was initiated; in the remaining cases, it was recorded only in SINTRA.

TABLE 1. Characterization of the participating centers in the study

Variables	Participating centers				
	HGNRG	HPJPG	HGR	HRCR	HPHN
Province where it is located	CABA	CABA	San Juan	Chubut	Mendoza
Population served by the hospital	Children	Children	Children and adults	Children and adults	Children
Pediatric hospital admissions/year (N)	9907 ± 1103	23 580 ± 5457	7177 ± 2039	6504 ± 331	14 774 ± 2896
Admissions to pediatric critical care units/year (N)	348 ± 79	671 ± 90	433 ± 71	128 ± 45	440 ± 73
Admissions of pediatric neurocritical patients/year (%)	20.7 ± 4.6	10.3 ± 5.8	10.6 ± 0.9	12.7 ± 5	21 ± 7.7
Pediatric hospital mortality/year (%)	1 ± 0.3	1 ± 0.4	0.4 ± 0.3	0.3 ± 0.2	0.6 ± 0.1
Mortality in critical pediatric areas/year (%)	9.8 ± 1.9	2.4 ± 0.58	6.3 ± 2.1	3.1 ± 2.2	6.6 ± 1.8
Hospital transplant coordinator	5/5 years	2/5 years	5/5 years	5/5 years	2/5 years
Transplants at the institution	Organs and tissues	Organs and tissues	Organs and tissues	No	Tissues
Pediatric intensive care	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Training in pediatric intensive care	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
24-hour neurosurgery on call	Yes	Yes	Yes	No	No

CABA: Autonomous City of Buenos Aires (by its Spanish acronym), HGNRG: Ricardo Gutiérrez General Children's Hospital, HPJPG: Prof. Dr. Juan P. Garrahan Pediatric Hospital, HGR: Dr. Guillermo Rawson Decentralized Hospital, HRCR: Dr. Guillermo Sanguinetti Regional Hospital of Comodoro Rivadavia, HPHN: Dr. Humberto Notti Pediatric Hospital. The data are summarized as the mean and standard deviation of the annual values from 2018 to 2022.

DISCUSSION

Several factors were identified as targets for improving the donor rate. Regarding detection, 6% of patients were not identified by the treating team as potential donors. In other countries, failure to detect such cases accounts for up to 16% of missed donation opportunities.¹² Incorporating organ procurement training into professional education programs could help address this deficiency.

The mortality rate in PICUs due to DNC was 1.3% of total admissions, similar to that reported in other multicenter Argentine studies (0.8%–1.4%).^{11,13} Kirschen described a linear association of four DNC cases per year for every 1000 PICU discharges,¹⁴ corresponding to an annual mortality of 0.4% of admissions in the United States, comparable to the 0.3% reported in Spain.¹⁵ The lower mortality in developed countries may be related to better quality of care or a lower incidence of neurocritical patients, among other factors. Nevertheless, pediatric donors represent 6% and 3% of total annual donors in those countries, respectively,^{16,17} while in Argentina they reach 8%.¹ This may represent an opportunity related to demographic distribution.

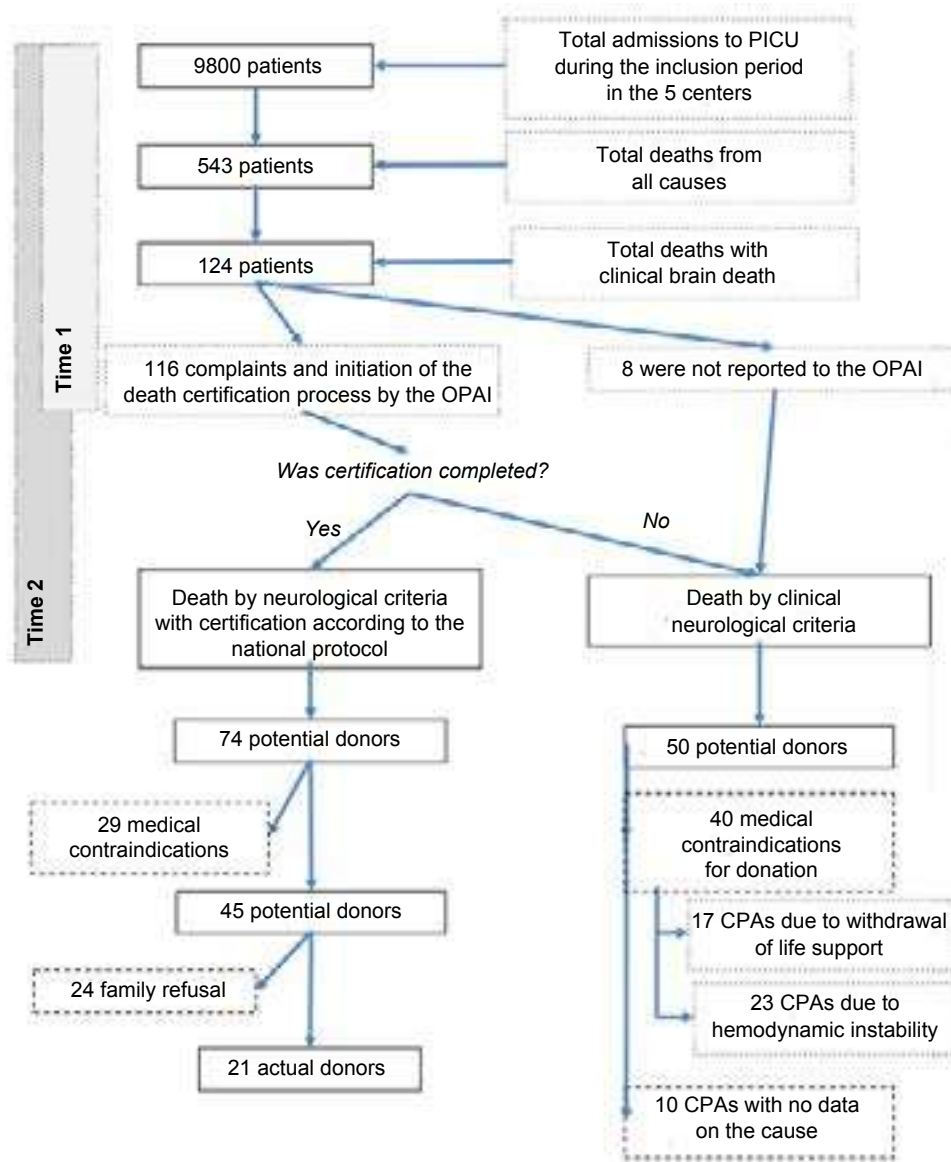
Furthermore, 75% of the included patients had a Glasgow score of 3 upon PICU admission. Although the national program recommends notifying OPAI when patients have a Glasgow score below 7, regardless of age, the specificity

of this criterion for the pediatric population could be reassessed.

In relation to diagnosis, DNC was certified in 60% of clinically deceased patients, while the remaining 40% experienced CPA before completing the national protocol. The Argentine procedure for DNC certification has advantages over other Latin American countries,¹⁸ but the mandatory use of instrumental methods hinders autonomous certification by hospitals and has been questioned in other nations.¹⁹ The causes of CPA among non-certified DNC patients suggest that this outcome could be avoided through improved training and provision of resources for healthcare teams.

With regard to evaluation, the median Time 1 was three days (IQR 1–6). Although specific causes of delay (e.g., late notification to OPAI, delayed clinical detection, or unmet prerequisites such as normothermia or hemodynamic stability) were not recorded, previous studies have reported times from severe brain injury to DNC ranging from 0.7 to 6.5 days.^{10,20} Median Time 2 was also three days, with some cases reaching up to ten days. Similar values have been reported in Argentina,¹¹ Mexico,²¹ and the United States.²² In contrast, a Spanish center that does not require instrumental testing reported shorter times (median 1.4 days, IQR 3 hours–12 days).²³ The significant difference observed between Times 1 and 2 in this study suggests that execution

FIGURE 1. Flowchart of patients included



PICU: pediatric intensive care unit. CPA: cardiopulmonary arrest. Time 1: days of hospitalization from the patient's admission to the PICU until the start of the evaluation by the OPAI. Time 2: days of hospitalization from admission to the PICU until completion of death certification by neurological criteria.

of the national protocol contributes to delays in certification. Future research could explore barriers to its implementation in pediatric settings.

Medical contraindications accounted for 39% of potential donors in this series, mainly due to hemodynamic instability and multiorgan failure. Other studies have reported medical contraindication rates between 20% and 59%.^{11,12} Multiorgan dysfunction in pediatric brain-dead patients is often more severe than in adults but may improve within 36-48 hours after brain

death.²⁴ Recent studies have even documented successful transplantation from donors with multiorgan failure.²⁵ Establishing specific pediatric criteria for medical contraindications to donation could increase the number of viable donors.

Regarding family interviews, 53% resulted in refusal. A similar outcome in Turkey highlighted the importance of hospital transplant coordinators (HTCs) for effective communication.²⁶ Likewise, in Spain, a 91.7% family consent rate has been attributed to the presence of trained hospital

TABLE 2. Characterization of patients included according to the hospital of origin

Variables	Hospitals included						p*
	TOTAL	HGNRG	HPJPG	HGR	HRCR	HPHN	
Clinical DNC (n, %)	124 (100%)	30 (24%)	34 (27%)	31 (25%)	4 (3%)	25 (20%)	0.01
Age, years (m, IQR)	6 (1-12)	6.5 (2-13)	6 (1-13)	4 (1-13)	7 (1-9)	6 (1-11)	0.92
Weight, kg (m, IQR)	19 (12-40)	14 (10-34)	20 (9-40)	18 (13-52)	20 (10-40)	20 (14-40)	0.65
Female (n, %)	55 (44%)	14 (47%)	14 (41%)	14 (45%)	2 (50%)	11 (44%)	0.99
Glasgow Coma Scale score on admission (m, IQR)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-6)	0.11
PIM at admission, % mortality (m, CI)	43 (11-9)	10.5 (6-32)	52.5 (5-86)	87.7 (17-96)	7.2 (0-8)	46 (27-92)	0.01
Comorbidities (n, %)	46 (37%)	17 (57%)	18 (53%)	31 (23%)	0 (0%)	25 (16%)	0.001
Judicial intervention (n, %)	26 (21%)	1 (3%)	3 (9%)	4 (13%)	1 (25%)	10 (40%)	0.01
Cardiorespiratory arrest (n, %)	50 (40%)	9 (30%)	13 (38%)	21 (70%)	1 (25%)	7 (28%)	0.008
Time until the first OPAI assessment, days (m, IQR)	3 (1-6)	3 (1-5)	2 (2-6)	4 (2-6)	5 (1-6)	3 (1-6)	0.29
Time until DNC certified, days (m, IQR)	3 (2-6)	4 (2-6)	3 (2-6)	6 (3-6)	5 (1-6)	3 (2-6)	0.46
Certified DNC (n, %)	74 (60%)	21 (70%)	22 (65%)	10 (32%)	3 (75%)	18 (72%)	0.001
Medical contraindication for donation (n, %)	29 (39%)	14 (67%)	6 (27%)	3 (30%)	0 (0%)	6 (33%)	0.03
Family refusal to donate (n, %) [#]	24 (53%)	2 (25%)	9 (56%)	4 (57%)	2 (67%)	7 (58%)	0.09
Actual donor (n, %)	21 (28%)	5 (24%)	7 (32%)	3 (30%)	1 (33%)	5 (28%)	0.76

HGNRG: Ricardo Gutiérrez General Children's Hospital, HPJPG: Prof. Dr. Juan P. Garrahan Pediatric Hospital, HGR: Dr. Guillermo Rawson Decentralized Hospital, HRCR: Dr. Guillermo Sanguinetti Regional Hospital of Comodoro Rivadavia, HPHN: Dr. Humberto Notti Pediatric Hospital.

PIM: pediatric mortality index, DNC: death by neurological criteria, OPAI: Provincial Organ Transplant and Ablation Agency (by its Spanish acronym), m: median, IQR: interquartile range.

* Chi-square comparison of the summary values for the 5 years in the hospitals included; a p-value <0.05 is statistically significant.

[#] The percentage was calculated based on the total number of interviews conducted, which was 45 in total: 8 at HGNRG, 16 at HPJPG, 7 at HGR, 3 at HRCR, and 12 at HPHN.

transplant and bereavement management teams.²³ In cases of pediatric trauma, where emotional burden and judicial intervention may complicate donation, the presence of HTC is particularly crucial.²⁷ In the present study, pediatric hospitals with HTCs (HGNRG and HPJPG) achieved the highest consent rates (75% and 44%, respectively).

In terms of donor management, a low percentage of certified DNC patients who suffer CPA before procurement is considered an indicator of good hospital performance. In our cohort, no patient experienced CPA after certification. However, during the same period, SINTRA reported that 6% (42 of 684) of pediatric DNC-certified patients nationwide died from

CPA before procurement.¹ Training in donor management could help prevent this loss of potential donors.

There were also two cases of judicial refusal and a 60% absence of documentation of the donation process in medical records, underscoring the need for greater legal awareness within both the healthcare and judicial systems.^{28,29}

Finally, 17% of patients in this study became actual donors, a rate comparable to that reported in an Argentine multicenter study including seven PICUs (25%) and higher than that observed in Brazil (10%)³⁰ and Colombia (1%).³¹ In contrast, the United States reported a 50% donor rate in a large series involving 150 PICUs.¹⁴ The existence of national consensus guidelines on the diagnosis

TABLE 3. Comorbidities of the 124 patients who died with clinical brain death

Comorbidities before admission to the PICU	N	%
None	78	62.9
Neuromuscular	17	13.7
	• Cerebral palsy	
	• Epilepsy	
	• Spinal cord atrophy	
Oncological	9	7.2
	• Leukemia	
	• Solid tumors	
Cardiovascular	6	4.8
	• Congenital heart disease	
	• High blood pressure	
Immunological/hematological	4	3.2
	• Lupus	
	• Anemias	
	• Coagulopathy	
Congenital/genetic	4	3.2
	• Malformations	
	• Chromosomal syndromes	
	• Prematurity	
Gastrointestinal	2	1.6
	• Celiac disease	
	• Malabsorption	
Metabolic	2	1.6
	• Diabetes	
	• Fabry disease	
Respiratory	1	0.8
	• Asthma	
Renal	1	0.8
	• Kidney failure	

TABLE 4. Causes of brain death

Type of pathology	N	% of total	% of total per group	
Anoxia	Cardiorespiratory arrest	36	29.0	39.5
	Respiratory failure	5	4.0	
	Carbon monoxide poisoning	3	2.4	
	Hanging	2	1.6	
	Asphyxiation by immersion	2	1.6	
	Airway obstruction by a foreign body	1	0.8	
	Trauma	Traumatic brain injury due to a traffic accident	11	
Traumatic brain injury due to a fall from height		3	2.4	
Electrocution		3	2.4	
Gunshot wound		2	1.6	
Traumatic brain injury due to child abuse		1	0.8	
Crushing		1	0.8	
Neurological	Hemorrhagic stroke	18	14.5	25.8
	Ischemic stroke	12	9.7	
	Ventricular shunt valve dysfunction	2	1.6	
Infectious	Primary (meningitis, encephalitis)	10	8.0	11.4
	Secondary (embolisms/septic shock)	4	3.2	
Oncological	Primary tumor of the central nervous system	4	3.2	3.2
Others	Leukodystrophy, diabetic ketoacidosis, polymyositis, chronic renal failure	4	3.2	3.2

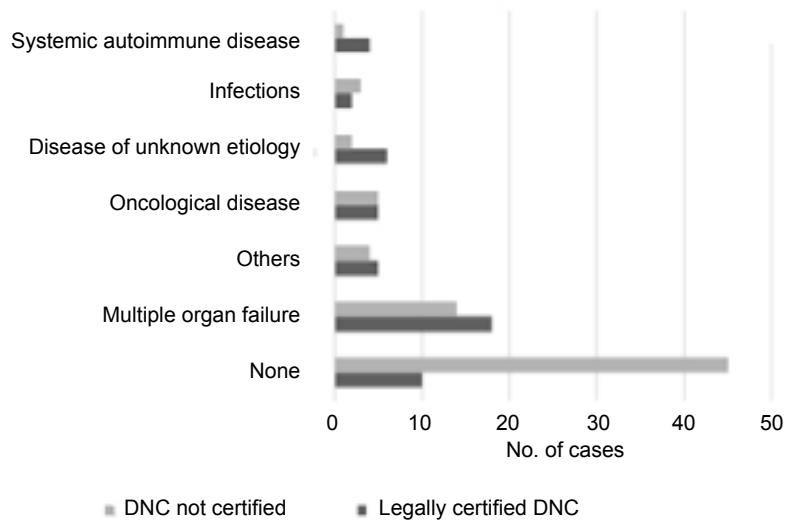
and management of potential donors may explain these better results.³²

LIMITATIONS

The retrospective design limited data collection to information available in medical records and in the SINTRA database. The exact moment

of clinical suspicion of DNC and other causes of delay during Time 1 were not available. In addition, auxiliary diagnostic methods used for DNC certification were not analyzed, so potential barriers in these stages could not be identified.

Moreover, hospitals were selected by convenience and all belonged to the public sector.

FIGURE 2. Medical contraindications for donation in potential pediatric donors

Infections include human immunodeficiency virus, active tuberculosis, and SARS-CoV-2, among others. Multiple organ failure includes hemodynamic instability and sepsis. "Others" include genetic syndromes, metabolic disorders, and severe burns, among others.

The bars show the total number of medical contraindications (55%, $n = 69$) in the potential pediatric donors included ($n = 124$). In each series, the bars are divided between patients who completed the DNC diagnosis according to the national protocol ($n = 74$) and those who died from PCR without completing DNC certification ($n = 50$).

DNC: death by neurological criteria.

Previous studies have reported differences in the donation process between public and private institutions,³³ which may limit the generalizability of these findings.

CONCLUSION

DNC is an uncommon condition in pediatrics. An 83% rate of missed donation opportunities was identified. The main targets for improvement include detection, diagnosis, and evaluation. In addition, a 60% lack of documentation of the donation process in medical records was observed.

This study highlights key areas for optimizing the assessment, detection, and management of potential donors—essential steps to reduce mortality among children on transplant waiting lists. ■

REFERENCES

- INCUCAI. Central de Reportes y Estadísticas del SINTRA (GRESI). Listas de espera de órganos y tejidos. Registro nacional de procuración y trasplantes. [Accessed on: April 30, 2025]. Available at: <https://cresi.incucai.gov.ar/Inicio.do>
- Gelbart B. Challenges of paediatric organ donation. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(6):534-9.
- Siebelink M, Albers M, Roodbol P, van de Wiel H. Key factors in paediatric organ and tissue donation: an overview of literature in a chronological working model. *Transpl Int*. 2012;25(3):265-71.
- Rocchetti NS, Centeno P, Cyunel MJ, Farquharson C, Juri JC, Moreno MC, et al. Actualización de las recomendaciones para el tratamiento del donante cadavérico adulto y pediátrico luego de la muerte encefálica. Revisión narrativa. *Rev Argent Ter Intensiva*. 2020;37(3):67-76.
- Argentina. Poder Ejecutivo Nacional. Protocolo nacional para la determinación del cese irreversible de las funciones encefálicas (certificación del fallecimiento). 2019. [Accessed on: April 17, 2025]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/resolucion_716_2019_anexo_i.pdf
- Sarnaik A. Neonatal and Pediatric Organ Donation: Ethical Perspectives and Implications for Policy. *Front Pediatr*. 2015;3:100.
- Nakagawa T, Shemie S, Dryden-Palmer K, Parshuram C, Brierley J. Organ Donation Following Neurologic and Circulator Determination of Death. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(8S Suppl 2):S26-32.
- Arias López M, Boada N, Fernández A, Fernández A, Ratto M, 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):653-61.
- Caporal P, Barone ME, Lutkevicius C. Diagnóstico de muerte encefálica en pediatría "Nuevo Protocolo Nacional para el Cese Irreversible de las Funciones Encefálicas (Resolución No716/2019 (LEYN°27447)". *Ludovica Pediatr*. 2020;23(1):11-9.
- Joffe AR, Shemie SD, Farrell C, Hutchison J, McCarthy-Tamblyn L. Brain death in Canadian PICUs: demographics, timing, and irreversibility. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(1):1-9.
- Bonetto G, Taffarel P, Gamerman M, Jorro Barón F, Gaviña C, Flores L, et al. Muerte encefálica y donación de órganos en unidades de cuidados intensivos pediátricos de Argentina. Estudio multicéntrico. *Arch Argent Pediatr*.

- 2018;116(1):e54-60.
12. Siebelink MJ, Albers MJ, Roodbol PF, van de Wiel HB. Children as donors: a national study to assess procurement of organs and tissues in pediatric intensive care units. *Transpl Int*. 2012;25(12):1268-74.
 13. Althabe M, Cardigni G, Vassalo J, Allende D, Berrueta M, Codematz M, et al. Dying in the Intensive Care Unit: collaborative multicenter study about forgoing life-sustaining treatment in Argentine Pediatric Intensive Care Units. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4(2):164-9
 14. Kirschen M, Francoeur C, Murphy M, Traynor D, Zhang B, Mensinger J, et al. Epidemiology of Brain Death in Pediatric Intensive Care Units in the United States. *JAMA Pediatr*. 2019;173(5):469-76.
 15. Agra Tuñas MC; grupo de trabajo MOMUCIP RETROSPECTIVO. Modos de fallecimiento de los niños en Cuidados Intensivos en España. Estudio MOMUCIP (modos de muerte en UCIP). *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;91(4):228-36.
 16. Weiss MJ, Domínguez-Gil B, Lahaie N, Nakagawa T, Scales A, Hornby L, et al. Development of a multinational registry of pediatric deceased organ donation activity. *Pediatr Transplant*. 2019;23(3):e13345.
 17. Martin DE, Nakagawa TA, Siebelink MJ, Bramstedt K, Brierley J, Dobbels F, et al. Pediatric Deceased Donation—A Report of the Transplantation Society Meeting in Geneva. *Transplantation*. 2015;99(7):1403-9.
 18. Escudero D, Matesanz R, Soratti CA, Flores JI; nombre de la Red/Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante. Muerte encefálica en Iberoamérica. *Med Intensiva*. 2009 Dec;33(9):415-23.
 19. Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore M; Society of Critical Care Medicine, Section on Critical Care and Section on Neurology of American Academy of Pediatrics; Child Neurology Society. Clinical report—Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 task force recommendations. *Pediatrics*. 2011;128(3):e720-40.
 20. Ekinci F, Yıldızdaş D, Horoz ÖÖ, İncecik F. Evaluation of Pediatric Brain Death and Organ Donation: 10-Year Experience in a Pediatric Intensive Care Unit in Turkey. *Turk Arch Pediatr*. 2021;56(6):638-45.
 21. Cornejo-Escatell E, Ruíz-García M. Muerte encefálica en niños: perfil epidemiológico, estudios paraclínicos y tiempo de diagnóstico. *Acta Pediatr Méx*. 2019;40(4):191-8.
 22. Meert KL, Keele L, Morrison W, Berg RA, Dalton H, Newth CJ, et al. End-of-Life Practices Among Tertiary Care PICUs in the United States: A Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(7):e231-8.
 23. Fernández González N, Fernández Fernández M, Rey Galán C, Concha Torre A, Medina Villanueva A, Menéndez Cuervo S. Muerte encefálica y donación en población infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60(5):450-3.
 24. Krishnamoorthy V, Borbely X, Rowhani-Rahbar A, Souter MJ, Gibbons E, Vavilala MS. Cardiac dysfunction following brain death in children: prevalence, normalization, and transplantation. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(4):e107-12.
 25. Nickerson TE, Lovett ME, O'Brien NF. Organ Dysfunction Among Children Meeting Brain Death Criteria: Implications for Organ Donation. *Pediatr Crit Care Med*. 2023;24(3):e156-61.
 26. Atik B, Kılınc G, Atsal AÖ, Çöken F, Yazar V. Our Brain Death and Organ Donation Experience: Over 12 Years. *Transplant Proc*. 2019;51(7):2183-5.
 27. Spaulding AB, Zagel AL, Cutler GJ, Brown A, Zier JL. Organ Donation Authorization After Brain Death Among Patients Admitted to PICUs in the United States, 2009-2018. *Pediatr Crit Care Med*. 2021;22(3):303-11.
 28. Potter K. Controversy in the Determination of Death: Cultural Perspectives. *J Pediatr Intensive Care*. 2017;6(4):245-7.
 29. Ley 27.447. Ley de trasplante de órganos, tejidos y células. Boletín Oficial de la República Argentina, Ciudad de Buenos Aires, Argentina, 26 de julio de 2018.
 30. Lago P, Piva J, García P, Troster E, Bousso A, Sarno M, et al. Brain death: medical management in seven Brazilian pediatric intensive care units. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2):133-40.
 31. Mansilla-Rosas SP. Características de la muerte encefálica en niños del Tolima, Colombia. *Acta Neurol Colomb*. 2007;23:242-50.
 32. Kirschen MP, Lewis A, Greer DM. The 2023 American Academy of Neurology, American Academy of Pediatrics, Child Neurology Society, and Society of Critical Care Medicine Pediatric and Adult Brain Death/Death by Neurologic Criteria Determination Consensus Guidelines: What the Critical Care Team Needs to Know. *Crit Care Med*. 2024;52(3):376-86.
 33. Vincent BP, Randhawa G, Cook E. A qualitative study exploring barriers and facilitators in deceased organ donation process among transplant coordinators in India. *Sci Rep*. 2024;14(1):28773.

Búsqueda parental sobre salud en internet: cómo la cibercondría y la alfabetización en salud influyen en las decisiones sobre la salud pediátrica

Zeynep G. Ergün Özdel¹ , Güven Özkaya² , Şenay Türe³ 

RESUMEN

Introducción. El objetivo del estudio fue determinar los niveles parentales de cibercondría y alfabetización en salud, y examinar cómo estos niveles afectan sus conductas en relación con su propia salud y la de sus hijos.

Métodos. Estudio descriptivo transversal realizado desde el 1 de enero al 30 de junio de 2023. Se utilizaron cuestionarios que fueron completados en forma presencial.

Resultados. Participaron 619 padres. El puntaje parental de la escala de gravedad de la cibercondría fue $71,51 \pm 22,46$ (medio-alto) y el de la escala turca de alfabetización en salud fue $21,37 \pm 6,60$ (insuficiente); el 92,2 % de los padres afirmaron que ellos se autodiagnosticaban y que el 91,1 % lo hacía con sus hijos por vía de internet. El 14,2 % de los padres y el 12 % de sus hijos dejaron de tomar su medicación por información obtenida en internet.

Conclusión. El uso de internet por parte de los padres con propósitos relacionados con la salud es muy alto. Un nivel inadecuado de alfabetización en salud y altos niveles de cibercondría aumentan el riesgo de tomar decisiones equivocadas. Los profesionales de la salud deben priorizar sus esfuerzos para aumentar los conocimientos de los padres sobre salud y reducir la gravedad de la cibercondría.

Palabras clave: conducta; alfabetización en salud; exposición a los medios; internet; niño.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10771>
do (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10771.eng>

Cómo citar: Ergün Özdel ZG, Özkaya G, Türe S. Búsqueda parental sobre salud en internet: cómo la cibercondría y la alfabetización en salud influyen en las decisiones sobre la salud pediátrica *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510771.

¹ División de Pediatría Social, Departamento de Pediatría, Bursa Uludag University, Bursa, Turquía; ² Departamento de Estadísticas, Bursa Uludag University, Bursa, Turquía; ³ División de Pediatría Social, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Akdeniz University, Antalya, Turquía.

Correspondencia para Şenay Türe: senayture@akdeniz.edu.tr

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-5-2025

Aceptado: 26-8-2025



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

INTRODUCCIÓN

La cibercondría se refiere a la búsqueda compulsiva en internet de información sobre salud, a menudo exacerbada por la integración tecnológica en la vida cotidiana. Esta conducta está ligada a aumento de la ansiedad y puede resultar en diagnósticos equivocados, tratamientos inadecuados o demora en la atención médica por los contenidos confusos en línea. Refleja una tendencia psicológica subyacente que amplifica la ansiedad relacionada con la salud.¹

La cibercondría está aumentando en forma visible en la era digital donde la sobrecarga de información y los contenidos erróneos se han generalizado. Esto lleva directamente a mayor ansiedad o evitación de la atención necesaria.² En la medida que este fenómeno crece, la alfabetización en salud emerge como un factor clave para moderar su impacto psicológico y en la calidad de vida.^{2,3}

La alfabetización en salud se define como individuos que tienen los conocimientos y habilidades necesarias para acceder, comprender, interpretar y usar la información sobre salud en forma adecuada. Este concepto respalda la capacidad del individuo para manejar su propia salud y tomar decisiones informadas.⁴ De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la alfabetización inadecuada en salud, es un problema importante que afecta en forma negativa el acceso de las personas a los servicios de salud, su nivel de utilización y los resultados globales en salud.⁵

Los estudios actuales sobre niveles de alfabetización en salud en todo el mundo indican que, incluso en países desarrollados, las personas tienen dificultades para acceder a información adecuada y muestran desigualdades importantes en este acceso.^{6,7} Para mejorar la alfabetización en salud, es esencial implementar campañas de concientización y programas educativos, y proveer servicios de salud más accesibles.⁸

En pediatría, la cibercondría de los padres y sus niveles de alfabetización en salud, juegan un rol crítico en determinar las conductas relacionadas con la salud de sus hijos. La habilidad parental para acceder e interpretar la información sobre salud directamente afecta las decisiones médicas. La cibercondría puede causar errores en el diagnóstico o retraso en la atención, mientras que la poca alfabetización en salud obstaculiza la comprensión de la orientación médica.^{9,10} Este estudio investiga la interacción de

estos factores dentro del ámbito pediátrico.

El objetivo fue determinar los niveles de cibercondría y alfabetización en salud de los padres que concurren al centro pediátrico ambulatorio y examinar cómo estos niveles afectan las conductas parentales con respecto a su propia salud y la de sus hijos. Consideramos que estos hallazgos contribuirán en forma importante en futuros estudios para mejorar las conductas parentales relacionadas con el uso de internet y reducir aquellas que ponen en riesgo la salud.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal desarrollado entre enero y junio de 2023 con la aprobación ética del Comité de Ética para Estudios Clínicos de la Bursa Uludağ University (Decisión No: 2011-KAEK-26/404). El estudio incluyó padres de niños atendidos en la clínica ambulatoria de pediatría general, que consintieron en completar todas las preguntas de una encuesta. Los participantes fueron informados sobre los propósitos del estudio, sus métodos y principios de confidencialidad, y se obtuvo el consentimiento informado por escrito antes de su participación.

Contenido de la encuesta

El cuestionario consistió en cuatro secciones. La primera abordó los datos demográficos, mientras que la segunda incluyó temas basados en observaciones clínicas de conductas parentales, desafíos en comunicación sobre atención de la salud, y uso de internet y redes sociales (*Tabla 1*). Es de destacar que no hay actualmente instrumentos validados para el reporte de los padres sobre los riesgos para padres e hijos, relacionados con internet en la toma de decisiones sobre salud. La tercera sección utilizó la escala turca de alfabetización en salud (THLS-32 por las siglas de *Turkish Health Literacy Scale*) y la cuarta utilizó la escala de gravedad de la cibercondría (CSS-33, por las siglas de *Cyberchondria Severity Scale*).

La THLS-32 está adaptada de la escala europea de alfabetización en salud desarrollada por el Consorcio HLS-EU en 2012.¹¹ Su versión en idioma turco fue validada por el Ministerio de Salud de Turquía.¹²

La THS-2 tiene 32 ítems, una escala de Likert de 5 puntos con excelente fiabilidad (α de Cronbach = 0,927). Los puntajes oscilan entre 0 (menor alfabetización en salud) y 50 (la más alta) y categoriza como alfabetización

inadecuada (0-25), limitada (26-33), adecuada (34-42) y perfecta (43-50).

La CSS-33 fue desarrollada por McElroy et al. y validada en Turquía por Uzun et al.; comprende 33 ítems evaluados con una escala de Likert de 5 puntos (α de Cronbach = 0,89).^{13,14} Los puntajes más altos reflejan mayor gravedad de la cibercondría; las categorías son muy baja (0-33), baja (34-66), media (67-99), alta (100-132) y muy alta (133-165).

Tamaño muestral

EL tamaño muestral se calculó mediante Epi Info 7.2 son un nivel de confianza del 95 % y un margen de error del 4 %, resultando en un mínimo de 583 participantes. Para aumentar el poder estadístico y la representatividad, se incluyeron finalmente en el estudio 619 individuos.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron mediante IBM SPSS Statistic 29. La normalidad fue evaluada con la prueba de Shapiro-Wilk. Para los datos con distribución normal, se aplicó la prueba de t; en caso contrario se utilizó la prueba de Mann-Whitney. Las variables categóricas fueron evaluadas con la prueba de chi-cuadrado de Pearson, y las correlaciones se examinaron con los coeficientes de Pearson y Spearman. Se estableció una significancia estadística en $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

El estudio incluyó 619 padres que concurrieron a la clínica ambulatoria de pediatría general del

Departamento de Salud y Enfermedades del Niño, Facultad de Medicina, de la Bursa Uludağ University, entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2023, cumplieron con los criterios de inclusión y consintieron en participar del estudio. El 55,9 % de los participantes fueron mujeres y el promedio de edad de los niños fue $6,49 \pm 5,18$ años. El uso parental promedio diario de las redes sociales fue de $2,11 \pm 1,56$ horas y el de internet fue de $2,07 \pm 1,92$ horas. Mientras que el promedio de visitas de los padres a instituciones de salud fue de $2,43 \pm 1,17$ veces por año, el promedio anual de visitas por sus hijos fue de $3,41 \pm 1,01$ visitas por año. Las características sociodemográficas de los padres y sus respuestas sobre el uso de las redes sociales se detallan en la *Tabla 2*.

La media del puntaje CSS de los padres fue $71,51 \pm 22,46$ (mín.-máx.: 33-143). Cuando se analizaron los puntajes de la CSS de los participantes se determinó que 21 (3,39 %) tenían puntajes muy bajos, 264 (42,64 %) puntajes bajos, 266 (42,97 %) puntajes medios, 60 (9,69 %) puntajes altos y 8 (1,29 %) puntajes muy altos.

EL puntaje medio de la THLS fue $21,37 \pm 6,60$ (mín.-máx.: 0-39,39). Cuando se analizaron los puntajes de la THLS se determinó que 437 (70,59 %) tenían alfabetización en salud inadecuada, 164 (26,49 %) problemática/limitada, y 18 (2,9 %) inadecuada. Ningún participante (0 %) tenía alfabetización en salud perfecta.

Mientras que el 14,2 % (n: 88) de los padres interrumpieron su medicación por información leída en internet, el 12 % (n: 74) lo hicieron con la medicación de sus hijos. La *Tabla 3* presenta

TABLA 1. Elementos de evaluación del uso parental de internet relacionado con la salud derivados de la práctica clínica

Comunicación y confianza en la atención médica	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Puede hacer preguntas a su médico/enfermero, sin dificultad? • ¿Puede hacer preguntas a su médico sobre la salud de su hijo, sin dificultad?
Influencia de la información en internet sobre la adherencia a la medicación	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Dejó de tomar su medicación por información leída en internet? • ¿Dejó de dar la medicación a su hijo por información leída en internet?
Proceso de decisión sobre salud basado en el uso de internet	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Utiliza internet para elegir un médico u hospital? • ¿Utiliza el sistema de monitoreo digital gubernamental para la salud? • ¿Con qué frecuencia utiliza internet con fines relacionados con la salud?
Autodiagnóstico y evaluación de la salud de su hijo a través de internet	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Se autodiagnostica utilizando información de internet? • ¿Diagnostica a su hijo utilizando información de internet? • ¿Cómo evalúa su propio estado de salud? • ¿Cómo evalúa el estado de salud de su hijo?
Credibilidad percibida de la información en salud en línea	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Considera confiable la información sobre salud obtenida en sitios de internet o foros de discusión?

TABLA 2. Características de los padres

Variable		n (%)
Género	Femenino	346 (55,9)
	Masculino	273 (44,1)
Estado civil	Casado	571 (92,2)
	Soltero	27 (4,4)
	Divorciado	21 (3,4)
Edad (años)	18-24	37 (6)
	25-44	501 (80,9)
	45-65	81 (13,1)
Nivel de educación	Primario	111 (17,9)
	Secundario	158 (25,5)
	Terciario	147 (23,7)
	Universitario	161 (26)
	Postgrado	42 (6,8)
Estado laboral	Empleado	294 (47,5)
	No empleado	325 (52,5)
Nivel económico	Ingresos superiores a los gastos	122 (19,7)
	Ingresos y gastos en equilibrio	314 (50,7)
	Ingresos menores que los gastos	183 (29,6)
Tipo de familia	Solo	22 (3,6)
	Tiene amigos	6 (1)
	Familia nuclear	491 (79,3)
	Familia ampliada	100 (16,2)
¿Puede hacer preguntas a su médico/enfermero, sin dificultad?	Sí	575 (92,9)
	No	44 (7,1)
¿Puede hacer preguntas a su médico sobre la salud de su hijo, sin dificultad?	Sí	573 (92,6)
	No	46 (7,4)
¿Dejó de tomar su medicación por información leída en internet?	Sí	88 (14,2)
	No	531 (85,8)
¿Dejó de dar la medicación a su hijo por información leída en internet?	Sí	74 (12)
	No	545 (88)
¿Utiliza internet para elegir un médico u hospital?	Sí	371 (59,9)
	No	248 (40,1)
¿Utiliza el sistema gubernamental de monitoreo digital para la salud?	Sí	504 (81,4)
	No	115 (18,6)
¿Con qué frecuencia utiliza internet con fines relacionados con la salud?	Nunca	66 (10,7)
	Raramente	112 (18,1)
	Algunas veces	190 (30,7)
	Con frecuencia	151 (24,4)
	Siempre	100 (16,2)
¿Se autodiagnostica utilizando información de internet?	Sí	571 (92,2)
	No	48 (7,7)
¿Diagnostica a su hijo utilizando información de internet?	Sí	564 (91,1)
	No	55 (8,9)
¿Cómo evalúa su propio estado de salud?	Muy malo	27 (4,4)
	Malo	9 (1,5)
	Regular	175 (28,3)
	Bueno	304 (49,1)
	Muy bueno	104 (16,8)
¿Cómo evalúa el estado de salud de su hijo?	Muy malo	27 (4,4)
	Malo	25 (4,0)
	Regular	172 (27,8)
	Bueno	276 (44,6)
	Muy bueno	119 (19,2)
¿Considera confiable la información sobre salud obtenida en páginas de internet o foros de discusión?	Sí	98 (15,8)
	No	521 (84,2)

TABLA 3. Efecto de los puntajes de CSS y THLS en las conductas parentales sobre interrupción de la medicación

		¿Ha dejado de tomar su mediación por información leída en internet?			¿Ha dejado de dar la medicación a su hijo por información leída en internet?		
		Sí	No	Valor de P	Sí	No	Valor de P
CSS	Muy bajo	2 (9,5)	19 (90,5)	<0,001	2 (9,5)	19 (90,5)	<0,001
	Bajo	30 (11,4)	234 (88,6)	<0,001	23 (8,7)	241 (91,3)	<0,001
	Medio	45 (15,9)	221 (78,1)	0,001	39 (13,8)	227 (80,2)	0,001
	Alto	9 (15)	51 (85)	0,04	10 (16,7)	50 (83,3)	0,04
	Muy alto	2 (25)	6 (75)	0,053	0 (0)	8 (100)	<0,001
THLS	Inadecuado	76 (17,4)	361 (82,6)	<0,001	50 (11,4)	387 (88,6)	<0,001
	Limitado	12 (7,3)	152 (92,7)	<0,001	22 (13,4)	142 (86,6)	<0,001
	Adecuado	0 (0)	18 (100)	0,001	2 (11,1)	16 (88,9)	0,001

CSS: escala de gravedad de la cibercondría -Cybercondría Severity Scale-; THLS: escala turca de alfabetización en salud -Turkish Health Literacy Scale-.

Test de chi-cuadrado. Para datos categóricos: prueba de Pearson chi-cuadrado cuando la proporción de celdas con un valor esperado de menos de 5 fue menor al 20 %, y prueba exacta de Fisher cuando fue mayor al 20 %.

TABLA 4. Efecto de las características parentales sobre los puntajes de CSS y THLS

Variable		Puntaje CSS M ± DE	Valor de P	Puntaje THLS M ± DE	Value de P
Nivel de educación	Primario	70,00 ± 24,51	<0,001^a	20,95 ± 5,69	0,555 ^a
	Secundario	69,44 ± 19,65		21,31 ± 6,14	
	Terciario	69,36 ± 23,55		21,01 ± 7,67	
	Universitario	72,29 ± 21,11		21,70 ± 6,35	
	Postgraduado	87,85 ± 22,00		22,71 ± 7,45	
¿Puede hacer preguntas a su médico/enfermero, sin dificultad?	Sí	70,32 ± 21,43	<0,001^b	21,20 ± 8,88	0,022^b
	No	87,13 ± 29,13		23,56 ± 7,52	
¿Puede hacer preguntas a su médico sobre la salud de su hijo, sin dificultad?	Sí	70,97 ± 22,17	0,034^b	21,16 ± 6,63	0,005^b
	No	78,28 ± 25,07		23,99 ± 5,61	
¿Interrumpió su medicación por información leída en internet?	Sí	76,28 ± 24,14	0,031^b	19,93 ± 6,24	0,028^b
	No	70,72 ± 22,09		21,61 ± 6,64	
¿Interrumpió la medicación de su hijo por información leída en internet?	Sí	77,55 ± 21,57	0,014^b	22,12 ± 6,23	0,299 ^b
	No	70,69 ± 22,47		21,27 ± 6,65	
¿Utiliza internet para elegir un médico u hospital?	Sí	74,47 ± 22,09	<0,001^b	21,51 ± 6,82	0,513 ^b
	No	67,08 ± 22,32		21,16 ± 6,27	
¿Utiliza el sistema gubernamental de monitoreo digital para la salud?	Sí	73,72 ± 22,20	<0,001^b	21,59 ± 6,37	0,080 ^b
	No	61,82 ± 21,06		20,40 ± 7,47	
¿Con qué frecuencia utiliza internet con fines relacionados con la salud?	Nunca	61,28 ± 23,38	<0,001^a	20,86 ± 6,37	0,216 ^a
	Raramente	64,38 ± 19,52		20,40 ± 8,05	
	Algunas veces	72,68 ± 24,19		22,05 ± 6,23	
	Con frecuencia	74,79 ± 20,24		21,75 ± 6,24	
	Siempre	79,07 ± 20,53		20,93 ± 6,10	
¿Se autodiagnostica utilizando información de internet?	Sí	82,39 ± 25,08	<0,001^b	22,40 ± 6,70	0,259 ^b
	No	70,60 ± 22,01		21,28 ± 6,59	
¿Diagnostica a su hijos utilizando información de internet?	Sí	81,20 ± 23,69	0,001^b	23,23 ± 6,18	0,028^b
	No	70,57 ± 22,13		21,19 ± 6,62	
¿Considera confiable la información sobre salud obtenida en páginas de internet o foros de discusión?	Sí	78,04 ± 23,21	0,002^b	22,15 ± 6,65	0,203 ^b
	No	70,28 ± 22,12		21,22 ± 6,59	

^a Test de Anova de una cola; ^b prueba de t para muestras independientes; p: nivel de significancia.

TABLA 5. Relación entre las características parentales y los puntajes de CSS y THLS

	Edad del niño		Tiempo de uso de las redes sociales (horas/día)		Tiempo de uso de internet (horas/día)		Número de hospitalizaciones de los padres		Número de hospitalizaciones de los hijos		Puntaje THLS	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Puntaje CSS	-0,005	0,907	0,136	0,001	0,139	0,001	-0,029	0,470	0,049	0,224	0,287	<0,001
Puntaje THLS	0,075	0,062	-0,017	0,678	0,146	<0,001	-0,029	0,476	-0,085	0,034	-	-

r= coeficiente de correlación de Pearson; p= nivel de significancia.

los detalles de los efectos de los puntajes de las escalas CSS y THLS sobre las conductas parentales de interrupción de la medicación.

Se observó que los puntajes de CSS aumentaron a medida que aumentó la frecuencia de uso de internet y que los padres que pensaron que la información en internet era confiable, tenían puntajes de CSS significativamente más altos. Se determinó que los padres que no podían comunicarse en forma confortable con sus médicos sobre sí mismos o sus hijos, tenían puntajes de CSS significativamente más altos; el 92,2 % de los participantes declararon que ellos se autodiagnosticaban por internet y el 91,1 %, que lo hacían con sus hijos. Los datos sobre la relación entre las características parentales y los puntajes de CSS y THLS se detallan en la *Tabla 4*.

Se examinó la correlación entre los puntajes de CSS y THLS y algunas variables. Se encontró una relación estadísticamente positiva entre el tiempo de uso diario de las redes sociales y de internet y los puntajes de cibercondría. Hubo correlación positiva entre los puntajes de CSS y THLS; los detalles se presentan en la *Tabla 5*.

DISCUSIÓN

De acuerdo con el informe de estadísticas globales Digital 2024 (Digital 2024 Global Statshot Report), el 67,5 % de la población mundial (5520 millones de personas) son usuarios de internet con un promedio diario de 6 horas y 36 minutos. En Turquía, estas cifras aumentan al 86,5 %, y a 6 horas y 51 minutos respectivamente. En forma global, el 35,3 % de los usuarios de internet de 16 a 64 años de edad, buscan información sobre salud.¹⁵ La alfabetización digital en salud (un compuesto de computadora, redes sociales y alfabetización en información) es crítica para navegar en forma efectiva en las plataformas electrónicas de salud.¹⁶ Los padres con baja alfabetización digital en salud pueden tener

dificultades para evaluar la fiabilidad y relevancia de los contenidos sobre salud en internet, y corren el riesgo de depender de fuentes equivocadas.¹⁷ La proliferación de información sobre salud en internet, aunque prometedor, puede contribuir a la información errónea y a fenómenos como la cibercondría, resaltando la necesidad de fortalecer las competencias digitales en salud.¹⁸

Los estudios muestran de manera consistente una asociación importante entre la alfabetización en salud y la cibercondría. Los padres con menor alfabetización buscan con frecuencia información relacionada con la salud de sus hijos con gran ansiedad, lo que aumenta la susceptibilidad hacia la desinformación y la cibercondría.^{10,19-21} Nuestro estudio evaluó el impacto de los niveles de cibercondría y alfabetización en salud de los padres, sobre sus decisiones. Los hallazgos revelaron que el 14,2 % de los padres interrumpió su propia medicación y el 12 % la de sus hijos, basados en información de internet. Estas conductas fueron más prevalentes entre aquellos con mayor puntaje de cibercondría, mientras que ninguno de los padres con una alfabetización en salud adecuada refirió la interrupción de medicaciones prescritas. Los resultados indican que una inadecuada alfabetización en salud, combinada con elevada cibercondría, aumenta los riesgos de tomar decisiones inapropiadas en salud.

En nuestro estudio, a diferencia de otras publicaciones, encontramos una correlación positiva entre los puntajes de CSS y THLS. Este resultado fue sorprendente porque se esperaba que los puntajes de cibercondría disminuyeran a medida que la alfabetización en salud aumentara. Sin embargo, este hallazgo refleja la naturaleza compleja de la relación entre la alfabetización en salud y la cibercondría. Un estudio reciente demostró que los individuos con mayor alfabetización en salud por internet,

pueden involucrarse en búsquedas sobre salud con mayor frecuencia, lo que puede en realidad aumentar su ansiedad y cibercondría, especialmente cuando su capacidad para evaluar la información está críticamente limitada.²² En nuestro caso, el 97 % de los padres tenían una alfabetización en salud inadecuada o limitada. Por eso, incluso participantes con puntajes relativamente altos, pueden carecer de suficientes destrezas para evaluar en forma crítica o filtrar la información sobre salud en internet. Esto puede llevar a una sobrecarga de información, confusión y mayor ansiedad. Se han comunicado resultados similares en estudios previos que incluyeron docentes y estudiantes universitarios.^{23,24}

Además, la investigación sugiere que la ansiedad sobre la salud juega un rol mediador importante en esta relación. Los padres con elevada ansiedad sobre la salud pueden ser más proclives a malinterpretar o buscar en forma obsesiva información sobre salud en internet al margen de sus niveles de alfabetización en salud.^{25,26} Estos hallazgos apuntan hacia un efecto umbral en que solo niveles altos de alfabetización en salud, tanto digital como crítica, pueden proveer una protección real contra la cibercondría. Por lo tanto, las intervenciones no deben tener como objetivo solamente mejorar la alfabetización en salud sino también ayudar a los individuos a construir habilidades de regulación emocional y aprender cómo identificar a las fuentes confiables sobre salud en internet.²⁷

Uno de los hallazgos más importantes de este estudio fue que solo 18 (2,9 %) de 619 participantes tenían una alfabetización en salud adecuada mientras que ninguno de los participantes tenía una alfabetización excelente. La mayoría de los participantes (97,08 %) tenían niveles limitados o bajos de alfabetización en salud.

En la atención médica pediátrica, la combinación de alfabetización en salud limitada y altos niveles de cibercondría en los padres, representa un desafío importante, que podría llevar a malas decisiones sobre la salud de sus hijos. Los padres susceptibles a la cibercondría pueden malinterpretar la información en línea, autodiagnosticar a sus hijos con enfermedades infundadas, y procurar intervenciones médicas innecesarias, con la consiguiente tensión sobre los recursos del sistema de salud y la posibilidad de someter a sus hijos a riesgos injustificados.⁹

Los padres con poca alfabetización en salud son más proclives a malinterpretar la información

en línea, que los puede llevar a decisiones médicas equivocadas en los exámenes.^{20,21} La alfabetización en salud mostró tener una influencia importante en la utilización y resultados de la atención médica pediátrica. Es de destacar que el 14 % de los padres informaron conductas que pueden alterar el diagnóstico y el tratamiento. Investigaciones previas también relacionan una mayor alfabetización en salud de los padres con mejor manejo de las enfermedades crónicas, aumento del acceso a la atención médica y menos dudas con la vacunación, tema cada vez más asociado con la cibercondría.^{7,28,29}

Otra investigación indica que los individuos con mayor nivel de alfabetización digital están mejor equipados para enfrentar los errores de información en línea y son menos susceptibles a la ansiedad por la salud.³⁰ Ambos escenarios ponen en riesgo tanto la salud de los padres como la de los niños. Nuestro estudio aumentó la comprensión de la relación entre alfabetización en salud y cibercondría, y demostró que los niveles de alfabetización en salud de los padres impactan en forma importante en los resultados en salud de ellos y de sus hijos.

El estudio mostró que los padres usan internet en forma intensiva para buscar información en salud, diagnosticarse ellos (92,2 %) y a sus hijos (91,1 %) a través de internet. En forma similar, con otros estudios publicados^{6,9,28,29} encontramos que los padres con mayores niveles de educación tienen puntajes más elevados en CSS. Un estudio de Eastin y Guinsler, indicó que buscar información sobre salud aumenta, en lugar de disminuir, las preocupaciones de los individuos sobre salud.³¹ Resaltamos la necesidad de futuros estudios para mejorar la alfabetización en salud de los padres y concientizar sobre los peligros de buscar información médica en línea.

Los padres con puntajes elevados de cibercondría son más propensos a involucrarse en búsquedas repetitivas sobre salud en línea, lo que contribuye a un ciclo de ansiedad. La cibercondría se ha relacionado en forma consistente con condiciones psicológicas como la ansiedad, el trastorno obsesivo compulsivo y la hipocondriasis. Notablemente, la ansiedad relacionada con la pandemia amplificó estas tendencias.^{9,10,29,31} Este estudio también encontró puntajes más altos de cibercondría entre los padres que confían en internet cuando eligen médicos u hospitales. Estos resultados refuerzan la influencia importante de los medios digitales sobre las decisiones parentales en salud y resalta

la necesidad de intervenciones dirigidas a la alfabetización en salud y mejor precisión en la información sobre salud en línea.

Nuestro estudio reveló que los individuos con dificultades para discutir sus preocupaciones en salud con los médicos, exhiben niveles significativamente más altos de puntajes CSS que aquellos más comunicativos. La escasa confianza o diálogo con los profesionales de la salud puede llevar a los padres a buscar información en línea.³² Los pediatras son cruciales para mitigar la cibercondría mejorando la alfabetización digital en salud a través de la atención continua y la educación pública. Si corrigen la información errónea y ofrecen asesoramiento basado en la evidencia, promueven las decisiones informadas.⁹ Dirigir a las familias a fuentes confiables en línea, también ayuda a evitar la desinformación. Además, estrategias nacionales y modelos de atención médica a domicilio con enfoque en los determinantes sociales como la pobreza, pueden mejorar en forma global los resultados sobre la salud del niño y su familia.¹⁸

Se ha mostrado que los individuos no tienen niveles suficientes de alfabetización en salud, incluso en países desarrollados.^{6,7} Estos resultados indican que se deberían realizar estudios educativos integrales sobre alfabetización en salud, en Turquía y otros países, incluso en los desarrollados. Además, los profesionales pediátricos de la salud pueden aprovechar su experiencia para educar a los padres sobre los posibles peligros del autodiagnóstico y la importancia de buscar asesoramiento médico profesional para los problemas de salud de sus hijos.⁹ Al fomentar una relación de confianza con las familias y establecer líneas abiertas de comunicación, los pediatras y enfermeros pediátricos pueden alentar a los padres para buscar orientación y apoyo en lugar de recurrir al autodiagnóstico en línea. Como es conocido por todos, la asociación con los padres es esencial para mejorar la salud de niños y adolescentes.³³

Este estudio enfoca una brecha crítica en la investigación sobre cibercondría al examinar cómo la cibercondría parental puede contribuir a conductas de riesgo en salud que impactan sobre la salud de los niños. Una limitación importante de este estudio se refiere a los elementos de evaluación del comportamiento relacionados con las acciones de los padres, como interrumpir la medicación o diagnosticar a sus hijos a través de internet. Estos ítems se desarrollaron según

la experiencia clínica y observaciones de la vida real durante la práctica pediátrica ambulatoria. Aunque el inventario parental de investigación en internet sobre salud infantil (*The Children's Health Internet Research, Parental Inventory, CHIRPI*) está validado, no tiene una versión en idioma turco y no cumple en forma total con el contexto de las preguntas formuladas.

Aunque los ítems utilizados en este estudio fueron cuidadosamente formulados en consultas con autores pediátricos expertos en salud, la falta de una validación formal hace que los hallazgos relacionados con estas conductas deban ser interpretados con precaución. Si se desarrollan en futuros estudios instrumentos estandarizados para evaluar el proceso de decisión parental en contextos de salud digital, mejorará la confiabilidad de las mediciones y permitirá mejores comparaciones en el estudio. Los hallazgos resaltan la necesidad de una comunicación efectiva entre el médico y los padres para mitigar la cibercondría y la importancia de realizar esfuerzos dirigidos en educación para combatir la desinformación en salud pediátrica. Sin embargo, el diseño transversal, basado en datos autorreportados y la falta de una validación formal en los ítems conductuales, requieren una interpretación cautelosa de los resultados.

CONCLUSIONES

Este estudio aporta nuevos datos sobre niveles de cibercondría y alfabetización en salud en el campo pediátrico y nos ayuda a comprender mejor los efectos de estas dos variables sobre las decisiones parentales en salud. De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, una alfabetización inadecuada en salud y niveles altos de cibercondría, aumentan el riesgo de tomar decisiones equivocadas en salud. Nos deberíamos focalizar en reducir la cibercondría, aumentar la alfabetización parental en salud digital y favorecer el acceso a fuentes precisas de información. ■

Agradecimientos

Agradecemos sinceramente a todos los padres y los niños que participaron en nuestro estudio.

REFERENCIAS

1. Zheng H, Sin SCJ, Kim HK, Theng YL. Cyberchondria: a systematic review. *Internet Res.* 2020;31(2):677-98.
2. Mathes BM, Norr AM, Allan NP, Albanese BJ, Schmidt NB. Cyberchondria: Overlap with health anxiety and unique

- relations with impairment, quality of life, and service utilization. *Psychiatry Res.* 2018;261:204-11.
3. McMullan RD, Berle D, Arnáez S, Starcevic V. The relationships between health anxiety, online health information seeking, and cyberchondria: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2019;245:270-8.
 4. Weiss BD. Health literacy: a manual for clinicians. Chicago: American Medical Association; 2003.
 5. World Health Organization. Health literacy development for the prevention and control of noncommunicable diseases: Volume 4. Case studies from WHO National Health Literacy Demonstration Projects. Geneva: World Health Organization; 2022.
 6. DeWalt DA, Hink A. Health literacy and child health outcomes: a systematic review of the literature. *Pediatrics.* 2009;124 Suppl 3:S265-74.
 7. Harrington KF, Zhang B, Magruder T, Bailey WC, Gerald LB. The Impact of Parent's Health Literacy on Pediatric Asthma Outcomes. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2015;28(1):20-6.
 8. Turner T, Cull WL, Bayldon B, Klass P, Frintner MP, Abrams MA, et al. Pediatricians and health literacy: descriptive results from a national survey. *Pediatrics.* 2009;124 Suppl 3:S299-305.
 9. Ustuner Top F, Çevik C, Güneş NB. The relation between digital literacy, cyberchondria, and parents' attitudes to childhood vaccines. *J Pediatr Nurs.* 2023;70:12-9.
 10. Hand F, McDowell DT, Glynn RW, Rowley H, Mortell A. Patterns of internet use by parents of children attending a pediatric surgical service. *Pediatr Surg Int.* 2013;29(12):729-33.
 11. Sørensen K, Pelikan JM, Röthlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G, et al. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *Eur J Public Health.* 2015;25(6):1053-8.
 12. Republic of Turkey Ministry of Health. Reliability and Validity Study of Türkiye Health Literacy Scales; 2016. [Consulta: 30 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://ekutuphane.saglik.gov.tr/Yayin/530>
 13. McElroy E, Shevlin M. The development and initial validation of the cyberchondria severity scale (CSS). *J Anxiety Disord.* 2014;28(2):259-65.
 14. Uzun SU, Zencir M. Reliability and validity study of the Turkish version of cyberchondria severity scale. *Curr Psychol.* 2021;40:65-71.
 15. We Are Social, Meltwater. Digital 2024 October Global Statshot Report: Global population, internet, social media, mobile, e-commerce, and digital marketing indicators; 2024. [Consulta: 30 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.guvenliweb.org.tr/dosya/95AwI.pdf>
 16. Smith B, Magnani JW. New technologies, new disparities: The intersection of electronic health and digital health literacy. *Int J Cardiol.* 2019;292:280-2.
 17. Powell J, Deetjen U. Characterizing the digital health citizen: mixed-methods study deriving a new typology. *J Med Internet Res.* 2019;21(3):e11279.
 18. Özer Ö, Özmen S, Özkan O. Investigation of the effect of cyberchondria behavior on e-health literacy in healthcare workers. *Hosp Top.* 2023;101(2):94-102.
 19. Barke A, Doering BK. Development of an Instrument to Assess Parents' Excessive Web-Based Searches for Information Pertaining to Their Children's Health: The "Children's Health Internet Research, Parental Inventory" (CHIRPI). *J Med Internet Res.* 2020;22(4):e16148.
 20. Alp S, Oral Kara N. Ebeveyn sağlık okuryazarlığı ile pediatri hizmetleri kullanımını incelemeye yönelik bir araştırma. *Selçuk Üniv Sos Bilim Enstitüsü Derg.* 2023;50:1-19.
 21. Muslu GK, Kolutek R. Sağlık okuryazarlığı: Önemi ve ebeveynlerde farkındalık düzeyi. *Pediatric Dergisi.* 2018;10(2):485-589.
 22. Kalantari A, Valizadeh-Haghi S, Starcevic V, Shahbodaghi A, Rahmatizadeh S, Zayeri F, et al. The relationship between e-Health literacy and cyberchondria in Iranian students of health sciences. *Front Psychiatry.* 2025;15:1421391.
 23. Demir Y, Dağ E, Ozpinar S. E-Health Literacy and Cyberchondria Severity Relationship: An Analysis Focusing on Teachers. *Interciencia.* 2023;48(10):2-16.
 24. Çol B, Basaran A, Kose B. The Relationship Between E-Health Literacy, Health Anxiety, Cyberchondria, and Death Anxiety in University Students. *J Multidiscip Healthc.* 2025;18:1581-95.
 25. Fang S, Mushtaque I. The Moderating Role of Health Literacy in the Relationship Between Health Anxiety and Cyberchondria. *Psychol Res Behav Manag.* 2024;17:51-62.
 26. Sansakorn P, Mushtaque I, Awais-E-Yazdan M, Bin Dost M. The Relationship between Cyberchondria and Health Anxiety and the Moderating Role of Health Literacy among the Pakistani public. *Int J Environ Res Public Health.* 2024;21(9):1168.
 27. Starcevic V. Keeping Dr. Google Under Control: How to Prevent and Manage Cyberchondria. *World Psychiatry.* 2023;22(2):233-34.
 28. Belli M. The effect of coronavirus fear on cyberchondria level in students studying in the field of health. *Turk J Health Sci Life.* 2022;5(2):142-51.
 29. Topkara Sucu S, Kolomuç Gayretli T, Küçükayıkçı AS, Kurt D, Ergörün SK, Eryılmaz T, et al. Cyberchondria Levels in Adolescent Patients With Polycystic Ovary Syndrome in the Digital Age. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2024;37(6):569-73.
 30. White RW, Horvitz E. Cyberchondria: Studies of the escalation of medical concerns in web search. *ACM T Inform Syst.* 2009;27(4):23.
 31. Eastin MS, Guinsler NM. Worried and wired: effects of health anxiety on information seeking and health care utilization behaviors. *Cyberpsychol Behav.* 2006;9(4):494-8.
 32. Tan SS, Goonawardene N. Internet Health Information Seeking and the Patient-Physician Relationship: A Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2017;19(1):e9.
 33. Christian BJ. Pediatric nursing research: creating partnerships with parents to improve the health of children and adolescents. *J Pediatr Nurs.* 2011;26(1):95-6.

Parental health information seeking online: How cyberchondria and health literacy shape pediatric health decisions

Zeynep G. Ergün Özdel¹ , Güven Özkaya² , Şenay Türe³ 

ABSTRACT

Background: This study aims to determine parents' cyberchondria and health literacy levels and examine how these levels affect parents' behaviors regarding their own and their children's health.

Method: This descriptive cross-sectional study was conducted between January 1, 2023, and June 30, 2023. Survey forms were used, and the surveys were filled out face to face.

Results: 619 parents participated in the study. The parents' Cyberchondria Severity Scale (CSS) score was 71.51 ± 22.46 (medium-high), and the Turkish Health Literacy Scale (THLS-32) score was 21.37 ± 6.60 (insufficient); 92.2% of the parents stated that they diagnosed themselves and 91.1% of their children via the Internet, 14.2% of parents and 12% of their children stopped taking their medication due to information they read on the Internet.

Conclusion: Parental internet use for health purposes is very high. Inadequate health literacy and high levels of cyberchondria increase the risk of making wrong health decisions. Health professionals should prioritize efforts to increase parents' health literacy and reduce the severity of cyberchondria.

Keywords: *behaviour; health literacy; media exposure; internet; child.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10771.eng>

To cite: Ergün Özdel ZG, Özkaya G, Türe S. Parental health information seeking online: How cyberchondria and health literacy shape pediatric health decisions. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510771.

¹ Division of Social Pediatrics, Department of Pediatrics, Bursa Uludag University, Bursa, Türkiye; ² Department of Statistics, Bursa Uludag University, Bursa, Türkiye; ³ Division of Social Pediatrics, Department of Pediatrics, Akdeniz University School of Medicine, Antalya, Türkiye.

Correspondence to Şenay Türe: senayture@akdeniz.edu.tr

Funding: None

Conflict of interest: None

Received: 5-29-2025

Accepted: 8-26-2025



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

INTRODUCTION

Cyberchondria refers to the compulsive online search for health information, often exacerbated by technological integration into daily life. This behavior is linked to heightened anxiety and can result in misdiagnoses, inappropriate treatments, or delayed medical care due to misleading online content. It reflects an underlying psychological tendency that amplifies health-related anxiety.¹

Cyberchondria is increasingly visible in the digital age, where information overload and misinformation are widespread. It is directly linked to elevated anxiety, potentially leading to unnecessary interventions or avoidance of needed care.² As this phenomenon grows, health literacy emerges as a key factor in moderating its psychological and quality-of-life impacts.^{2,3}

Health literacy is defined as individuals having the knowledge and skills needed to understand, interpret and use health information appropriately. This concept supports individuals' ability to manage their own health and make informed decisions.⁴ According to the World Health Organization, inadequate health literacy is a significant problem that negatively affects individuals' access to health services, their level of utilization of these services and overall health outcomes.⁵

Current studies on health literacy levels worldwide indicate that even in developed countries, people struggle to access adequate information, revealing significant inequalities in this access.^{6,7} To improve health literacy, it is essential to implement awareness campaigns and educational programs and provide more accessible health services.⁸

In pediatrics, parental cyberchondria and health literacy levels play a critical role in shaping children's health behaviors. Parents' ability to access and interpret health information directly affects medical decisions. Cyberchondria may cause misdiagnosis or delay in care, while low health literacy hampers comprehension of medical guidance.^{9,10} This study investigates the interplay between these factors within the pediatric setting.

This study aims to determine the cyberchondria and health literacy levels of parents who apply to the pediatric outpatient clinic and to examine how these levels affect parents' behaviors regarding their own health and that of their children. We think the findings will significantly contribute to future studies to improve parents' health-related internet usage behaviors and reduce risky health behaviors.

MATERIAL AND METHODS

This descriptive cross-sectional study was conducted between January and June 2023 with ethical approval from the Bursa Uludağ University Clinical Studies Ethics Committee (Decision No: 2011-KAEK-26/404). The study included parents of children attending the general pediatrics outpatient clinic, who consented and completed all survey questions. Participants were informed about the study's purpose, methods, and confidentiality principles, and written informed consent was obtained before their participation.

Survey content

The questionnaire consisted of four sections. The first addressed demographic data, while the second included items based on clinical observations of parental behaviors, healthcare communication challenges, and internet and social media use (*Table 1*). Notably, no validated parent-report tools currently assess internet-related risks in health decision-making for parents and children. The third section used the Turkish Health Literacy Scale (THLS-32), and the fourth employed the Cyberchondria Severity Scale (CSS-33).

The Turkish Health Literacy Scale (THLS-32) is adapted from the European Health Literacy Scale, developed by the HLS-EU Consortium in 2012.¹¹ Its Turkish version was validated by the Ministry of Health of Türkiye.¹²

The THLS-32 is a 32-item, 5-point Likert scale with excellent reliability (Cronbach's $\alpha = 0.927$). Scores range from 0 (lowest health literacy) to 50 (highest), categorized as inadequate (0–25), limited (26–33), adequate (34–42), and perfect (43–50) health literacy.

The Cyberchondria Severity Scale (CSS-33), developed by McElroy et al. and validated in Turkish by Uzun et al., comprises 33 items rated on a 5-point Likert scale (Cronbach's $\alpha = 0.89$).^{13,14} Higher scores reflect greater cyberchondria severity, categorized as very low (0–33), low (34–66), medium (67–99), high (100–132), and very high (133–165).

Sample size

The sample size was calculated using Epi Info 7.2, with a 95% confidence level and a 4% margin of error, resulting in a minimum of 583 participants. To enhance statistical power and representativeness, 619 individuals were ultimately included in the study.

Statistical analysis

Data were analyzed using IBM SPSS Statistics 29. Normality was assessed with the Shapiro-Wilk test. For normally distributed data, the t-test was applied; otherwise, the Mann-Whitney U test was used. Categorical variables were evaluated with Pearson's Chi-square test, and correlations were examined using Pearson's and Spearman's coefficients. Statistical significance was set at $\alpha = 0.05$.

RESULTS

The study included 619 parents who applied to the Bursa Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, general pediatrics outpatient clinic between January 1, 2023 and June 30, 2023, met the study criteria, and agreed to the study; 55.9% of the participants were female, and the average age of the participants' children was 6.49 ± 5.18 years. The parents' average daily social media use time was 2.11 ± 1.56 hours, and the average daily internet use time was 2.07 ± 1.92 hours. While the average number of visits to a health institution for the parents was 2.43 ± 1.17 times per year, the average annual frequency of visits to a health institution for their children was 3.41 ± 1.01 times. The sociodemographic characteristics of the parents and their responses to social media usage characteristics are detailed in *Table 2*.

The mean CSS score of the parents was 71.51 ± 22.46 (min-max; 33-143). When the CSS scores of the participants were examined, it was determined that 21 (3.39%) had very low scores, 264 (42.64%) had low scores, 266 (42.97%) had medium scores, 60 (9.69%) had high scores, and

8 (1.29%) had very high CSS scores.

The mean THLS score was 21.37 ± 6.60 (min-max; 0-39.39). When the THLS scores were examined, it was determined that 437 (70.59%) had inadequate health literacy, 164 (26.49%) had problematic/limited health literacy, and 18 (2.9%) had adequate health literacy. No participant (0%) had perfect health literacy.

While 14.2% (n: 88) of the parents stopped using their medication because of the information they read on the internet, 12% (n: 74) of them stopped using their child's medication because of the information they read on the internet. *Table 3* presents details of the effects of CSS and THLS scores on parents' medication discontinuation behavior.

It was observed that CSS scores increased as the frequency of internet use increased and that parents who thought the information on the Internet was reliable had significantly higher CSS scores. It was determined that parents who could not communicate comfortably with their doctor about themselves and their children had statistically significantly higher CSS scores; 92.2% of the participants stated that they diagnosed themselves and 91.1% of their children via the Internet. Data on the relationship between parental characteristics and CSS and THLS scores are presented in detail in *Table 4*.

The correlation between CSS and THLS scores and several variables was examined. A statistically significant positive relationship existed between parents' daily social media and internet usage time and cyberchondria scores. A statistically significant positive relationship was found between CSS and THLS scores; details of the data are presented in *Table 5*.

TABLE 1. Assessment Items for parental health-related internet use derived from clinical practice

Healthcare communication and trust	<ul style="list-style-type: none"> • Can you comfortably ask questions to your doctor/nurse? • Can you comfortably ask your doctor questions about your child?
Medication adherence influenced by online information	<ul style="list-style-type: none"> • Have you stopped taking your medication because of information you read on the internet? • Have you stopped your child's medication because of information you read on the internet?
Healthcare decision-making based on internet use	<ul style="list-style-type: none"> • Do you use the internet to choose a doctor/hospital? • Do you use the government's digital health monitoring system? • How often do you use the internet for health-related purposes?
Self-diagnosis and child health evaluation via internet	<ul style="list-style-type: none"> • Do you diagnose yourself using information from the internet? • Do you diagnose your child using internet information? • How do you evaluate your own health status? • How do you evaluate your child's health status?
Perceived credibility of online health information	<ul style="list-style-type: none"> • Do you find health information obtained from websites or discussion forums trustworthy?

TABLE 2. Characteristics of parents

Features		n (%)
Gender	Female	346 (55.9)
	Male	273 (44.1)
Marital status	Married	571 (92.2)
	Single	27 (4.4)
	Divorced	21 (3.4)
Age (years)	18-24	37 (6)
	25-44	501 (80.9)
	45-65	81 (13.1)
Education level	Primary education	111 (17.9)
	Secondary Education	158 (25.5)
	High school	147 (23.7)
	University	161 (26)
	Postgraduate	42 (6.8)
Working status	Working	294 (47.5)
	Not working	325 (52.5)
Economic level	Income exceeds expenses	122 (19.7)
	Income and expense are in balance	314 (50.7)
	Income is less than expenses	183 (29.6)
Family type	Alone	22 (3.6)
	With friends	6 (1)
	Nuclear family	491 (79.3)
	Extended family	100 (16.2)
Can you comfortably ask questions to your doctor/nurse?	Yes	575 (92.9)
	No	44 (7.1)
Can you comfortably ask your doctor questions about your child?	Yes	573 (92.6)
	No	46 (7.4)
Have you stopped taking your medication because of information you read on the internet?	Yes	88 (14.2)
	No	531 (85.8)
Have you stopped your child's medication because of information you read on the internet?	Yes	74 (12)
	No	545 (88)
Do you use the internet to choose a doctor/hospital?	Yes	371 (59.9)
	No	248 (40.1)
Do you use the government's digital health monitoring system?	Yes	504 (81.4)
	No	115 (18.6)
How often do you use the internet for health-related purposes?	Never	66 (10.7)
	Rarely	112 (18.1)
	Sometimes	190 (30.7)
	Often	151 (24.4)
	Always	100 (16.2)
Do you diagnose yourself using information from the internet?	Yes	571 (92.2)
	No	48 (7.7)
Do you diagnose your child using internet information?	Yes	564 (91.1)
	No	55 (8.9)
How do you evaluate your own health status?	Too bad	27 (4.4)
	Bad	9 (1.5)
	Middle	175 (28.3)
	Good	304 (49.1)
	Very good	104 (16.8)
How do you evaluate your child's health status?	Too bad	27 (4.4)
	Bad	25 (4.0)
	Middle	172 (27.8)
	Good	276 (44.6)
	Very good	119 (19.2)
Do you find health information obtained from websites or discussion forums trustworthy?	Yes	98 (15.8)
	No	521 (84.2)

TABLE 3. Effect of CSS and THLS scores on parents' medication withdrawal behavior

		Have you stopped taking your medication because of information you read on the internet?			Have you stopped your child's medication because of information you read on the internet?		
		Yes	No	P value	Yes	No	P value
CSS	Very low	2 (9.5)	19 (90.5)	<0.001	2 (9.5)	19 (90.5)	<0.001
	Low	30 (11.4)	234 (88.6)	<0.001	23 (8.7)	241 (91.3)	<0.001
	Middle	45 (15.9)	221 (78.1)	0.001	39 (13.8)	227 (80.2)	0.001
	High	9 (15)	51 (85)	0.04	10 (16.7)	50 (83.3)	0.04
	Very high	2 (25)	6 (75)	0.053	0 (0)	8 (100)	<0.001
THLS	Inadequate	76 (17.4)	361 (82.6)	<0.001	50 (11.4)	387 (88.6)	<0.001
	limited	12 (7.3)	152 (92.7)	<0.001	22 (13.4)	142 (86.6)	<0.001
	Adequate	0 (0)	18 (100)	0.001	2 (11.1)	16 (88.9)	0.001

Chi-square test. For relation between categorical data, Pearson Chi-Square was used when the proportion of cells with an expected value of less than 5 was less than 20%, and Fisher's Exact Test was used when it was greater than 20%.

TABLE 4. Effect of parental characteristics on CSS and THLS Scores

Features		CSS score M ± SD	p value	THLS score M ± SD	p value
Education level	Primary education	70.00 ± 24.51	<0.001 ^a	20.95 ± 5.69	0.555 ^a
	Secondary Education	69.44 ± 19.65		21.31 ± 6.14	
	High school	69.36 ± 23.55		21.01 ± 7.67	
	University	72.29 ± 21.11		21.70 ± 6.35	
	Postgraduate	87.85 ± 22.00		22.71 ± 7.45	
Can you comfortably ask questions to your doctor/nurse?	Yes	70.32 ± 21.43	<0.001 ^b	21.20 ± 8.88	0.022 ^b
	No	87.13 ± 29.13		23.56 ± 7.52	
Can you comfortably ask your doctor questions about your child?	Yes	70.97 ± 22.17	0.034 ^b	21.16 ± 6.63	0.005 ^b
	No	78.28 ± 25.07		23.99 ± 5.61	
Have you stopped taking your medication because of information you read on the internet?	Yes	76.28 ± 24.14	0.031 ^b	19.93 ± 6.24	0.028 ^b
	No	70.72 ± 22.09		21.61 ± 6.64	
Have you stopped your child's medication because of information you read on the internet?	Yes	77.55 ± 21.57	0.014 ^b	22.12 ± 6.23	0.299 ^b
	No	70.69 ± 22.47		21.27 ± 6.65	
Do you use the internet to choose a doctor/hospital?	Yes	74.47 ± 22.09	<0.001 ^b	21.51 ± 6.82	0.513 ^b
	No	67.08 ± 22.32		21.16 ± 6.27	
Do you use the government's digital health monitoring system?	Yes	73.72 ± 22.20	<0.001 ^b	21.59 ± 6.37	0.080 ^b
	No	61.82 ± 21.06		20.40 ± 7.47	
How often do you use the internet for health-related purposes?	Never	61.28 ± 23.38	<0.001 ^a	20.86 ± 6.37	0.216 ^a
	Rarely	64.38 ± 19.52		20.40 ± 8.05	
	Sometimes	72.68 ± 24.19		22.05 ± 6.23	
	Often	74.79 ± 20.24		21.75 ± 6.24	
	Always	79.07 ± 20.53		20.93 ± 6.10	
Do you diagnose yourself using information from the internet?	Yes	82.39 ± 25.08	<0.001 ^b	22.40 ± 6.70	0.259 ^b
	No	70.60 ± 22.01		21.28 ± 6.59	
Do you diagnose your child using internet information?	Yes	81.20 ± 23.69	0.001 ^b	23.23 ± 6.18	0.028 ^b
	No	70.57 ± 22.13		21.19 ± 6.62	
Do you find health information obtained from websites or discussion forums trustworthy?	Yes	78.04 ± 23.21	0.002 ^b	22.15 ± 6.65	0.203 ^b
	No	70.28 ± 22.12		21.22 ± 6.59	

^a One way Anova test

^b Independent samples t test

p: Significance level

TABLE 5. Relationships between parental characteristics, CSS and THLS scores

	Age of the child		Social media usage time (hours/day)		Internet usage time (hours/day)		Number of hospital admissions for oneself		Number of hospital admissions for their child		THLS score	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
CSS score	-0.005	0.907	0.136	0.001	0.139	0.001	-0.029	0.470	0.049	0.224	0.287	<0.001
THLS score	0.075	0.062	-0.017	0.678	0.146	<0.001	-0.029	0.476	-0.085	0.034	-	-

r: Pearson correlation coefficient, p: level of significance.

DISCUSSION

According to the Digital 2024 Global Statshot Report, 67.5% of the global population (5.52 billion people) are internet users, with an average daily usage of 6 hours and 36 minutes. In Turkey, these figures rise to 86.5% and 6 hours 51 minutes, respectively. Globally, 35.3% of internet users aged 16–64 seek health information online.¹⁵ Digital health literacy (a composite of computer, media, and information literacy) is critical for effectively navigating e-health platforms.¹⁶ Parents with low digital health literacy may struggle to assess the reliability and relevance of online health content, risking reliance on inaccurate sources.¹⁷ The proliferation of online health information, while promising, can contribute to misinformation and phenomena such as cyberchondria, underscoring the need for robust digital health competencies.¹⁸

Studies consistently demonstrate a significant association between health literacy and cyberchondria. Parents with lower health literacy often seek child-related health information with heightened anxiety, increasing susceptibility to misinformation and cyberchondria.^{10,19-21} Our study evaluated the impact of parents' cyberchondria and health literacy levels on their health-related decisions. Findings revealed that 14.2% of parents discontinued their own medication and 12% stopped their child's medication based on online information. These behaviors were more prevalent among those with high cyberchondria scores, whereas none of the parents with adequate health literacy reported discontinuing prescribed medications. The results indicate that inadequate health literacy, combined with elevated cyberchondria, heightens the risk of inappropriate health decisions.

In our study, contrary to the literature, we found a positive correlation between CSS and THLS scores. This result was surprising

because we expected cyberchondria scores to decrease as health literacy increased. However, this finding reflects the complex nature of the relationship between health literacy and cyberchondria. Recent study has shown that individuals with higher e-health literacy may engage in more frequent health-related online searches, which may actually increase anxiety and cyberchondria, especially when their ability to evaluate information critically is limited.²² In our sample, 97% of parents had inadequate or limited health literacy. Therefore, even participants with relatively higher scores may lack sufficient skills to critically assess or filter online health information. This may lead to information overload, confusion, and increased anxiety. Similar outcomes have been reported in prior studies involving teachers and university students.^{23,24}

Moreover, research suggests that health anxiety plays an important mediating role in this relationship. Parents with high health anxiety may be more prone to misinterpreting or obsessively seeking online health information, regardless of their literacy levels.^{25,26} These findings point to a threshold effect that only high levels of both digital and critical health literacy may provide real protection against cyberchondria. Therefore, interventions should not only aim to improve health literacy but also help individuals build emotional regulation skills and learn how to identify reliable online health sources.²⁷

However, one of the study's most important findings was that only 18 (2.9%) of 619 participants had adequate health literacy, while none of the participants (0%) had excellent health literacy. Almost all participants (97.08%) had limited or lower levels of health literacy.

In pediatric healthcare, the combination of parents' limited health knowledge and high levels of cyberchondria presents a significant challenge, potentially leading to poor health

decisions for their children. Parents susceptible to cyberchondria may misinterpret online information, self-diagnose their children with unfounded ailments, and pursue unnecessary medical interventions, thereby straining healthcare resources and potentially subjecting their children to unwarranted risks.⁹

Parents with low health literacy are more prone to misinterpreting online information, which can lead to misguided medical decisions examinations.^{20,21} Health literacy was found to significantly influence pediatric healthcare utilization and outcomes. Notably, 14% of parents reported behaviors potentially disrupting diagnosis or treatment. Prior research also links higher parental health literacy with better chronic disease management, increased healthcare access, and reduced vaccine hesitancy issues increasingly associated with cyberchondria.^{7,28,29}

And other research indicates that individuals with high levels of digital literacy are better equipped to challenge misinterpretations of information online and are less susceptible to health anxiety.³⁰ Both scenarios pose risks to both child and parental health. Our study has enhanced our understanding of the relationship between health literacy and cyberchondria, demonstrating that the health literacy levels of parents significantly impact the health outcomes of both themselves and their children.

Our study showed that parents use the internet intensively to search for health information and diagnose themselves (92.2%) and their children (91.1%) via the internet. Similarly as studies in the literature^{6,9,28,29} we found that parents with higher levels of education have higher CSS scores. A study by Eastin and Guinsler indicated that seeking health information increases, rather than decreases, individuals' health concerns.³¹ We emphasize the need for further studies to improve parents' health literacy and raise awareness about the dangers of seeking medical information online.

Parents with elevated cyberchondria scores are more likely to engage in repetitive online health searches, contributing to an anxiety cycle. Cyberchondria has been consistently linked to psychological conditions such as anxiety, OCD, and hypochondriasis. Notably, pandemic-related anxiety further amplified these tendencies.^{9,10,29,31} This study also found higher cyberchondria scores among parents who relied on the internet when selecting doctors or hospitals. These results underscore the significant influence of

digital media on parental health decisions and highlight the need for targeted health literacy interventions and improved accuracy of online health information.

Our study revealed that individuals uneasy about discussing health concerns with physicians exhibited significantly higher CSS scores than those more communicative. Limited trust or dialogue with healthcare professionals may drive parents to seek information online.³² Pediatricians are crucial in mitigating cyberchondria by enhancing digital health literacy through continuous care and public education. By correcting misinformation and offering evidence-based advice, they promote informed decisions.⁹ Directing families to reliable online sources also helps avoid misinformation. Furthermore, national strategies and medical home models addressing social determinants such as poverty can improve overall child and family health outcomes.¹⁸

It has been shown that individuals do not have sufficient health literacy levels, even in developed countries.^{6,7} These results indicate that comprehensive education studies for health literacy should be carried out in Türkiye and other countries, including developed countries. Moreover, pediatric healthcare professionals can leverage their expertise to educate parents about the potential pitfalls of self-diagnosis and the importance of seeking professional medical advice for their children's health concerns.⁹ By fostering a trusting relationship with families and establishing open lines of communication, pediatricians and pediatric nurses can encourage parents to seek guidance and support rather than resorting to online self-diagnosis. As we all know, partnerships with parents are essential to improving the health of children and adolescents.³³

This study addresses a critical gap in cyberchondria research by examining how parental cyberchondria may contribute to risky health behaviors that impact child health. One important limitation of this study concerns the behavioral assessment items related to parental actions, such as discontinuing medications or self-diagnosing their children through the internet. These items were developed based on clinical experience and real-life observations encountered in pediatric outpatient practice. Although The Children's Health Internet Research, Parental Inventory (CHIRPI) is validated it doesn't have a Turkish validation and does not fully meet the context of the questions asked.

Although the items used in this study were

carefully formulated in consultation with pediatric health expert authors, the lack of formal validation means that the findings related to these behaviors should be interpreted with caution. Develop standardized tools to assess parental decision-making in digital health contexts in future studies will enhance measurement reliability and enable better study comparisons. The findings underscores the need for effective clinician-parent communication to mitigate cyberchondria and highlights the importance of targeted education efforts to combat misinformation in pediatric healthcare. However, the cross-sectional design, reliance on self-reported data, and the lack of formal validation for behavioral items warrant a cautious interpretation of the results.

CONCLUSION

This study provided new data on cyberchondria and health literacy levels in the pediatric field and helped us better understand the effects of these two variables on parents' health decisions. According to the results of our study, inadequate health literacy and high levels of cyberchondria increase the risk of making wrong health decisions. We should focus on reducing cyberchondria, increasing parents' digital literacy, and encouraging access to accurate information sources. ■

Acknowledgements


We sincerely thank all parents and children who participated in our study.

REFERENCES

- Zheng H, Sin SCJ, Kim HK, Theng YL. Cyberchondria: a systematic review. *Internet Res.* 2020;31(2):677-98.
- Mathes BM, Norr AM, Allan NP, Albanese BJ, Schmidt NB. Cyberchondria: Overlap with health anxiety and unique relations with impairment, quality of life, and service utilization. *Psychiatry Res.* 2018;261:204-11.
- McMullan RD, Berle D, Arnáez S, Starcevic V. The relationships between health anxiety, online health information seeking, and cyberchondria: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2019;245:270-8.
- Weiss BD. Health literacy: a manual for clinicians. Chicago: American Medical Association; 2003.
- World Health Organization. Health literacy development for the prevention and control of noncommunicable diseases: Volume 4. Case studies from WHO National Health Literacy Demonstration Projects. Geneva: World Health Organization; 2022.
- DeWalt DA, Hink A. Health literacy and child health outcomes: a systematic review of the literature. *Pediatrics.* 2009;124 Suppl 3:S265-74.
- Harrington KF, Zhang B, Magruder T, Bailey WC, Gerald LB. The Impact of Parent's Health Literacy on Pediatric Asthma Outcomes. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2015;28(1):20-6.
- Turner T, Cull WL, Bayldon B, Klass P, Frintner MP, Abrams MA, et al. Pediatricians and health literacy: descriptive results from a national survey. *Pediatrics.* 2009;124 Suppl 3:S299-305.
- Ustuner Top F, Çevik C, Güneş NB. The relation between digital literacy, cyberchondria, and parents' attitudes to childhood vaccines. *J Pediatr Nurs.* 2023;70:12-9.
- Hand F, McDowell DT, Glynn RW, Rowley H, Mortell A. Patterns of internet use by parents of children attending a pediatric surgical service. *Pediatr Surg Int.* 2013;29(12):729-33.
- Sørensen K, Pelikan JM, Röthlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G, et al. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *Eur J Public Health.* 2015;25(6):1053-8.
- Republic of Turkey Ministry of Health. Reliability and Validity Study of Türkiye Health Literacy Scales; 2016. [Accessed on: 30 March, 2025]. Available at: <https://ekutuphane.saglik.gov.tr/Yayin/530>
- McElroy E, Shevlin M. The development and initial validation of the cyberchondria severity scale (CSS). *J Anxiety Disord.* 2014;28(2):259-65.
- Uzun SU, Zencir M. Reliability and validity study of the Turkish version of cyberchondria severity scale. *Curr Psychol.* 2021;40:65-71.
- We Are Social, Meltwater. *Digital 2024 October Global Statshot Report: Global population, internet, social media, mobile, e-commerce, and digital marketing indicators*; 2024. [Accessed on: 30 March, 2025]. Available at: <https://www.guvenliweb.org.tr/dosya/95AwI.pdf>
- Smith B, Magnani JW. New technologies, new disparities: The intersection of electronic health and digital health literacy. *Int J Cardiol.* 2019;292:280-2.
- Powell J, Deetjen U. Characterizing the digital health citizen: mixed-methods study deriving a new typology. *J Med Internet Res.* 2019;21(3):e11279.
- Özer Ö, Özmen S, Özkan O. Investigation of the effect of cyberchondria behavior on e-health literacy in healthcare workers. *Hosp Top.* 2023;101(2):94-102.
- Barke A, Doering BK. Development of an Instrument to Assess Parents' Excessive Web-Based Searches for Information Pertaining to Their Children's Health: The "Children's Health Internet Research, Parental Inventory" (CHIRPI). *J Med Internet Res.* 2020;22(4):e16148.
- Alp S, Oral Kara N. Ebeveyn sağlık okuryazarlığı ile pediatri hizmetleri kullanımını incelemeye yönelik bir araştırma. *Selçuk Üniv Sos Bilim Enstitüsü Derg.* 2023;50:1-19.
- Muslu GK, Kolutek R. Sağlık okuryazarlığı: Önemli ve ebeveynlerde farkındalık düzeyi. *Pediatric Dergisi.* 2018;10(2):485-589.
- Kalantari A, Valizadeh-Haghi S, Starcevic V, Shahbodaghi A, Rahmatizadeh S, Zayeri F, et al. The relationship between e-Health literacy and cyberchondria in Iranian students of health sciences. *Front Psychiatry.* 2025;15:1421391.
- Demir Y, Dağ E, Ozpınar S. E-Health Literacy and Cyberchondria Severity Relationship: An Analysis Focusing on Teachers. *Interciencia.* 2023;48(10):2-16.
- Çol B, Basaran A, Kose B. The Relationship Between E-Health Literacy, Health Anxiety, Cyberchondria, and Death Anxiety in University Students. *J Multidiscip Healthc.* 2025;18:1581-95.
- Fang S, Mushtaque I. The Moderating Role of Health Literacy in the Relationship Between Health Anxiety and Cyberchondria. *Psychol Res Behav Manag.* 2024;17:51-62.
- Sansakorn P, Mushtaque I, Awais-E-Yazdan M, Bin Dost M. The Relationship between Cyberchondria and Health Anxiety and the Moderating Role of Health Literacy among

- the Pakistani public. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(9):1168.
27. Starcevic V. Keeping Dr. Google Under Control: How to Prevent and Manage Cyberchondria. *World Psychiatry*. 2023;22(2):233-34.
 28. Belli M. The effect of coronavirus fear on cyberchondria level in students studying in the field of health. *Turk J Health Sci Life*. 2022;5(2):142-51.
 29. Topkara Sucu S, Kolomuç Gayretli T, Küçükkayıkçı AS, Kurt D, Ergörün SK, Eryılmaz T, et al. Cyberchondria Levels in Adolescent Patients With Polycystic Ovary Syndrome in the Digital Age. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2024;37(6):569-73.
 30. White RW, Horvitz E. Cyberchondria: Studies of the escalation of medical concerns in web search. *ACM T Inform Syst*. 2009;27(4):23.
 31. Eastin MS, Guinsler NM. Worried and wired: effects of health anxiety on information seeking and health care utilization behaviors. *Cyberpsychol Behav*. 2006;9(4):494-8.
 32. Tan SS, Goonawardene N. Internet Health Information Seeking and the Patient-Physician Relationship: A Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2017;19(1):e9.
 33. Christian BJ. Pediatric nursing research: creating partnerships with parents to improve the health of children and adolescents. *J Pediatr Nurs*. 2011;26(1):95-6.

Perfil clínico y de laboratorio del dengue en niños durante el brote 2023-2024 en Buenos Aires, Argentina

Florencia Escarrá¹, María C. Ravina², Marcela López Yunes¹, Cristina Videla³, Alicia Lucero³, Camila Parellada², Dolores Luciani², Santiago Vidaurreta² 

RESUMEN

Introducción. El dengue presenta un espectro clínico amplio en pediatría y existe información limitada sobre su curso en población infantil. Durante 2023-2024, se produjo la mayor epidemia de dengue en Argentina.

Objetivo. Describir las manifestaciones clínicas y alteraciones hematológicas y bioquímicas en pacientes pediátricos con dengue confirmado, y comparar los resultados por subgrupos etarios.

Población y métodos. Estudio retrospectivo, observacional, analítico en menores de 17 años con dengue confirmado por RT-PCR o IgM, atendidos entre el 1 de julio de 2023 y el 30 de junio de 2024 en un hospital general de tercer nivel de gestión privada. Se analizaron variables clínicas, bioquímicas y hematológicas, comparando subgrupos por edad (<13 vs. ≥13 años).

Resultados. Se incluyeron 383 pacientes. El 86,4 % presentó dengue sin signos de alarma y el 13,6 % con signos de alarma. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, cefalea y mialgias. Las alteraciones de laboratorio más comunes fueron leucopenia, trombocitopenia y elevación de transaminasas. Los pacientes ≥13 años presentaron mayor frecuencia de signos de alarma y alteraciones hematológicas. La mayoría se trató ambulatoriamente; solo el 1,8 % requirió internación. No se registraron pacientes con dengue grave ni fallecimientos.

Conclusiones. La leucopenia temprana y la trombocitopenia fueron los hallazgos más frecuentes. El grupo de ≥13 años presentó mayor proporción de dengue con signos de alarma.

Palabras clave: virus del dengue; niño; pediatría; enfermedades transmitidas por mosquitos.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10841>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10841.eng>

Cómo citar: Escarrá F, Ravina MC, López Yunes M, Videla C, Lucero A, Parellada C, et al. Perfil clínico y de laboratorio del dengue en niños durante el brote 2023-2024 en Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510841.

¹ Servicio de Infectología Pediátrica; ² Servicio de Pediatría; ³ Laboratorio de Virología; Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Florencia Escarrá: florescarra@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-8-2025

Aceptado: 22-9-2025



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

INTRODUCCIÓN

El virus del dengue, de la familia *Flaviviridae*, es transmitido por mosquitos *Aedes*, principalmente *Aedes aegypti*, predominante en áreas urbanas con mayor actividad en meses cálidos.¹

En las Américas, los casos de dengue durante 2024 alcanzaron cifras sin precedentes. Hasta la semana epidemiológica (SE) 23, se registraron 9 386 082 casos en la región, el doble que en 2023.²

En Argentina, durante el período del presente estudio, se identificaron tres serotipos en casos autóctonos, con predominio de DEN-2 (81 %), DEN-1 (18,9 %) y casos aislados de DEN-3 detectados a comienzos de 2024.³

Aedes aegypti fue documentado por primera vez en el país en 1995 y los primeros casos autóctonos de dengue se confirmaron en Buenos Aires en 2009.⁴ Desde entonces, se registraron brotes de creciente magnitud. En 2023 y 2024, ocurrió la mayor epidemia de dengue, con 583 297 casos sospechosos a nivel nacional,³ de los cuales 53 630 fueron en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA).⁵

En menores de 20 años, se notificaron 157 805 casos en 2023-2024. De ellos, 333 (0,21 %) fueron dengue grave y se reportaron 44 defunciones (letalidad específica: 0,03 %).³

Existe escasa literatura científica sobre aspectos clínicos y bioquímicos del dengue en la edad pediátrica; esto dificulta el desarrollo de herramientas clínicas para la detección precoz y el abordaje adecuado.

OBJETIVOS

Describir las manifestaciones clínicas y alteraciones hematológicas y bioquímicas en pacientes pediátricos con dengue confirmado, y comparar los resultados por subgrupos etarios.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional analítico. Se incluyeron menores de 17 años atendidos en el Hospital Universitario CEMIC entre el 1 de julio de 2023 y el 30 de junio de 2024. Se excluyeron pacientes con diagnóstico concomitante de otras enfermedades febriles agudas.

Definiciones

Se utilizaron las definiciones establecidas por las guías del Ministerio de Salud de Argentina y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Caso de dengue confirmado: pacientes con una reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) positiva para dengue dentro de los primeros 5 días del inicio de síntomas, o con inmunoglobulina M específica para dengue luego del quinto día de inicio de los síntomas, durante los meses de circulación de dengue en CABA.

Caso de dengue con signos de alarma: presencia de uno o más de los siguientes: dolor abdominal intenso y sostenido; vómitos persistentes; derrame seroso (en el peritoneo, la pleura o el pericardio) detectado por clínica, por laboratorio (hipoalbuminemia) o por imágenes (ecografía de abdomen o radiografía de tórax); sangrado de mucosas; cambio en el estado mental del paciente (somnolencia o irritabilidad); hepatomegalia mayor de 2 cm; incremento brusco del hematocrito concomitante con rápida disminución del recuento de plaquetas.

Caso de dengue grave: uno o más de los siguientes: extravasación grave de plasma, expresada por la presencia de *shock* hipovolémico y/o por dificultad respiratoria debida al exceso de líquidos acumulados en el pulmón; hemorragias graves; la afectación de órganos: hepatitis grave (transaminasas superiores a 1000 UI/l), encefalitis o afectación grave de otros órganos, como la miocarditis.

En cuanto a los resultados hematológicos, se definió aumento brusco del hematocrito como aumento >10 % respecto al valor basal durante la evolución de la enfermedad, leucopenia como recuento de leucocitos <4000/mm³, neutropenia como recuento de neutrófilos <1000/mm³, trombocitopenia como recuento de plaquetas <150 000/mm³, aumento de las enzimas hepáticas, transaminasa glutámico-oxalacética (*glutamic oxaloacetic transaminase*; GOT, por sus siglas en inglés) y/o transaminasa glutámico-pirúvica (*glutamate pyruvate transaminase*; GPT, por sus siglas en inglés) >40 UI/L.

La detección molecular se realizó mediante qRT-PCR cualitativa (Altona Diagnostics) empleada en el sistema cobas Z480 (Roche), previa extracción automatizada de ácidos nucleicos (Bioer). Se usaron muestras de suero de pacientes con hasta 7 días desde el inicio de los síntomas. En pacientes con más de 5 días de evolución, se realizó serología para detección de anticuerpos IgG e IgM anti-DENV mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA) comercial (DIA.PRO) además de la PCR. A partir del séptimo día, se realizó únicamente serología.

El análisis estadístico de datos se realizó con el programa Stata 13®. Las variables continuas se resumieron en mediana y rango intercuartílico (RIC) y las categóricas, en porcentaje y frecuencia. Para evaluar la asociación entre variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio según el grupo etario (<13 años versus 13 años o más), se utilizó la prueba de chi-cuadrado (χ^2) o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. La recolección y el análisis de datos se realizaron retrospectivamente, garantizando la confidencialidad y el anonimato de pacientes y sus familias. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de CEMIC (Código de registro 13615, 21/10/2024).

RESULTADOS

Entre el 1 de julio de 2023 y el 30 de junio de 2024 se confirmaron 383 casos de infección por dengue en pacientes menores de 17 años atendidos en el Hospital Universitario CEMIC: 381 casos (99,5 %) fueron diagnosticados mediante RT-PCR y 2 (0,5 %), por detección serológica de IgM específica para dengue. No se realizó tipificación de serotipos virales.

La mediana de edad fue de 11,6 años (rango: 1 mes a 17 años, RIC 9-14). Se observó un predominio del sexo masculino (58 %).

La media de días entre el inicio de síntomas y la primera consulta fue de 2,6, con una mediana

de 2 (rango: 0-7, RIC 2-4). El 22,7 % de los pacientes consultó con menos de 2 días de evolución de síntomas.

Respecto a las comorbilidades reportadas con riesgo de desarrollar dengue grave, se identificaron asma ($n = 7$) y obesidad ($n = 3$).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, el 99,7 % presentó fiebre y el 77,8 %, cefalea. La distribución detallada de los signos y síntomas clínicos se presenta en la *Tabla 1*.

En los análisis de laboratorio realizados durante la primera consulta, el hallazgo más frecuente fue la leucopenia, presente en el 65,8 % de los pacientes. Esta alteración fue especialmente prevalente durante los primeros cinco días desde el inicio de los síntomas, con una frecuencia del 72,4 % en las biometrías hemáticas realizadas en ese período (considerando múltiples determinaciones en algunos pacientes). A lo largo de la evolución clínica, el 84,9 % presentó leucopenia en al menos una determinación.

La neutropenia fue identificada en el 19,4 % en la primera biometría hemática, y en el 48,6 % de los pacientes en algún momento de la evolución. La trombocitopenia se documentó en el 30,4 % en el laboratorio inicial y en el 57,6 % durante el curso de la enfermedad.

Entre los 316 pacientes que contaban con al menos dos controles hematológicos, 22 casos (6,96 %) presentaron un aumento del hematocrito mayor al 10 % respecto del valor basal. En 15 de

TABLA 1. Manifestaciones clínicas en pacientes pediátricos con dengue (n = 383)

Síntoma	n (%)
Fiebre	382 (99,7)
Cefalea	298 (77,8)
Mialgias	244 (63,7)
Malestar general	187 (48,8)
Exantema	154 (40,2)
Náuseas	140 (36,5)
Dolor retroocular	136 (35,5)
Dolor abdominal	121 (31,5)
Vómitos	118 (30,8)
Diarrea	110 (28,7)
Artralgias	104 (27,1)
Astenia	94 (24,5)
Anorexia	80 (20,8)
Dolor de espalda	70 (18,2)
Prurito	40 (10,4)
Epistaxis	31 (8)
Inyección conjuntival	21 (5,4)
Petequias	7 (1,8)
Gingivorragia	6 (1,5)

estos pacientes, el aumento se acompañó de un descenso brusco del recuento plaquetario, criterio considerado como signo de alarma.

Se observó aumento de la GOT (>40 UI/L) en el 62 % de los pacientes (mediana: 62 UI/L, rango: 11-935). La GPT fue >40 UI/L en el 37,5 % (mediana: 47 UI/L, rango: 0-685).

El valor más bajo del recuento de leucocitos se registró entre los días 3 y 5 desde el inicio

de los síntomas (mediana 3055/mm³, rango: 1260-11 070/mm³). La recuperación de valores normales se observó entre los días 7 y 15 de evolución clínica (Figura 1).

El nadir del recuento plaquetario se observó entre los días 6 y 7 de la enfermedad (mediana: 140 624/mm³, rango: 10 000-285 000/mm³). La normalización de las plaquetas se produjo entre los días 8 y 16 de evolución clínica (Figura 2).

FIGURA 1. Variaciones en el valor de leucocitos según los días de evolución

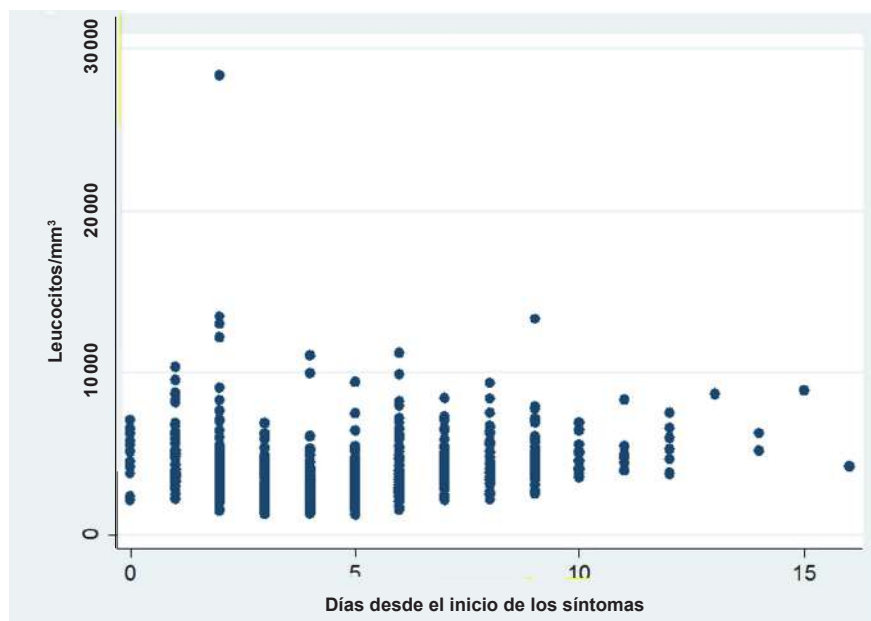
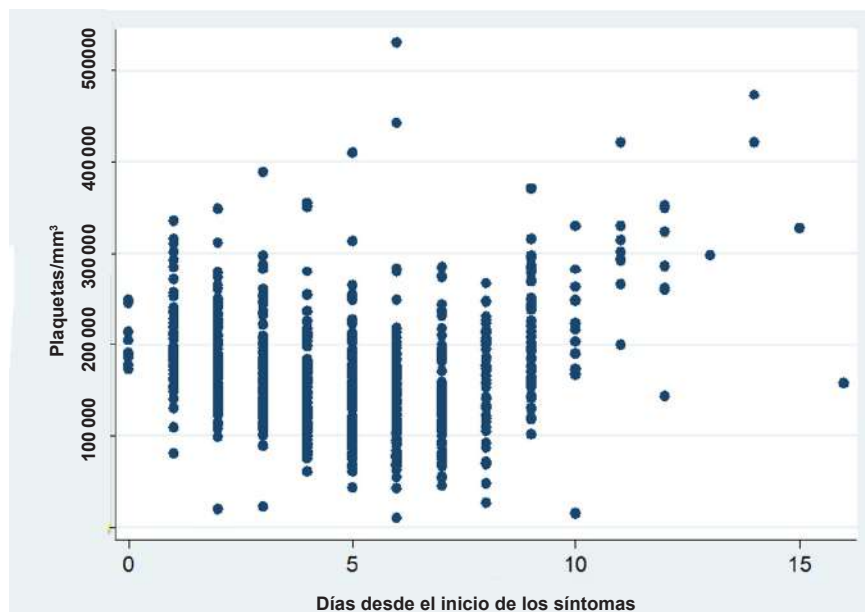


FIGURA 2. Variaciones en el valor de plaquetas según los días de evolución



La presentación clínica más frecuente fue la de dengue sin signos de alarma, observada en 331 pacientes (86,4 %). En 52 pacientes (13,6 %), se identificaron signos de alarma, y no se registró ningún paciente con dengue grave.

Entre los 52 pacientes con signos de alarma, se describen los siguientes hallazgos clínicos. De los que presentaron sangrado de mucosas: 31 (59,6 %) presentaron epistaxis; 6 (11,5 %), gingivorragia; y 4 (7,7 %), metrorragia. En 15 (28,8 %), se detectó incremento brusco del hematocrito acompañado de descenso abrupto en el recuento plaquetario. Seis (11,5 %) sufrieron vómitos persistentes y 3 (5,7 %), dolor abdominal intenso y sostenido. No se registraron derrames serosos, cambios en el estado mental ni hepatomegalia.

La gran mayoría de los pacientes fueron tratados en forma ambulatoria, sin necesidad de internación ni observación prolongada.

Nueve de 383 pacientes (2,35 %) requirieron observación <24 horas. De estos, 8 pacientes presentaban signos de alarma, mientras que 1 caso fue observado por presentar hipotermia. Todos recibieron hidratación intravenosa según las recomendaciones de la OMS.

En cuanto a las internaciones, 7 pacientes (1,8 %) requirieron hospitalización en sala general: 6 recibieron tratamiento de sostén por signos de alarma (1 con dolor abdominal, aumento de hematocrito y descenso brusco de plaquetas; 1 con gingivorragia, aumento de hematocrito y descenso brusco de plaquetas; 1 por metrorragia; 1 por metrorragia y aumento de transaminasas, y 1 por vómitos y epistaxis).

Un paciente de 36 días de vida requirió transfusión de plaquetas por trombocitopenia grave (10 000/mm³).

Todos los pacientes internados evolucionaron sin complicaciones.

Solo 3 pacientes reportaron antecedentes de infección previa por dengue. Aunque uno de ellos presentó epistaxis, todos fueron tratados de forma ambulatoria y evolucionaron favorablemente. No hubo fallecidos.

Se realizó un análisis comparativo por subgrupos etarios, dividiendo la muestra entre pacientes <13 años (n = 199) y ≥13 años (n = 184), con el objetivo de evaluar diferencias clínicas y de laboratorio según la edad.

En relación con las manifestaciones clínicas, los ≥13 años presentaron diferencia estadísticamente significativa en mialgias (72,8 % vs. 55,3 %, $p < 0,001$), dolor retroocular (41,3 %

vs. 30,2 %, $p = 0,023$), dolor de espalda (23,9 % vs. 13,1 %, $p = 0,006$) y malestar general (54,3 % vs. 43,7 %, $p = 0,038$). Los demás síntomas no mostraron diferencias significativas.

Los pacientes ≥13 años presentaron una mayor frecuencia de alteraciones hematológicas y bioquímicas en comparación con los de menor edad, con diferencias estadísticamente significativas en leucopenia (90,8 % vs. 79,4 %, $p = 0,002$), neutropenia (54,9 % vs. 42,7 %, $p = 0,017$), plaquetopenia (69,6 % vs. 46,7 %, $p < 0,001$) y GPT >40 UI/L (48,6 % vs. 27,3 %, $p < 0,001$).

El dengue con signos de alarma fue significativamente más frecuente en el grupo de ≥13 años, con una incidencia del 17,9 % comparado con el 9 % en menores de 13 años ($p = 0,011$).

DISCUSIÓN

El dengue es una enfermedad con un amplio espectro clínico que abarca desde formas asintomáticas a casos fatales. El dengue clásico con fiebre, cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias y exantema es más frecuente en niños mayores y adolescentes. A menor edad, el cuadro clínico puede ser más inespecífico y confundirse con otros síndromes febriles.

Durante el brote 2023-2024, Argentina registró una incidencia 3,4 veces superior a la del período anterior y 8,6 veces mayor que 2019-2020.³ Este cambio tiende a desplazar los casos hacia la población pediátrica a medida que la inmunidad en adultos aumenta. En este sentido, la proporción de dengue grave en menores de 20 años fue del 0,21 %. En nuestra serie, no se registraron casos de dengue grave.

Los pacientes analizados presentaron fiebre, cefalea y mialgias, seguidas en frecuencia por malestar general, exantema y náuseas. En otras series pediátricas, los síntomas más comunes fueron fiebre (99-100 %), cefalea (56-84 %), mialgias (42-63 %) y exantema (51-67 %).⁶⁻¹⁰ El dolor retroocular, presente en aproximadamente un tercio de los pacientes, fue significativamente menos común en los menores de 13 años de este estudio. Aunque es considerado un síntoma cardinal, su ausencia no debería alejar la sospecha clínica, especialmente en los más pequeños.

Las alteraciones más frecuentes en el análisis de laboratorio fueron la leucopenia,¹¹ seguida de trombocitopenia, y la elevación de transaminasas, con predominio de la GOT. Estos hallazgos

coinciden con estudios previos en población pediátrica, que describen compromiso hepático leve a moderado, atribuible tanto al efecto citopático viral directo como a mecanismos inmunomediados.¹² En nuestra cohorte, estas alteraciones fueron más frecuentes en adolescentes, quienes también presentaron más casos con GPT elevada (>40 UI/L), leucopenia y neutropenia.

Tal como se ha descrito en la evolución natural de la enfermedad, la trombocitopenia y el aumento de transaminasas se acentuaron en la fase posfebril (4-7 días desde el inicio de síntomas), lo que refuerza el valor del seguimiento clínico y de laboratorio seriado, debido al riesgo de extravasación plasmática y progresión a formas graves.

Los signos de alarma fueron más frecuentes en los pacientes ≥ 13 años, en especial la hemoconcentración, hallazgo concordante con series que analizaron adolescentes y adultos jóvenes.¹³ Esto podría explicarse por diferencias fisiológicas como la composición corporal, la volemia relativa o hábitos de hidratación menos adecuados en este grupo etario.

Solo el 13,6 % de los niños presentó signos de alarma para dengue grave; una cifra menor que la reportada en otras series pediátricas (30-50 %). Esta diferencia podría atribuirse a un contexto epidemiológico no endémico, como el del área metropolitana de Buenos Aires, con alto nivel de alerta tanto institucional como comunitario, acceso oportuno al sistema de salud y una población pediátrica con vigilancia estrecha por parte de sus cuidadores que motivó la consulta precoz —con una mediana de 2 días desde el inicio de los síntomas— y permitió instaurar seguimiento clínico y de laboratorio protocolizado, especialmente durante la fase crítica. El protocolo institucional incluía controles clínicos, hematológicos y bioquímicos en días alternos, con énfasis a las 48 horas de la defervescencia febril.

En otros casos, debido a la saturación del sistema y demoras en la recepción de resultados, los pacientes completaron la evolución de forma favorable antes de que se detectaran los signos de alarma.

En marzo de 2025 se publicó un nuevo protocolo de atención pediátrica,¹⁴ en el que los signos de alarma hemorrágicos se definen como sangrados mucosos persistentes. Según esta nueva clasificación, varios pacientes de esta serie no habrían sido categorizados como casos con

signos de alarma, al tratarse de episodios únicos y autolimitados.

La vacuna tetravalente contra el dengue, recientemente aprobada en Argentina, no se encontraba incorporada al Calendario Nacional de Vacunación durante 2023-2024 y su utilización en el sector privado fue excepcional. En este contexto, aunque no disponemos de registros individuales, es razonable asumir que la cohorte analizada corresponde a una población no vacunada.

Entre las fortalezas de este estudio, se destaca el gran número de casos pediátricos con diagnóstico confirmado por laboratorio y el análisis detallado de la evolución clínica y de los resultados de laboratorio. Entre sus limitaciones, cabe mencionar que la población estudiada proviene de un hospital de gestión privada, lo que podría impedir la generalización de los resultados a otros sectores con menor acceso al sistema de salud, diferentes características sociodemográficas y hábitos de consulta.

En escenario de alta circulación de dengue y saturación del sistema de salud, es importante mantener un alto índice de sospecha ante todo paciente febril, en especial si presenta leucopenia y en segunda instancia plaquetopenia, aun en ausencia de signos de alarma. Esto permite implementar un adecuado manejo clínico, anticipar complicaciones y realizar el aislamiento preventivo hasta lograr la confirmación etiológica.

CONCLUSIÓN

La leucopenia temprana y la trombocitopenia fueron los hallazgos más frecuentes. El grupo de mayores de 13 años presentó mayor proporción de dengue con signos de alarma. ■

REFERENCIAS

1. Argentina. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica sobre diagnóstico y tratamiento de dengue: Adaptación de las Directrices para el diagnóstico clínico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Noviembre de 2024. Argentina. [Consulta: septiembre de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/09/gpc_dengue_vc_1012025.pdf
2. Organización Panamericana de la Salud. Actualización epidemiológica: Aumento de casos de dengue en la Región de las Américas. SE 23, junio 2024. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2024-06/2024-junio-18-phe-actualizacion-dengue-es-final2.pdf>
3. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Epidemiológico Nacional. 2024;SE 32(717). Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2024. [Consulta: septiembre de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben_717_se_32_1982024-vf.pdf
4. Tittarelli E, Lusso SB, Goya S, Rojo GL, Natale MI, Viegas M,

- et al. Dengue Virus 1 Outbreak in Buenos Aires, Argentina, 2016. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(10):1684-5. doi: 10.3201/eid2310.161718.
5. Argentina. Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires. Boletín Epidemiológico Semanal. 2024; SE 12(412). Buenos Aires: GCBA; 2024. [Consulta: septiembre de 2025]. Disponible en: <https://buenosaires.gob.ar/salud/boletines-epidemiologicos-semanales-2024>
 6. 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. doi: 10.5546/aap.2019.e63.
 7. 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. doi: 10.5546/aap.2022-02972.
 8. Berberian G, Pérez G, Mangano A, Borgnia D, Buchovsky A, Costa M, et al. Dengue más allá del trópico: estudio de series temporales 2015-2016 versus 2019-2020 en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(6):384-90. doi: 10.5546/aap.2022.384.
 9. Islam S, Khan MAS, Badal MFA, Khan MZI, Gozal D, Hasan MJ. Clinical and hematological profiles of children with dengue residing in a non-endemic zone of Bangladesh. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(10):e0010847. doi: 10.1371/journal.pntd.0010847.
 10. Yesmin S, Ahammad AM, Sarmin S, Rafi MA, Islam S, Hasan MJ. Clinical Profile of Pediatric Cases of Dengue during the 2019 Epidemic in Bangladesh: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Mymensingh Med J.* 2023;32(2):502-9.
 11. Hammond SN, Balmaseda A, Pérez L, Tellez Y, Saborío SI, Mercado JC, et al. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73(6):1063-70.
 12. Trung DT, Thao LTT, Hien TT, Hung NT, Vinh NN, Hien PTD, et al. Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(4):774-80. doi: 10.4269/ajtmh.2010.10-0090.
 13. Souza LJ, Pessanha LB, Mansur LC, Souza LA, Ribeiro MB, Silveira Mdo V, et al. Comparison of clinical and laboratory characteristics between children and adults with dengue. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(1):27-31. doi: 10.1016/j.bjid.2012.08.020.
 14. Atención y seguimiento de niños y adolescentes con dengue sin signos de alarma: Protocolo de Implementación. Ministerio de Salud Argentina. Marzo 2025. [Consulta: julio de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/09/2025-3-protocolo_ninos_y_adolescentes_dengue.pdf

Clinical and diagnostic characteristics of dengue in children during the 2023–2024 outbreak in Buenos Aires, Argentina

Florencia Escarrá¹, María C. Ravina², Marcela López Yunes¹, Cristina Videla³, Alicia Lucero³, Camila Parellada², Dolores Luciani², Santiago Vidaurreta² 

ABSTRACT

Introduction. Dengue fever presents a broad clinical spectrum in pediatrics, and there is limited information on its course in children. During 2023–2024, Argentina experienced its largest dengue epidemic.

Objective. To describe the clinical manifestations and hematological and biochemical alterations in pediatric patients with confirmed dengue and compare the results by age subgroup.

Population and methods. Retrospective, observational, analytical study in children under 17 years of age with dengue confirmed by RT-PCR or IgM, treated between July 1, 2023, and June 30, 2024, at a privately managed tertiary general hospital. Clinical, biochemical, and hematological variables were analyzed, comparing subgroups by age (<13 vs. ≥13 years).

Results. A total of 383 patients were included; 86.4% presented dengue without warning signs and 13.6% with warning signs. The most frequent symptoms were fever, headache, and myalgia. The most common laboratory abnormalities were leukopenia, thrombocytopenia, and elevated transaminases. Patients ≥13 years of age had a higher frequency of warning signs and hematological abnormalities. Most were treated on an outpatient basis; only 1.8% required hospitalization. No patients with severe dengue or deaths were recorded.

Conclusions. Early leukopenia and thrombocytopenia were the most frequent findings. The group aged ≥13 years had a higher proportion of dengue with warning signs.

Keywords: dengue virus; child; pediatrics; mosquito-borne diseases.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10841>.eng

To cite: Escarrá F, Ravina MC, López Yunes M, Videla C, Lucero A, Parellada C, et al. Clinical and diagnostic characteristics of dengue in children during the 2023–2024 outbreak in Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510841.

¹ Pediatric Infectious Diseases Department; ² Pediatrics Department; ³ Virology Laboratory; Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Florencia Escarrá: florescarra@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 8-5-2025

Accepted: 9-22-2025



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

INTRODUCTION

The dengue virus, of the *Flaviviridae* family, is transmitted by *Aedes* mosquitoes, mainly *Aedes aegypti*, which are predominant in urban areas and most active during warm months.¹

In the Americas, dengue cases reached unprecedented numbers in 2024. As of epidemiological week (EW) 23, 9 386 082 cases were reported in the region, double the number in 2023.²

In Argentina, during the period covered by this study, three serotypes were identified in autochthonous cases, with a predominance of DEN-2 (81%), DEN-1 (18.9%), and isolated cases of DEN-3 detected in early 2024.³

Aedes aegypti was first documented in the country in 1995, and the first autochthonous cases of dengue were confirmed in Buenos Aires in 2009.⁴ Since then, outbreaks of increasing magnitude have been reported. In 2023 and 2024, the largest dengue epidemic occurred, with 583 297 suspected cases nationwide,³ of which 53 630 were in the Autonomous City of Buenos Aires (CABA).⁵

In children under 20 years of age, 157 805 cases were reported in 2023-2024. Of these, 333 (0.21%) were severe dengue, and 44 deaths were reported (specific case fatality rate: 0.03%).³

There is limited scientific literature on the clinical and biochemical aspects of dengue in children, hindering the development of clinical tools for early detection and appropriate management.

OBJECTIVES

To describe the clinical manifestations and hematological and biochemical alterations in pediatric patients with confirmed dengue, and to compare the results by age subgroups.

POPULATION AND METHODS

Retrospective, observational, analytical study. Children under 17 years of age treated at the CEMIC University Hospital between July 1, 2023, and June 30, 2024, were included. Patients with a concomitant diagnosis of other acute febrile illnesses were excluded.

Definitions

The definitions established by the guidelines of the Argentine Ministry of Health and the World Health Organization (WHO) were used.

Confirmed dengue case: patients with a positive reverse transcription polymerase chain

reaction (RT-PCR) test for dengue within the first 5 days of symptom onset, or with dengue-specific immunoglobulin M after the fifth day of symptoms onset, during the months of dengue circulation in CABA.

Dengue case with warning signs: presence of one or more of the following: severe and sustained abdominal pain; persistent vomiting; serous effusion (in the peritoneum, pleura, or pericardium) detected clinically, by laboratory tests (hypoalbuminemia), or by imaging (abdominal ultrasound or chest X-ray); mucosal bleeding; change in the patient's mental status (drowsiness or irritability); hepatomegaly greater than 2 cm; sudden increase in hematocrit concomitant with rapid decrease in platelet count.

Severe dengue case: one or more of the following: severe plasma leakage, expressed by the presence of hypovolemic shock and/or respiratory distress due to excess fluid accumulation in the lungs; severe bleeding; organ involvement: severe hepatitis (transaminases greater than 1000 IU/L), encephalitis, or severe involvement of other organs, such as myocarditis.

In terms of hematological results, a sudden increase in hematocrit was defined as an increase >10% from baseline during the disease, leukopenia as a white blood cell count <4000/mm³, neutropenia as a neutrophil count <1000/mm³, thrombocytopenia as a platelet count <150 000/mm³, and an increase in liver enzymes, glutamic-oxaloacetic transaminase (GOT) and/or glutamate pyruvate transaminase (GPT) >40 IU/L.

Molecular detection was performed using qualitative qRT-PCR (altona Diagnostics™) employed in the cobas Z480 system (Roche™), following automated nucleic acid extraction (Bioer™). Serum samples from patients up to 7 days after symptom onset were used. Serological testing was performed in patients with symptoms lasting more than 5 days to detect anti-DENV IgG and IgM antibodies using a commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (DIA. PRO™) in addition to PCR. From the seventh day onwards, only serology was performed.

Statistical analysis was performed using Stata 13™. Continuous variables were summarized as medians and interquartile ranges (IQR), and categorical variables were summarized as percentages and frequencies. To evaluate the association between sociodemographic, clinical, and laboratory variables according to age group (<13 years versus 13 years or older), the chi-square (χ^2) test or Fisher's exact test was used,

as appropriate. A p -value <0.05 was considered statistically significant. Data collection and analysis were performed retrospectively, ensuring the confidentiality and anonymity of patients and their families. The study was approved by the CEMIC Ethics and Research Committee (Registration code 13615, 10/21/2024).

RESULTS

Between July 1, 2023, and June 30, 2024, 383 cases of dengue infection were confirmed in patients under 17 years of age treated at the CEMIC University Hospital: 381 cases (99.5%) were diagnosed by RT-PCR and 2 (0.5%) by serological detection of dengue-specific IgM. No viral serotyping was performed.

The median age was 11.6 years (range: 1 month to 17 years, IQR 9-14). There was a predominance of males (58%).

The mean number of days between symptom onset and the first consultation was 2.6, with a median of 2 (range: 0-7, IQR 2-4); 22.7% of patients consulted within 2 days of symptom onset.

Regarding reported comorbidities with a risk of developing severe dengue, asthma ($n = 7$) and obesity ($n = 3$) were identified.

Regarding clinical manifestations, 99.7% presented with fever and 77.8% with headaches. The detailed distribution of clinical signs and symptoms is presented in *Table 1*.

In the laboratory tests performed during

the first consultation, the most frequent finding was leukopenia, present in 65.8% of patients. This abnormality was particularly prevalent during the first five days after symptom onset, with a frequency of 72.4% in blood counts performed during that period (including multiple determinations in some patients). Throughout the clinical course, 84.9% presented leukopenia in at least one determination.

Neutropenia was identified in 19.4% of patients on the first blood count and in 48.6% at some point during the disease. Thrombocytopenia was documented in 30.4% in the initial laboratory tests and in 57.6% during the disease.

Among the 316 patients who had at least two hematological check-ups, 22 (6.96%) showed an increase in hematocrit of more than 10% from baseline. In 15 of these patients, the increase was accompanied by a sharp decrease in platelet count, a criterion considered an alarm sign.

An increase in GOT (>40 IU/L) was observed in 62% of patients (median: 62 IU/L, range: 11-935). GPT was >40 IU/L in 37.5% (median: 47 IU/L, range: 0-685).

The lowest white blood cell count was recorded between days 3 and 5 from the symptoms onset (median $3055/\text{mm}^3$, range: 1260 - $11\,070/\text{mm}^3$). Recovery to normal values was observed between days 7 and 15 of clinical evolution (*Figure 1*).

The nadir of the platelet count was observed between days 6 and 7 of the disease (median: $140\,624/\text{mm}^3$, range: $10\,000$ - $285\,000/\text{mm}^3$).

TABLE 1. Clinical manifestations in pediatric patients with dengue (n = 383)

Symptom	n (%)
Fever	382 (99.7)
Headache	298 (77.8)
Myalgia	244 (63.7)
General malaise	187 (48.8)
Rash	154 (40.2)
Nausea	140 (36.5)
Retroocular pain	136 (35.5)
Abdominal pain	121 (31.5)
Vomiting	118 (30.8)
Diarrhea	110 (28.7)
Arthralgia	104 (27.1)
Asthenia	94 (24.5)
Anorexia	80 (20.8)
Back pain	70 (18.2)
Pruritus	40 (10.4)
Epistaxis	31 (8)
Conjunctival injection	21 (5.4)
Petechiae	7 (1.8)
Gingival bleeding	6 (1.5)

Platelet normalization occurred between days 8 and 16 of clinical evolution (*Figure 2*).

The most common clinical presentation was dengue without warning signs, observed in 331 patients (86.4%). Warning signs were identified in 52 patients (13.6%), and no patients with severe dengue were recorded.

Among the 52 patients with warning signs, the following clinical findings were described. Of those

who presented with mucosal bleeding, 31 (59.6%) had epistaxis, 6 (11.5%) had gingival bleeding, and 4 (7.7%) had metrorrhagia. In 15 (28.8%), a sudden increase in hematocrit was detected, accompanied by an abrupt decrease in platelet count. Six (11.5%) suffered persistent vomiting, and 3 (5.7%) suffered intense and sustained abdominal pain. No serous effusions, changes in mental status, or hepatomegaly were recorded.

FIGURE 1. Variations in white blood cell count according to days after symptom onset

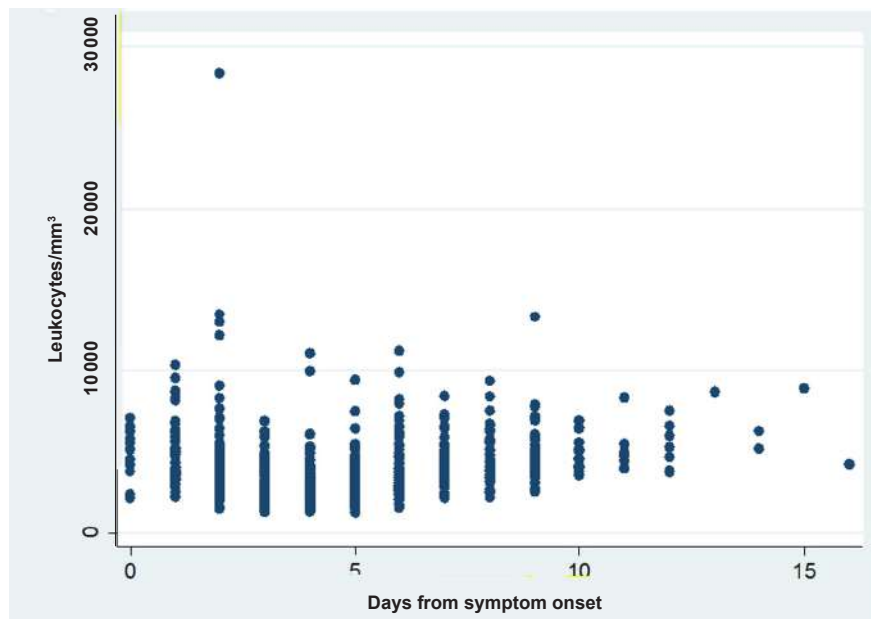
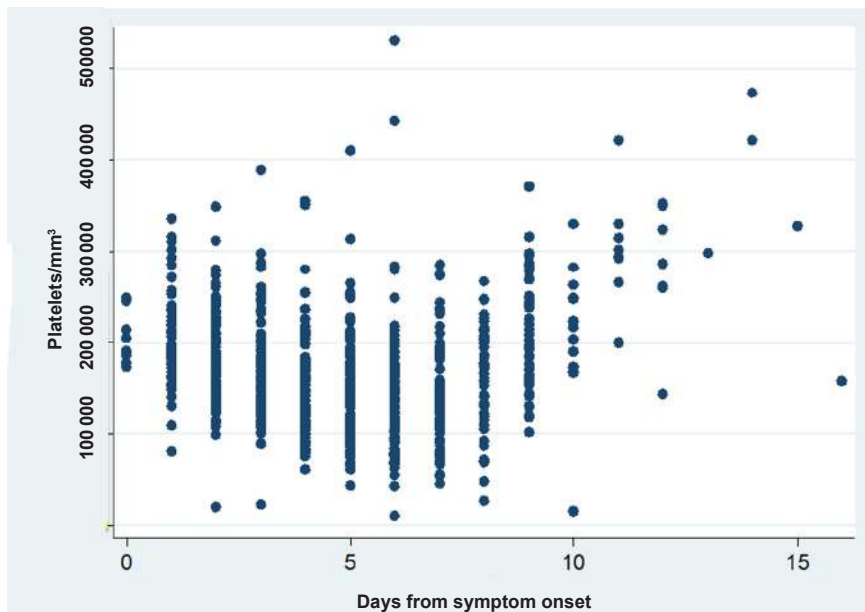


FIGURE 2. Variations in platelet count according to days of evolution



Most patients were treated on an outpatient basis, without hospitalization or prolonged observation.

Nine of 383 patients (2.35%) required observation for <24 hours. Of these, 8 patients had warning signs, while 1 case was observed for hypothermia. All received intravenous hydration according to WHO recommendations.

As for hospitalizations, 7 patients (1.8%) required hospitalization in the general ward: 6 received supportive treatment for warning signs (1 with abdominal pain, increased hematocrit, and sudden decrease in platelets; 1 with gingival bleeding, increased hematocrit, and sudden decrease in platelets; 1 for metrorrhagia; 1 for metrorrhagia and increased transaminases; and 1 for vomiting and epistaxis).

One 36-day-old patient required a platelet transfusion due to severe thrombocytopenia (10 000/mm³).

All hospitalized patients progressed without complications.

Only three patients reported a history of previous dengue infection. Although one of them presented with epistaxis, all were treated on an outpatient basis and progressed favorably. There were no deaths.

A comparative analysis was performed by age subgroup, dividing the sample into patients <13 years (*n* = 199) and ≥13 years (*n* = 184), to evaluate clinical and laboratory differences by age.

In terms of clinical manifestations, those ≥13 years of age showed a statistically significant difference in myalgia (72.8% vs. 55.3%, *p* < 0.001), retroocular pain (41.3% vs. 30.2%, *p* = 0.023), back pain (23.9% vs. 13.1%, *p* = 0.006), and general malaise (54.3% vs. 43.7%, *p* = 0.038). The other symptoms did not show significant differences.

Patients ≥13 years of age had a higher frequency of hematological and biochemical abnormalities compared to younger patients, with statistically significant differences in leukopenia (90.8% vs. 79.4%, *p* = 0.002), neutropenia (54.9% vs. 42.7%, *p* = 0.017), thrombocytopenia (69.6% vs. 46.7%, *p* < 0.001), and GPT >40 IU/L (48.6% vs. 27.3%, *p* < 0.001).

Dengue with warning signs was significantly more frequent in the ≥13-year-old group, with an incidence of 17.9% compared to 9% in children under 13 years of age (*p* = 0.011).

DISCUSSION

Dengue is a disease with a broad clinical spectrum ranging from asymptomatic forms to fatal cases. Classic dengue, characterized by fever, headache, retroocular pain, myalgia, arthralgia, and rash, is more common in older children and adolescents. At younger ages, the clinical picture may be less specific and confused with other febrile syndromes.

During the 2023-2024 outbreak, Argentina recorded an incidence 3.4 times higher than in the previous period and 8.6 times higher than in 2019-2020.³ This shift tends to push cases toward the pediatric population as immunity in adults increases. In this regard, the proportion of severe dengue in people under 20 years of age was 0.21%. In our series, no cases of severe dengue were recorded.

The patients analyzed presented fever, headache, and myalgia, followed in frequency by general malaise, rash, and nausea. In other pediatric series, the most common symptoms were fever (99-100%), headache (56-84%), myalgia (42-63%), and rash (51-67%).⁶⁻¹⁰ Retroocular pain, present in approximately one-third of patients, was significantly less common in children under 13 years of age in this study. Although it is considered a cardinal symptom, its absence should not rule out clinical suspicion, especially in younger children.

The most frequent abnormalities in laboratory analysis were leukopenia,¹¹ followed by thrombocytopenia and elevated transaminases, predominantly GOT. These findings are consistent with previous studies in pediatric populations, which describe mild to moderate liver involvement attributable to both direct viral cytopathic effects and immune-mediated mechanisms.¹² In our cohort, these abnormalities were more frequent in adolescents, who also had more cases of elevated GPT (>40 IU/L), leukopenia, and neutropenia.

As described in the natural course of the disease, thrombocytopenia and increased transaminases were more pronounced in the post-febrile phase (4-7 days after symptom onset), reinforcing the value of clinical and laboratory follow-up due to the risk of plasma extravasation and progression to severe forms.

Warning signs were more frequent in patients ≥13 years of age, especially hemoconcentration, a finding consistent with a series analyzing adolescents and young adults.¹³ This could be explained by physiological differences such as

body composition, relative blood volume, or less adequate hydration habits in this age group.

Only 13.6% of children showed warning signs of severe dengue, a lower figure than that reported in other pediatric series (30-50%). This difference could be attributed to a non-endemic epidemiological context, such as that of the Buenos Aires metropolitan area, with a high level of institutional and community alertness, timely access to the health system, and a pediatric population closely monitored by their caregivers, which led to early consultation—with a median of 2 days from the symptom onset—and allowed for the establishment of clinical and laboratory follow-up according to protocol, especially during the critical phase. The institutional protocol included clinical, hematological, and biochemical checks every other day, with emphasis on 48 hours after the fever subsided.

In other cases, due to system overload and delays in receiving results, patients completed their recovery favorably before warning signs were detected.

In March 2025, a new pediatric care protocol was published,¹⁴ in which hemorrhagic warning signs are defined as persistent mucosal bleeding. According to this new classification, several patients in this series would not have been categorized as cases with alarm signs, as they were single and self-limiting episodes.

The tetravalent dengue vaccine, recently approved in Argentina, was not included in the National Vaccination Schedule during 2023-2024, and its use in the private sector was exceptional. In this context, although we do not have individual records, it is reasonable to assume that the cohort analyzed corresponds to an unvaccinated population.

Among the strengths of this study are the large number of pediatric cases with laboratory-confirmed diagnoses and the detailed analysis of clinical evolution and laboratory results. Among its limitations, the study population is drawn from a privately managed hospital, which may limit the generalizability of the results to other sectors with less access to the health system, different sociodemographic characteristics, and different consultation habits.

In a scenario of high dengue circulation and health system saturation, it is crucial to maintain a high index of suspicion for all febrile patients, especially if they present with leukopenia and, secondarily, thrombocytopenia, even in the absence of warning signs. This allows for

adequate clinical management, anticipates complications, and permits preventive isolation until etiological confirmation is achieved.

CONCLUSION

Early leukopenia and thrombocytopenia were the most frequent findings. The group aged 13 or older had a higher proportion of dengue cases with warning signs. ■

REFERENCES

1. Argentina. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica sobre diagnóstico y tratamiento de dengue: Adaptación de las Directrices para el diagnóstico clínico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Noviembre de 2024. Argentina. [Accessed on: September 2025]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/09/gpc_dengue_vc_1012025.pdf
2. Organización Panamericana de la Salud. Actualización epidemiológica: Aumento de casos de dengue en la Región de las Américas. SE 23, junio 2024. Available at: <https://www.paho.org/sites/default/files/2024-06/2024-junio-18-phe-actualizacion-dengue-es-final2.pdf>
3. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Epidemiológico Nacional. 2024;SE 32(717). Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2024. [Accessed on: September 2025]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben_717_se_32_1982024-vf.pdf
4. Tittarelli E, Lusso SB, Goya S, Rojo GL, Natale MI, Viegas M, et al. Dengue Virus 1 Outbreak in Buenos Aires, Argentina, 2016. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(10):1684-5. doi: 10.3201/eid2310.161718.
5. Argentina. Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires. Boletín Epidemiológico Semanal. 2024; SE 12(412). Buenos Aires: GGBA; 2024. [Accessed on: September 2025]. Available at: <https://buenosaires.gob.ar/salud/boletines-epidemiologicos-semanales-2024>
6. 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. doi: 10.5546/aap.2019.e63.
7. 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. doi: 10.5546/aap.2022-02972.
8. Berberian G, Pérez G, Mangano A, Borgnia D, Buchovsky A, Costa M, et al. Dengue más allá del trópico: estudio de series temporales 2015-2016 versus 2019-2020 en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(6):384-90. doi: 10.5546/aap.2022.384.
9. Islam S, Khan MAS, Badal MFA, Khan MZI, Gozal D, Hasan MJ. Clinical and hematological profiles of children with dengue residing in a non-endemic zone of Bangladesh. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(10):e0010847. doi: 10.1371/journal.pntd.0010847.
10. Yesmin S, Ahammad AM, Sarmin S, Rafi MA, Islam S, Hasan MJ. Clinical Profile of Pediatric Cases of Dengue during the 2019 Epidemic in Bangladesh: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Mymensingh Med J*. 2023;32(2):502-9.

11. Hammond SN, Balmaseda A, Pérez L, Tellez Y, Saborío SI, Mercado JC, et al. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73(6):1063-70.
12. Trung DT, Thao LTT, Hien TT, Hung NT, Vinh NN, Hien PTD, et al. Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(4):774-80. doi: 10.4269/ajtmh.2010.10-0090.
13. Souza LJ, Pessanha LB, Mansur LC, Souza LA, Ribeiro MB, Silveira Mdo V, et al. Comparison of clinical and laboratory characteristics between children and adults with dengue. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(1):27-31. doi: 10.1016/j.bjid.2012.08.020.
14. Atención y seguimiento de niños y adolescentes con dengue sin signos de alarma: Protocolo de Implementación. Ministerio de Salud Argentina. Marzo 2025. [Accessed on: July 2025]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/09/2025-3-protocolo_ninos_y_adolescentes_dengue.pdf

¿Podría un paquete de cuidados neonatales ser una estrategia prometedora para la prevención de la hemorragia intraventricular en los prematuros? Estudio de cohorte observacional retrospectivo

Ipek Guney Varal¹ , Pelin Dogan¹ , Guneş O. Izmir Dikici² 

RESUMEN

Introducción. La hemorragia intraventricular de la matriz germinal (HIV-MG) continua siendo una causa importante de morbimortalidad en los prematuros, en particular en los primeros días de vida.

Objetivo. Describir los resultados de introducir un paquete de cuidados neonatales (PCN) en las primeras 72 horas de vida sobre la incidencia de HIV-MG en niños prematuros.

Métodos. Estudio retrospectivo observacional en niños prematuros con edad gestacional <30 semanas y peso al nacer <1500 g, antes y después de la implementación del protocolo, con controles históricos. Los niños fueron divididos en 2 grupos: grupo 1 con cuidados neonatales estándares y grupo 2 con el PCN. El protocolo PCN incluye mantener al bebé con la cabeza en posición neutra, elevar la cabecera de la incubadora a 30° y evitar bajar la cabeza, levantar bruscamente las piernas o cambiar de posición en forma súbita durante las primeras 72 horas.

Resultados. Fueron incluidos 185 prematuros. La frecuencia de cualquier grado de HIV-MG y de HIV grave fue significativamente menor en el grupo PCN ($p < 0,05$). En el análisis por subgrupos de pacientes según el peso al nacer, la frecuencia de HIV-MG disminuyó del 41 % al 24 % en los prematuros de <1000 g después del PCN.

Conclusión. Este estudio se suma a la escasa literatura existente que sugiere que las tasas de HIV-MG pueden disminuir con una mayor concienciación, estandarización y atención neonatal cuidadosa durante las primeras 72 horas, el período en el que los bebés prematuros tienen mayor riesgo.

Palabras clave: paquetes de atención al paciente; hemorragia cerebral intraventricular; recién nacido; recién nacido prematuro.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10776>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10776.eng>

Cómo citar: Guney Varal I, Dogan P, Izmir Dikici GO. ¿Podría un paquete de cuidados neonatales ser una estrategia prometedora para la prevención de la hemorragia intraventricular en los prematuros? Estudio de cohorte observacional retrospectivo. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510776.

¹ Departamento de Pediatría, División de Neonatología; ² Departamento de Pediatría; University of Health Sciences, Bursa Medical Faculty, Yuksek Ihtisas Teaching Hospital. Bursa, Turquía.

Correspondencia para Ipek Guney Varal: ipekguneyvaral@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 3-6-2025

Aceptado: 8-10-2025



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

INTRODUCCIÓN

La hemorragia intraventricular de la matriz germinal (HIV-MG) es una complicación grave, especialmente en los nacimientos pretérmino y es la causa más común de daño cerebral en los prematuros.¹ A pesar de los avances y progresos en el cuidado perinatal y la neonatología en los últimos años, continúa siendo el principal problema con efecto deletéreo sobre el neurodesarrollo y la mortalidad.^{2,3} Como se muestra en la literatura actual, la incidencia de HIV-MG aumenta cuando disminuye la edad gestacional. Se diagnostica en general en prematuros nacidos antes de las 32 semanas y con peso al nacer <1500 g. La incidencia actual publicada es del 20-25 %.⁴ En la cohorte de prematuros extremos, nacidos antes de las 26 semanas, la prevalencia de HIV-MG es cercana al 45 %.⁵ A pesar de numerosas iniciativas de mejora en la calidad, los datos sobre la incidencia de HIV grave de otras regiones, muestra que la frecuencia en Canadá no ha cambiado en el periodo de 2013-2017. Esta frecuencia es del 20-22 % en niños nacidos entre las 26-28 semanas.⁶

Las causas más frecuentes de HIV-MG incluyen alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral, una matriz extravascular deficiente y la fragilidad de los vasos de la matriz germinal cerebral en los niños prematuros.⁷ Las fluctuaciones del flujo sanguíneo cerebral

causadas por las interrupciones o deficiencias en la autorregulación, en especial en niños muy prematuros, llevan a un aumento del flujo venoso cerebral y a la HIV-MG.⁸ Por lo tanto, se puede evitar que ocurra una HIV-MG implementando procedimientos e intervenciones minuciosos en el periodo inicial de 72 horas, junto con la mitigación de las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral.

El objetivo de este estudio fue describir los resultados de introducir un paquete de cuidados neonatales (PCN) en las primeras 72 horas de vida sobre la incidencia de HIV-MG en niños prematuros.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo unicéntrico, desarrollado en un hospital universitario entre enero de 2020 y diciembre de 2021, aprobado por el Comité de Ética (2011-KAEK-252022/06-09). La cohorte del estudio estuvo formada por prematuros nacidos con <30 semanas y peso al nacer <1500 g, que ingresaron en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN). Durante el año 2020 se aplicó el cuidado neonatal estándar. Los pacientes eran posicionados en diferentes formas, sin prestar atención a la posición de la cabeza. La inclinación de la incubadora no formaba parte del cuidado estándar y durante los cambios de pañales, con frecuencia las piernas se levantaban en forma súbita. En 2021, la atención fue brindada por personal de enfermería que recibió una

TABLA 1. Diagrama de factores clave del Paquete de Cuidados Neonatales

Objetivo	Factor principal	Factores secundarios	Intervención potencial
Reducir la frecuencia de hemorragia intraventricular y de la hemorragia intraventricular grave en prematuros extremos.	Prevención de las fluctuaciones del flujo sanguíneo cerebral.	Educación de enfermería neonatal. Monitorización de la adherencia por parte del supervisor de enfermería.	Paquete de Cuidados Neonatales durante las primeras 72 horas. 1. Mantener la cabeza del niño en la línea media. 2. Elevar la cabecera de la incubadora hasta 30°. 3. Evitar la posición más baja de la cabeza. 4. Evitar la elevación súbita de las piernas. 5. Evitar los cambios súbitos de posición.

capacitación de 3 días sobre el PCN. El protocolo del PCN incluye mantener la cabeza del niño en la línea media, elevar la cabecera de la incubadora a 30° y evitar bajar la cabeza, levantar las piernas bruscamente o hacer cambios repentinos de posición en las primeras 72 horas (*Tabla 1*).

Un supervisor de enfermería observó la adherencia al protocolo, pero no fue formalmente cuantificada; la adherencia fue asumida pero no fue medida en forma objetiva. El protocolo PCN se limitó al cuidado de enfermería, pero también se instruyó a todo el plantel de la UCIN. Las medidas preventivas de la HIV-MG, como el manejo cuidadoso de los parámetros ventilatorios o la estabilización hemodinámica son aplicados por todos los miembros del equipo neonatal.

Los niños incluidos en el estudio se dividieron en dos grupos. El grupo 1 recibió cuidados estándares. El grupo 2 incluyó a los que recibieron el PCN. Para el análisis sobre HIV, se calculó un valor alfa de 0,05 y un valor beta del 80 %, que mostró que el número de pacientes incluidos en ambos grupos fue adecuado. Los criterios de exclusión se definieron como la presencia de anomalías mayores congénitas y del sistema nervioso central, anomalías cromosómicas y niños nacidos en otros centros.

Todos los pacientes fueron evaluados según el protocolo de monitoreo por ultrasonido para prematuros, definido por los mismos dos neonatólogos y equipos durante todo el periodo del estudio.⁹ Por su carácter retrospectivo, las imágenes por ultrasonido fueron analizadas en forma ciega por 2 especialistas sin considerar los diferentes tipos de cuidado de enfermería. La ecografía craneana se realizó en todos los pacientes por primera vez a las 24 horas de vida, y en segundo término a las 72 horas de vida. Los controles posteriores fueron semanales.⁹ Se utilizó la clasificación de Volpe para HIV-MG.^{2,9} La definición de HIV que requiere tratamiento fue la implementación de una intervención neuroquirúrgica (drenaje ventricular, derivación ventrículo-subgaleal, acceso ventricular) en prematuros que progresan hacia la hidrocefalia con el antecedente de HIV grave.¹⁰ La presencia de HIV-MG y la clasificación de las imágenes fueron verificadas por un especialista externo.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con SPSS versión 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Las variables continuas se presentan como medianas máximo-mínimo o medias (desviación estándar) según

la normalidad de su distribución; las variables categóricas se presentan como números y porcentajes. Para la comparación de las variables categóricas se utilizaron las pruebas de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher; para variables no paramétricas se usaron las pruebas U de Mann-Whitney y la prueba de Kruskal-Wallis. Mediante un análisis de regresión logística, se identificaron los factores con un efecto significativo en la HIV basados en el conocimiento previo. Los resultados se presentan como *odds ratios* (OR) e intervalo de confianza del 95 % (IC95%); el nivel de significancia estadística se estableció como $p < 0,05$.

RESULTADOS

De 20 920 nacimientos vivos durante el periodo del estudio, un total de 1407 prematuros fueron admitidos en la UCIN. Después de aplicar los criterios de exclusión, se incluyeron en el análisis final 186 historias clínicas de pacientes: en el grupo 1 de cuidado estándar hubo 105 niños y en el grupo 2 con la intervención del PCN se incluyeron 81 niños. La *Figura 1* muestra el flujograma de casos del estudio. Las características demográficas de la población se muestran en la *Tabla 2*. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p > 0,05$). En el análisis de comparación de resultados clínicos de ambos grupos, la displasia broncopulmonar tuvo una frecuencia significativamente más alta en el grupo 1 ($p < 0,05$) (*Tabla 3*).

El análisis posterior de los resultados en ambos grupos mostró un descenso estadísticamente significativo en la incidencia de cualquier grado de HIV-MG en el grupo 2 ($p < 0,05$). La frecuencia de mortalidad fue menor en el grupo 2 pero sin significancia a nivel estadístico. Los parámetros de la evolución neurológica se muestran en la *Tabla 4*. En el análisis de subgrupos según el peso al nacer, la frecuencia de HIV-MG disminuyó del 41 % al 24 % en los prematuros de < 1000 g después de implementar el PCN. La frecuencia de HIV-MG en prematuros de 1000-1500 g disminuyó del 25 % al 21 % con el PCN.

El análisis de regresión logística se hizo para determinar la asociación entre el PCN y cualquier grado de HIV, ajustado por EG, peso al nacer, puntaje de Apgar a los 5 minutos, uso de corticoides prenatales y forma de nacimiento (*odds ratio* ajustado -ORa- 0,51; IC95% 0,265-0,983; $p: 0,04$). Algunos confundidores

FIGURE 1. Flujograma de casos

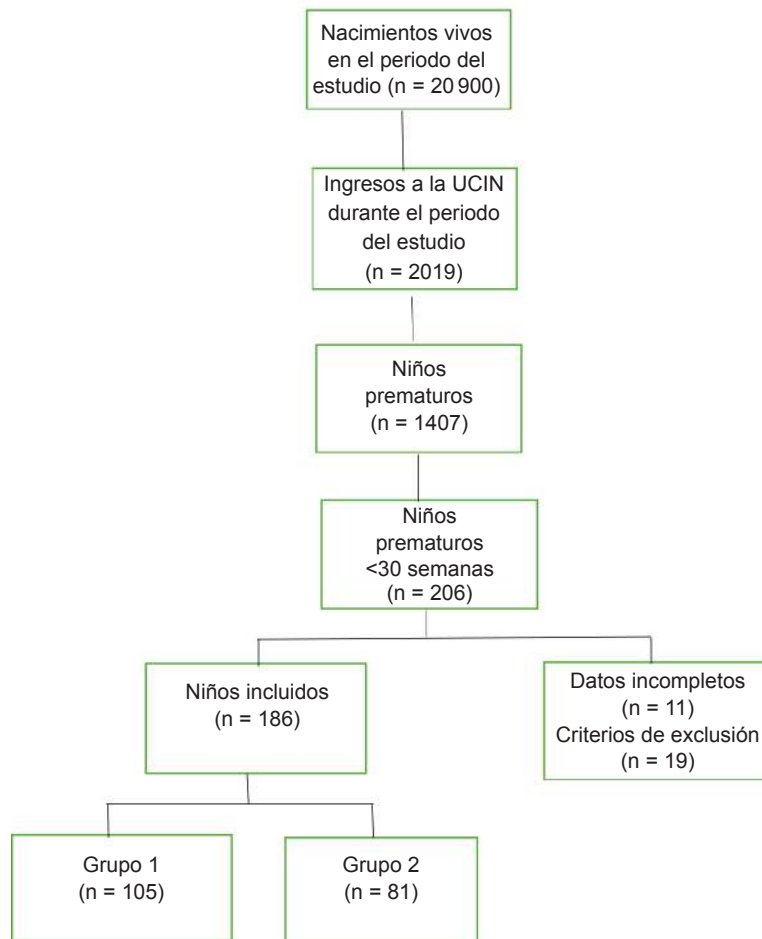


TABLA 2. Características neonatales y maternas

	Grupo 1 (n = 105)	Grupo 2 (n = 81)	p
Edad gestacional, mediana (RIC)	26 (24-28)	27 (25-29)	0.10 ^a
Peso al nacer en g, mediana (RIC)	860 (650-1045)	860 (695-1390)	0.20 ^a
Sexo, n (%)			
Masculino	57 (54)	38 (47)	0.30 ^b
Cesárea, n (%)	84 (80)	64 (79)	0.80 ^b
Puntaje de Apgar, mediana (RIC)			
Minuto 1	5 (3-7)	5 (4-7)	0.06 ^a
Minuto 5	7 (5-8)	7 (6-9)	0.07 ^a
Corticoides prenatales, n (%)			
No	46 (44)	34 (42)	0.90 ^a
Un curso	8 (8)	7 (9)	
Cursos repetidos	51 (48)	40 (49)	
Preeclampsia, n (%)	23 (22)	13 (16)	0.30 ^b
Corioamnionitis, n (%)	11 (11)	16 (20)	0.08 ^b
Multiparidad, n (%)	10 (10)	13 (16)	0.20 ^b
Restricción del crecimiento intrauterino, n (%)	9 (9)	10 (12)	0.60 ^b
Administración antenatal de sulfato de Mg, n (%)	67 (64)	56 (70)	0.70 ^b
Ligadura demorada del cordón, n (%)	65 (62)	52 (64)	0.90 ^b

^a Prueba U de Mann-Whitney; ^b Prueba de chi-cuadrado.

TABLA 3. Hallazgos clínicos

	Grupo 1 (n = 105)	Grupo 2 (n = 81)	p
Síndrome de dificultad respiratoria, n (%)	90 (86)	70 (86)	0,80 ^a
Intubación en sala de partos, n (%)	65 (62)	56 (69)	0,30 ^a
Intubación en las primeras 72 horas, n (%)	79 (75)	62 (77)	0,80 ^a
Tiempo de intubación en las primeras 72 horas (horas), mediana (RIC)	60 (2-72)	60 (10-72)	0,80 ^b
Surfactante mínimamente invasivo, n (%)	12 (11)	13 (16)	0,30 ^a
Extubación en las primeras 72 horas, n (%)	10 (10)	11 (14)	0,30 ^a
Pneumotórax, n (%)	7 (4)	5 (3)	0,90 ^a
Soporte inotrópico en las primeras 72 horas, n (%)	10 (10)	11 (14)	0,40 ^a
Requerimiento de plasma fresco congelado, n (%)	22 (21)	25 (31)	0,10 ^a
Ductus arterioso persistente, n (%)	54 (51)	37 (46)	0,40 ^a
Sepsis, n (%)	28 (26)	23 (28)	0,70 ^a
Enterocolitis necrosante, n (%)	7 (7)	4 (5)	0,70 ^b
Displasia broncopulmonar, n (%)	34 (32)	13 (16)	0,01 ^a
Retinopatía del prematuro que requirió tratamiento, n (%)	14 (13)	5 (6)	0,10 ^a

^a Prueba de chi-cuadrado; ^b prueba U de Mann-Whitne.

TABLA 4. Resultados neurológicos y mortalidad

	Grupo 1 (n = 105)	Grupo 2 (n = 81)	p
HIV (cualquier grado), n (%)	40 (38)	19 (24)	0,03 ^a
Leucomalacia periventricular, n (%)	6 (6)	4 (5)	1,00 ^b
HIV grave, n (%)	19 (18)	6 (7)	0,03 ^a
HIV que requirió intervención, n (%)	11 (11)	2 (3)	0,03 ^a
Infarto hemorrágico periventricular, n (%)	9 (9)	3 (4)	0,20 ^a
Convulsiones, n (%)	11 (11)	6 (7)	0,40 ^a
Muerte, n (%)	29 (28)	18 (22)	0,40 ^a

^a Prueba de chi-cuadrado de Pearson; ^b prueba de chi-cuadrado de Fisher.

HIV: hemorragia intraventricular.

TABLA 5. Asociación entre el Paquete de Cuidados Neonatales y la hemorragia intraventricular (modelo de regresión logística)

	Grupo 1 (n = 105)		Grupo 2 (n = 81)		ORa (IC95%)	p
	n	%	n	%		
Cualquier HIV	40	38,1 %	19	23,5 %	0,510 (0,265-0,983)	0,04
HIV grave	19	18,1 %	6	7,4 %	0,368 (0,138-0,984)	0,04

HIV: hemorragia intraventricular; ORa: odds ratio ajustado.

Modelo ajustado por edad gestacional, peso al nacer, puntaje de Apgar a los 5 minutos, corticoides prenatales y modo de parto.,

potencialmente relevantes, como corioamnionitis, uso de antibióticos y persistencia del ductus arterioso, no se ajustaron porque el tamaño muestral no era el adecuado. El análisis de regresión logística mostró una asociación con menor frecuencia de HIV grave (ORa: 0,368; IC95%: 0,138–0,984; p: 0,04) (Tabla 5).

DISCUSIÓN

Los niños prematuros tienen alto riesgo de HIV-MG por la inmadurez de su sistema inmune innato; la HIV-MG tiene un riesgo aumentado de morbimortalidad.^{11,12} Esta patología que ocurre en los primeros días de vida disminuye la posibilidad de supervivencia y puede causar daño permanente durante toda la vida.¹² En este

estudio, hubo una disminución importante de la frecuencia de cualquier grado de HIV-MG y de la HIV-MG grave después de la capacitación con el PCN dada a los profesionales de enfermería en la UCIN, en comparación con las frecuencias observadas en los prematuros antes de esta capacitación. Este estudio contribuye a la literatura científica neonatal como uno de los pocos reportes que sugieren que un PCN puede ayudar a reducir la HIV-MG.

La matriz germinal es una estructura fetal cerebral transitoria que produce neuronas específicas y células de la glía; retrograda en forma casi completa alrededor de las 36 semanas de gestación.^{13,14} Por su inmadurez y fragilidad vascular, la congestión venosa y la presión de las venas cerebrales aumentada, pueden provocar con facilidad una HIV-MG.^{2,15} El riesgo es particularmente alto en niños nacidos antes de las 30 semanas.¹⁶ Ocurre en forma típica en los primeros días de vida, con mayor frecuencia dentro de las 24 horas y puede progresar entre los días 3 a 5.

En este estudio se incluyeron todos los prematuros nacidos con <30 semanas que tenían riesgo de HIV-MG. La ecografía cerebral se realizó en las primeras 24 horas, se repitió a las 72 horas y luego cada semana durante la hospitalización. Este enfoque permitió capturar tanto las hemorragias tempranas como las evolutivas.

Las fluctuaciones súbitas del flujo cerebral pueden causar la HIV-MG. La regulación de la perfusión sanguínea cerebral y del flujo cerebral en los prematuros es más inmadura que en los niños nacidos de término y esto conduce a una circulación de "presión pasiva" porque el flujo cerebral no puede ser protegido durante las fluctuaciones de la presión sanguínea, dañando finalmente los vasos frágiles. En un estudio previo con niños de <1000 g, los prematuros fueron puestos en posición supina plana o con una elevación a 30°. Los resultados de ese estudio mostraron que la elevación de la cabeza a una posición de 30°, en la línea media, es segura y beneficiosa en términos de disminuir los requerimientos de FiO₂, mejorar la presión sanguínea media y potencialmente la supervivencia.¹⁷ En otro estudio se especuló que una posición fija supina no fisiológica de los niños por periodos prolongados provocaría agitación y podría asociarse con cambios hemodinámicos y causar una HIV grave.¹⁸ Sin embargo, hay también estudios que muestran que esto no altera

el flujo sanguíneo o la incidencia de HIV.^{19,20} En el estudio actual la hipótesis fue que podría verse un efecto importante al prevenir el aumento de la circulación sanguínea intracraneal con una elevación a 30°.

Los resultados del PCN en algunos estudios mostraron variaciones según la edad gestacional. En un estudio se observó una disminución importante en la lesión cerebral grave y en los índices de mortalidad, en particular en niños de <27 semanas.²¹ De igual modo, un estudio posterior mostró el efecto y los resultados favorables del cuidado de neuroprotección basado en la evidencia, sobre la discapacidad en el neurodesarrollo a largo plazo en niños prematuros extremos.²² En otro estudio con espectroscopia del infrarrojo cercano (NIRS) en niños de mayor edad gestacional, los cambios hemodinámicos relacionados con la posición se vieron únicamente en el subgrupo de niños nacidos con <26 semanas de gestación.^{23,24}

Un estudio encontró que implementar un conjunto de prácticas basadas en la evidencia, potencialmente mejores, utilizando un conjunto específico de órdenes electrónicas, se asoció con tasas más bajas de HIV grave o muerte en la primera semana entre los niños prematuros extremos. Evaluaron objetivamente el efecto de los paquetes mediante metodología de mejora en la calidad y demostraron que la tasa de HIV grave o muerte en la primera semana de vida, disminuyó del 27,4 % al 15,0 %.²⁵ En el estudio actual, luego de la implementación del PCN se observó una disminución en la incidencia de HIV-MG desde el 41 % al 24 % en prematuros con peso al nacer <1000 g. Es crucial tener este descenso sustancial, especialmente en los prematuros con <1000 g que están más predispuestos a la HIV-MG. En nuestro estudio, aunque hubo una diferencia importante en la frecuencia de HIV grave entre los grupos, no hubo diferencias en los índices de mortalidad, posiblemente porque la HIV no es el único factor que influye la mortalidad en los niños muy prematuros, y nuestro tamaño muestral fue relativamente pequeño.

Además de varios estudios relacionados con el posicionamiento con la cabeza elevada, hay también reportes en la literatura con respecto a la rotación izquierda/derecha o la inclinación de la cabeza de los prematuros. Estos estudios mostraron que la rotación o la inclinación de la cabeza no tienen efecto importante sobre la oxigenación cerebral de los prematuros.^{22,26} En

una revisión sobre hemodinamia cerebral, se enfatizó que no se observó un efecto sobre la hemodinamia cerebral luego de rotar o disminuir la posición. Sin embargo, la mayoría de los prematuros evaluados tenían más de 1 semana y por lo tanto, habían pasado el periodo de mayor riesgo para HIV-MG.²⁷ Se ha demostrado que tanto la educación del plantel profesional, como la implementación precisa de la primera hora de vida (hora de oro) y la concientización sobre los procedimientos reducen la frecuencia de HIV grave en los prematuros.^{28,29} En este estudio, se evaluó el posicionamiento en la línea media, y se evitó la rotación derecha/izquierda porque puede alterar el flujo sanguíneo.

La adherencia al paquete es crítica para su efectividad. En nuestro estudio, la adherencia fue asumida pero no medida objetivamente, lo que representa una limitación sobre nuestros hallazgos. Estudios anteriores mostraron que los aumentos en la adherencia se asociaron con reducciones importantes de los índices de HIV grave. Ellos encontraron que la tasa de adherencia al paquete mejoró desde el 24 % al 88 % y la incidencia de HIV grave disminuyó del 9,8 % al 2,4 %, una reducción del 76 % desde la línea basal.³⁰ La metodología de mejora de la calidad en la más apropiada para la evaluación objetiva del efecto de la implementación de paquetes de medidas.^{25,30} Las mejoras que se hacen en la UCIN, como la capacitación del equipo profesional y la utilización apropiada de los recursos, afectan la aplicabilidad del paquete. Además, la adherencia del equipo profesional y las diferencias en los entornos de las UCIN pueden potencialmente afectar la eficacia.

Sin embargo, este estudio tiene algunas limitaciones que se deben mencionar. En primer término, fue un estudio retrospectivo unicéntrico. Como se realizó en un solo centro, los resultados no se pueden extrapolar a otras unidades o países, pero pueden contribuir con ideas para nuevos estudios y aplicaciones prácticas. La segunda limitación es la falta de medición de la adherencia y la imposibilidad de establecer causalidad. Pueden haber habido innovaciones en neonatología en los diferentes años, aunque no hubo diferencia en el protocolo de tratamiento en nuestra unidad, y no hubo cambios importantes y conocidos en la relación enfermería-paciente ni en el perfil de esta relación. Dado que la adherencia fue monitorizada informalmente y no fue cuantificada objetivamente, la fidelidad con la intervención

es incierta. Futuros estudios deberían incluir auditoría objetiva de la adherencia para reforzar la validez. En tercer lugar, en nuestro estudio registramos el grado más alto de heorragia en las primeras 72 horas, y no identificamos en forma específica los casos de hemorragia progresiva. Algunos confundidores potencialmente relevantes como corioamnionitis, uso de antibióticos y persistencia del ductus arterioso, no se ajustaron en el modelo de regresión logística porque no había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos y por el tamaño muestral inadecuado. Esta limitación reduce la posibilidad de generalizar o hacer inferencias causales. Finalmente, este estudio describe los efectos de la implementación de un paquete de cuidados de posicionamiento y no de cada posición en forma individual. Sería mejor confirmar los hallazgos hemodinámicos con ultrasonido Doppler y NIRS; deben ser mirados como preliminares o pilotos y, aunque mostraron evidencias en favor del PCN, nuestros resultados todavía no pueden interpretarse definitivamente. Se deben planificar futuros estudios que demuestren la causalidad. Las fortalezas del estudio fueron que las ecografías cerebrales de todos los pacientes fueron evaluadas por los mismos dos neonatólogos. Además, las evaluaciones y la clasificación de las imágenes fueron verificadas por un experto externo. Al realizar las ecografías cerebrales dentro de las 6 horas del ingreso, los casos con hemorragias intrauterinas se excluyeron del estudio por lo que los efectos del PCN se demostraron con mayor claridad.

CONCLUSIONES

Este estudio sugiere un beneficio potencial del PCN en reducir la HIV-MG. También sugiere que el aumento de la concientización, la estandarización y la modificación del cuidado neonatal durante el periodo de mayor riesgo de HIV en los niños prematuros puede afectar los índices de HIV-MG. Estos hallazgos deben ser mirados como preliminares y generadores de hipótesis, resaltando la necesidad de estudios prospectivos y multicéntricos. ■

REFERENCIAS

1. Volpe JJ. Brain injury in premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol.* 1998;5(3):135-51. doi: 10.1016/s1071-9091(98)80030-2.
2. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:173-

99. doi: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00008-4.
3. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics*. 2014;133(1):55-62. doi: 10.1542/peds.2013-0372.
 4. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039-51. doi: 10.1001/jama.2015.10244.
 5. Su BH, Hsieh WS, Hsu CH, Chang JH, Lien R, Lin CH, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from Taiwan: comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatr Neonatol*. 2015;56(1):46-52. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.05.002.
 6. Persad N, Kelly E, Amaral N, Neish A, Cheng C, Fan CS, et al. Impact of a "Brain Protection Bundle" in Reducing Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants <30 weeks GA: A Retrospective Single Centre Study. *Children (Basel)*. 2021;8(11):983. doi: 10.3390/children8110983.
 7. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res*. 2010;67(1):1-8. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181c1b176.
 8. Alderliesten T, Lemmers PM, Smarius JJ, van de Vosse RE, Baerts W, van Bel F. Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants who develop perintra-ventricular hemorrhage. *J Pediatr*. 2013;162(4):698-704.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.09.038.
 9. Çizmeçi MN, Akın MA, Özek E. Turkish Neonatal Society Guideline on the Diagnosis and Management of Germinal Matrix Hemorrhage-Intraventricular Hemorrhage and Related Complications. *Turk Arch Pediatr*. 2021;56(5):499-512. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2021.21142.
 10. de Bijl-Marcus K, Brouwer AJ, De Vries LS, Groenendaal F, Wezel-Meijler GV. Neonatal care bundles are associated with a reduction in the incidence of intraventricular haemorrhage in preterm infants: a multicentre cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(4):419-424. doi: 10.1136/archdischild-2018-316692.
 11. Kadri H, Mawla AA, Kazah J. The incidence, timing, and predisposing factors of germinal matrix and intraventricular hemorrhage (GMH/IVH) in preterm neonates. *Childs Nerv Syst*. 2006;22(9):1086-90. doi: 10.1007/s00381-006-0050-6.
 12. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56. doi: 10.1542/peds.2009-2959.
 13. Raets MM, Dudink J, Govaert P. Neonatal disorders of germinal matrix. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28 Suppl 1:2286-90. doi: 10.3109/14767058.2013.796169.
 14. Corbin JG, Gaiano N, Juliano SL, Poluch S, Stancik E, Haydar TF. Regulation of neural progenitor cell development in the nervous system. *J Neurochem*. 2008;106(6):2272-87. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05522.x.
 15. Adcock B, Carpenter S, Bauer J, Giannone P, Schadler A, Chishti A, et al. Acute kidney injury, fluid balance and risks of intraventricular hemorrhage in premature infants. *J Perinatol*. 2020;40(9):1296-300. doi: 10.1038/s41372-020-0613-5.
 16. Christian EA, Jin DL, Attenello F, Wen T, Cen S, Mack WJ, et al. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000-2010. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;17(3):260-9. doi: 10.3171/2015.7.PEDS15140.
 17. Kochan M, Leonardi B, Firestone A, McPadden J, Cobb D, Shah TA, et al. Elevated midline positioning of extremely low birth weight infants: effects on cardiopulmonary function and the incidence of periventricular-intraventricular hemorrhage. *J Perinatol*. 2019;39(1):54-62. doi: 10.1038/s41372-018-0261-1.
 18. Kumar P, Carroll KF, Prazad P, Raghavan A, Waruingi W, Wang H. Elevated supine midline head position for prevention of intraventricular hemorrhage in VLBW and ELBW infants: a retrospective multicenter study. *J Perinatol*. 2021;41(2):278-85. doi: 10.1038/s41372-020-00809-6.
 19. Buckley EM, Cook NM, Durduran T, Kim MN, Zhou C, Choe R, et al. Cerebral hemodynamics in preterm infants during positional intervention measured with diffuse correlation spectroscopy and transcranial Doppler ultrasound. *Opt Express*. 2009;17(15):12571-81. doi: 10.1364/oe.17.012571.
 20. Gross M, Engel C, Trotter A. Evaluating the Effect of a Neonatal Care Bundle for the Prevention of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants. *Children (Basel)*. 2021;8(4):257. doi: 10.3390/children8040257.
 21. Murthy P, Zein H, Thomas S, Scott JN, Abou Mehrem A, Esser MJ, et al. Neuroprotection Care Bundle Implementation to Decrease Acute Brain Injury in Preterm Infants. *Pediatr Neurol*. 2020;110:42-8. doi: 10.1016/j.pediatrneuro.2020.04.016.
 22. Benlamri A, Murthy P, Zein H, Thomas S, Scott JN, Abou Mehren A, et al. Neuroprotection care bundle implementation is associated with improved long-term neurodevelopmental outcomes in extremely premature infants. *J Perinatol*. 2022;42(10):1380-4. doi: 10.1038/s41372-022-01443-0.
 23. Ancora G, Maranella E, Aceti A, Pierantoni L, Grandi S, Corvaglia L, et al. Effect of posture on brain hemodynamics in preterm newborns not mechanically ventilated. *Neonatology*. 2010;97(3):212-7. doi: 10.1159/000253149.
 24. Ferreira DM, Girao ALA, Silva AVSE, Chaves EMC, de Almeida PC, Freire VS, et al. Application of a Bundle in the Prevention of Peri-Intraventricular Hemorrhage in Preterm Newborns. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2020;34(2):E5-11. doi: 10.1097/JPN.0000000000000482.
 25. Travers CP, Gentle S, Freeman AE, Nichols K, Shukla VV, Purvis D, et al. A Quality Improvement Bundle to Improve Outcomes in Extremely Preterm Infants in the First Week. *Pediatrics*. 2022;149(2):e2020037341. doi: 10.1542/peds.2020-037341.
 26. Liao SM, Rao R, Mathur AM. Head Position Change Is Not Associated with Acute Changes in Bilateral Cerebral Oxygenation in Stable Preterm Infants during the First 3 Days of Life. *Am J Perinatol*. 2015;32(7):645-52. doi: 10.1055/s-0034-1390348.
 27. de Bijl-Marcus KA, Brouwer AJ, de Vries LS, van Wezel-Meijler G. The Effect of Head Positioning and Head Tilting on the Incidence of Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants: A Systematic Review. *Neonatology*. 2017;111(3):267-79. doi: 10.1159/000449240.
 28. Chiriboga N, Cortez J, Pena-Ariet A, Makker K, Smotherman C, Gautam S, et al. Successful implementation of an intracranial hemorrhage (ICH) bundle in reducing severe ICH: a quality improvement project. *J Perinatol*. 2019;39(1):143-51. doi: 10.1038/s41372-018-0257-x.
 29. Tang I, Huntingford S, Zhou L, Fox C, Miller T, Krishnamurthy MB, et al. Reducing severe intraventricular haemorrhage rates in <26-week preterm infants with bedside assessment and care bundle implementation. *Acta Paediatr*. 2025;114(6):1179-88. doi: 10.1111/apa.17542.
 30. Kolnik SE, Upadhyay K, Wood TR, Juul SE, Valentine GC. Reducing Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants with Improved Care Bundle Adherence. *Pediatrics*. 2023;152(3):e2021056104.

Could a neonatal care bundle be a promising strategy for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants? A retrospective cohort study

Ipek Guney Varal¹ , Pelin Dogan¹ , Guneş O. Izmir Dikici² 

ABSTRACT

Background. Germinal matrix-intraventricular hemorrhage (GM-IVH) remains a major cause of morbidity and mortality in preterm infants, particularly in the first days of life.

Objectives. The aim of this study was to describe the results of introducing the Neonatal Care Bundle (NCB) in the first 72 hours of life on the incidence of GM-IVH in preterm infants.

Methods. A retrospective-observational cohort study of preterm infants with a gestational age <30 weeks and with birthweight <1500 g, before and after the implementation of the protocol, with historical control was conducted. The infants were divided into two groups. Group 1 included infants that received standard neonatal care, and Group 2 included infants that received the NCB. The NCB protocol includes keeping the infant in the midline head position, elevating the head of the incubator to 30°, and avoiding a head lowering position, sudden raising of the legs, or sudden position changes for the first 72 hours.

Results. In total, 186 preterm infants were enrolled. The frequency of any grade of GM-IVH and severe IVH were statistically significantly lower in NCB group ($p < 0.05$). In the subgroup analyses of the patients according to birth weight, the rate of GM-IVH was seen to decrease from 41% to 24% in preterm infants <1000 g after NCB.

Conclusion. This study adds to the limited literature suggesting that rates of GM-IVH may decrease with increased awareness, standardization, and careful neonatal care during the first 72 hours, the period when preterm infants are at the highest risk.

Keywords: patient care bundles; cerebral intraventricular hemorrhage; neonate; infant, premature.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10776>.eng

To cite: Guney Varal I, Dogan P, Izmir Dikici GO. Could a neonatal care bundle be a promising strategy for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants? A retrospective cohort study. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510776.

¹ Department of Pediatrics, Division of Neonatology; ² Department of Pediatrics; University of Health Sciences, Bursa Medical Faculty, Yuksek Ihtisas Teaching Hospital, Bursa/Turkey.

Correspondence to Ipek Guney Varal: ipekguneyvaral@gmail.com

Financing: None.

Conflict of interest: None.

Received: 6-3-2025

Accepted: 10-8-2025



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

INTRODUCTION

Germinal matrix-intraventricular hemorrhage (GM-IVH) is a serious complication, especially in preterm births and is the most common cause of cerebral damage seen in preterm.¹ Despite the advances and developments in perinatal care and neonatology in recent years, it continues to be a major problem with a deleterious effect on neurological development and mortality.^{2,3} As demonstrated in the current literature, the incidence of GM-IVH increases with declining gestational age. It is most diagnosed in preterm born less than 32 weeks and with a birth weight below 1500 grams. Current literature reports an incidence of 20-25%.⁴ In the cohort of extremely preterm born at less than 26 weeks, the prevalence of GM-IVH has been reported to be approximately 45%.⁵ Despite numerous quality improvement initiatives, data on the incidence of severe IVH from other regions shows that the rate across Canada has remained unchanged over the five-year period from 2013-2017. This rate is 20-22% in infants aged 22-25 weeks and 7-10% in infants aged 26-28 weeks.⁶

The most common causes of GM-IVH include alterations in cerebral blood flow, a deficient extravascular matrix, and fragility of the immature cerebral germinal matrix vessels in preterm infants.⁷ Fluctuations in cerebral blood flow caused by disruptions and impairment in autoregulation, especially in very premature infants, lead to an

increase in cerebral venous flow and GM-IVH.⁸ Consequently, the occurrence of GM-IVH can be avoided by implementing meticulous procedures and interventions within the initial 72-hour period, along with the mitigation of alterations in cerebral blood flow. The aim of this study was to describe the results of introducing the Neonatal Care Bundle (NCB) in the first 72 hours of life on the incidence of GM-IVH in preterm infants.

MATERIALS AND METHODS

Approval for this retrospective-single center study, conducted in a university hospital between January 2020-December 2021, was approved by the Ethics Committee (2011-KAEK-252022/06-09). The study cohort comprised preterm infants born <30 weeks and with birthweight <1500 g, who were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Standard, routine nursing care was provided in our unit in 2020. Patients were positioned in various positions without paying attention to the position of the head. Tilting the incubator was not part of routine care and during diaper change the legs were often suddenly lifted. In 2021, nursing care was provided by nurses who received 3-day NCB bundle training. The NCB protocol includes keeping the head of the infant in the midline head position, elevating the head of the incubator to 30°, and avoiding a head lowering position, sudden raising of the legs, or sudden

TABLE 1. Key driver diagram of Neonatal Care Bundle

AIM	PRIMARY DRIVER	SECONDARY DRIVER	POTENTIAL INTERVENTION
Reduce rate of intraventricular hemorrhage and severe intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants.	Prevention of fluctuations in cerebral blood flow.	Education of neonatal nurses. Monitorization of adherence by supervising nurse.	Neonatal Care Bundle (NCB) for the first 72 hours. 1. Keeping the head of the infant in the midline position. 2. Elevating the head of the incubator to 30°. 3. Avoiding a head lowering position. 4. Avoiding sudden raising of the legs. 5. Avoiding sudden position changes.

position changes for the first 72 hours (*Table 1*). Adherence to the protocol was observed by a supervising nurse, but was not formally quantified; therefore, adherence was assumed rather than objectively measured. The NCB protocol was limited to nursing care, but all the NICU staff was instructed as well. Preventive measures of GMH-IVH such as careful management of ventilatory settings or hemodynamic stabilization are routinely applied by other members of the NICU team. The infants included in the study were divided in two groups. Group 1 included that received standard care, Group 2 included that received the NCB care. For the IVH analysis, an alpha value of 0.05 and a beta value of 80% were aimed and showed that the number of patients to be included in both arms was adequate. The study exclusion criteria were defined as the presence of major congenital and central nervous system abnormalities, chromosomal abnormalities, and infants born in other centres.

All patients were evaluated according to the preterm ultrasonographic monitoring protocol defined by the same 2 neonatologists with same devices for both periods.⁹ Since our study was a retrospective study, ultrasound images were analysed blindly by the same 2 specialists without considering the change in nursing care. Cranial ultrasound scanning (cUS) was performed on all patients for the first time in the first 24 hours and for the second time at 72 hours of age, and then weekly cUS follow-up was performed.⁹ Classification of GM-IVH was made as described by Volpe.^{2,9} The definition of IVH requiring treatment is the implementation of neurosurgical intervention (such as ventricular drainage, ventriculo-subgaleal shunt, ventricular access) in preterms progressing to hydrocephalus due to severe IVH.¹⁰ The presence of GMH-IVH and the classification of the images were verified by an external specialist.

Statistical analysis

Study data were analysed statistically using SPSS version 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Continuous variables were presented as median (minimum-maximum) or mean (standard deviation), according to the normality of the distribution, and categorical values were presented as numbers and percentages. Chi-square analysis or Fisher's exact test was used for comparisons of categorical variables, the Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis's test were used for comparisons of non-parametric variables.

Factors with a significant effect on IVH based on prior knowledge were identified using logistic regression analysis. Results were presented as odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI), and the level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Of the 20 920 live births during the defined study time, a total of 1407 premature infants were admitted to the NICU. After implementation of the study exclusion criteria, 186 patient files were included in the final assessment; 105 infants in Group 1 who were administered standard care, and 81 infants in Group 2 who were administered the NCB intervention. A comprehensive flowchart delineating the study population is presented in *Figure 1*, while the demographic characteristics of the study population are shown in *Table 2*. There was no statistically significant difference between groups ($p > 0.05$). In the comparisons of clinical outcomes between the groups, bronchopulmonary dysplasia was determined at a statistically significantly higher rate in Group 1 ($p < 0.05$) (*Table 3*).

A subsequent analysis of the outcomes of the groups revealed a statistically significant decrease in the incidence of any grade of GM-IVH in Group 2 compared to Group 1 ($p < 0.05$). The incidence of severe IVH and IVH requiring treatment was found to be statistically significantly lower in Group 2 ($p < 0.05$). The mortality rate was lower in Group 2 but not at level of statistical significance. Neurological outcomes parameters are shown in *Table 4*. In the subgroup analyses of the infants according to birth weight, the rate of GM-IVH was seen to decrease from 41% to 24% in preterm infants < 1000 g after NCB. The rate of GM-IVH in preterm infants between 1000-1500 g was seen to decrease from 25% to 21% after NCB.

Logistic regression analysis was conducted to determine the association of the NCB on any grade IVH when adjusted for GA, birthweight, 5-min Apgar score, antenatal steroid use, and mode of delivery (adjusted odds ratio (OR): 0.510; 95% confidence interval (CI): 0.265–0.983; $p = 0.04$). Some potentially relevant confounders, such as chorioamnionitis, antibiotic use, and PDA, were not adjusted due to the inadequate sample size. The logistic regression analysis results also showed the association with lower severe IVH rates (adjusted OR: 0.368; 95% CI: 0.138–0.984; $p = 0.04$) (*Table 5*).

FIGURE 1. Flowchart of the study

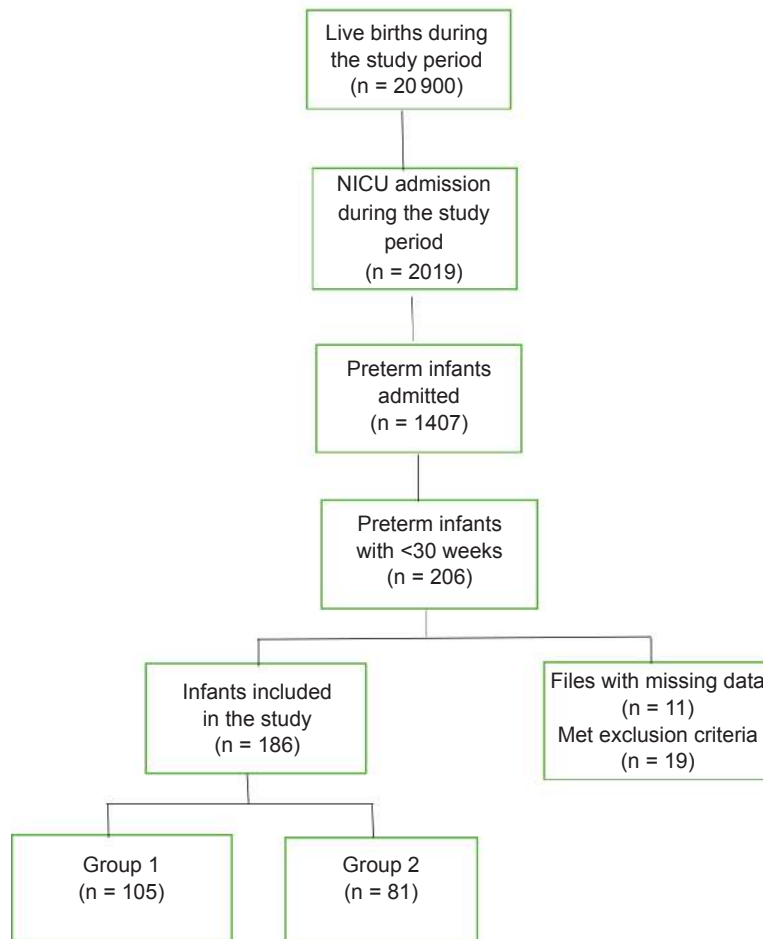


TABLE 2. Neonatal and maternal characteristics of the study groups

	Group 1 (n = 105)	Group 2 (n = 81)	p
Gestational age, week median (IQR)	26 (24-28)	27 (25-29)	0.10 ^a
Birth weight, g median (IQR)	860 (650-1045)	860 (695-1390)	0.20 ^a
Sex, n (%)			
Male	57 (54)	38 (47)	0.30 ^b
Caesarean section, n (%)	84 (80)	64 (79)	0.80 ^b
Apgar score, median (IQR)			
Minute 1	5 (3-7)	5 (4-7)	0.06 ^a
Minute 5	7 (5-8)	7 (6-9)	0.07 ^a
Antenatal steroids, n (%)			0.90 ^a
No	46 (44)	34 (42)	
Single course	8 (8)	7 (9)	
Repeated course	51 (48)	40 (49)	
Preeclampsia, n (%)	23 (22)	13 (16)	0.30 ^b
Chorioamnionitis, n (%)	11 (11)	16 (20)	0.08 ^b
Multiparity, n (%)	10 (10)	13 (16)	0.20 ^b
Intrauterine growth retardation, n (%)	9 (9)	10 (12)	0.60 ^b
Antenatal Mg sulphate administration, n (%)	67 (64)	56 (70)	0.70 ^b
Delay cord clamping, n (%)	65 (62)	52 (64)	0.90 ^b

^a Mann-Whitney U test, ^b Chi-square test.

TABLE 3. Clinical findings of the groups

	Group 1 (n = 105)	Group 2 (n = 81)	p
Respiratory distress syndrome, n (%)	90 (86)	70 (86)	0.80 ^a
Intubation at the delivery room, n (%)	65 (62)	56 (69)	0.30 ^a
Intubation in the first 72 hours, n (%)	79 (75)	62 (77)	0.80 ^a
Intubation time in the first 72 hours (hours), median (IQR)	60 (2-72)	60 (10-72)	0.80 ^b
Minimally invasive surfactant, n (%)	12 (11)	13 (16)	0.30 ^a
Extubating in first 72 hours, n (%)	10 (10)	11 (14)	0.30 ^a
Pneumothorax, n (%)	7 (4)	5 (3)	0.90 ^a
Inotropic support in the first 72 hours, n (%)	10 (10)	11 (14)	0.40 ^a
Need for fresh frozen plasma, n (%)	22 (21)	25 (31)	0.10 ^a
Patent ductus arteriosus, n (%)	54 (51)	37 (46)	0.40 ^a
Sepsis, n (%)	28 (26)	23 (28)	0.70 ^a
Necrotizing enterocolitis, n (%)	7 (7)	4 (5)	0.70 ^c
Bronchopulmonary dysplasia, n (%)	34 (32)	13 (16)	0.01 ^a
Retinopathy of prematurity requiring treatment, n (%)	14 (13)	5 (6)	0.10 ^a

^a Chi square test, ^b Mann-Whitney U test.

TABLE 4. Neurological outcomes and mortality

	Group 1 (n = 105)	Group 2 (n = 81)	p
IVH (any phase), n (%)	40 (38)	19 (24)	0.03^a
Cystic PVL, n (%)	6 (6)	4 (5)	1.00 ^b
Severe IVH, n (%)	19 (18)	6 (7)	0.03^a
IVH requiring intervention, n (%)	11 (11)	2 (3)	0.03^a
PVHI, n (%)	9 (9)	3 (4)	0.20 ^a
Seizure, n (%)	11 (11)	6 (7)	0.40 ^a
Death, n (%)	29 (28)	18 (22)	0.40 ^a

^a Pearson Chi-square test test, ^b Fisher's Chi square test.

IVH: intraventricular hemorrhage; pvl: periventricular leukomalacia; pvhi: periventricular hemorrhagic infarct.

TABLE 5. Association of Neonatal Care Bundle with intraventricular hemorrhage (logistic regression model)

	Group 1 (n = 105)		Group 2 (n = 81)		aOR (95% CI)	p
	n	%	n	%		
Any IVH	40	38,1%	19	23,5%	0.510 (0.265-0.983)	0.04
Severe IVH	19	18,1%	6	7,4%	0.368 (0.138-0.984)	0.04

IVH: intraventricular hemorrhage.

Model adjusted for GA, birthweight, 5-min Apgar score, antenatal steroid use, and mode of delivery.

DISCUSSION

Premature infants are highly at risk of GM-IVH due to the immaturity of their innate immune system, and GM-IVH has an increased risk of morbidity and mortality.^{11,12} This condition occurring in the first days of life both decreases the chance of survival and can cause lifelong

permanent damage.¹² In this study, there was a significant decrease in the rates of any-grade GM-IVH and severe GM-IVH after NCB training given to nurses in NICU compared to the rates seen in preterm infants before training. This study contributes to the neonatal literature as one of the few reports suggesting that NCB may help reduce GM-IVH.

The germinal matrix is a transient fetal brain structure that produces specific neurons and glial cells and regresses almost completely by 36 weeks of gestation.^{13,14} Because of its immaturity and vascular fragility, venous congestion and increased cerebral venous pressure can easily lead to GM-IVH.^{2,15} Therefore, the risk is particularly high in infants born before 30 weeks.¹⁶ GM-IVH typically occurs in the first few days of life, most often within 24 hours, and may progress between days 3 and 5.

In the present study, all preterm infants born at <30 weeks who were at risk of GM-IVH were included. Cranial ultrasound was performed within the first 24 hours, repeated at 72 hours, and then weekly during hospitalization. This approach allowed us to capture both early and evolving hemorrhages.

Sudden fluctuations in cerebral blood flow can cause GM-IVH. The regulation of cerebral blood perfusion and blood flow in preterm infants is more immature than in term neonates, and this leads to “pressure passive” circulation because cerebral blood flow cannot be protected during blood pressure fluctuations, ultimately damaging fragile vessels. In a previous study of infants weighing <1000 g, the infants were positioned flat supine or in a 30° elevated position. The results of that study showed that head elevation position of 30° with the head maintained in the midline is safe and beneficial in terms of lower FiO₂ requirements, improved mean blood pressure, and potentially improved survival.¹⁷ In another study, it was speculated that a non-physiological fixed supine position for prolonged periods in infants resulted in agitation, and this could be associated with hemodynamic changes causing severe IVH.¹⁸ However, there are also studies showing that this does not alter blood flow or the incidence of IVH.^{19,20} In the presented study, it was hypothesized that a significant effect would be seen by preventing an increase in intracranial blood circulation with elevation of 30°.

The results of the NCB in certain studies have shown variation according to GA. In one study, a significant decrease was observed in severe brain injury and mortality rates, particularly in infants <27 weeks.²¹ However, a following study demonstrated the effect and favorable outcomes of an evidence-based neuroprotection care on long-term neurodevelopmental impairment (NDI) in extremely premature infants.²² In a further study conducted with NIRS on older infants, position-related hemodynamic changes were only

observed in the subgroup of infants born less than 26 weeks gestational age.^{23,24}

A study found that implementing a bundle of evidence-based, potentially better practices using specific electronic order sets was associated with a lower rate of severe IVH or death in the first week among extremely preterm infants. They objectively assessed the effect of bundles using quality improvement methodology and demonstrated that the rate of severe IVH or death in the first week after birth decreased from the baseline rate of 27.4% to 15.0%.²⁵ In the present study, a decline in the incidence of GM-IVH was observed, from 41% to 24%, in preterm infants with a birth weight of <1000 g, following NCB implementation. It is crucial to have this substantial decrease, especially in preterm infants with birth weights of <1000 g, who are most predisposed to GM-IVH. In our study, although there was a significant difference in the rate of severe hemorrhage between the groups, there was no difference in mortality rate, possibly because IVH was not the only factor influencing mortality in very preterm infants, and our sample size was relatively small.

In addition to many studies related to elevated head positioning, there are also reports in the literature regarding head left/right rotation or head-tilting in premature infants. These studies have indicated that head-rotation or head-tilting has no significant effect on cerebral oxygenation in preterm infants.^{22,26} In a review of cerebral hemodynamics, it was emphasized that no effect was seen on cerebral hemodynamics after the head turning and/or lowering position. However, most of the preterm infants evaluated were older than 1 week and had thus passed the period of greatest risk for GM-IVH.²⁷ It has been demonstrated that both staff education, accurate implementation in the golden hour and awareness of interventions reduce the rates of severe hemorrhage in preterms.^{28,29} In this study, midline positioning was evaluated, and right/left rotation, which can alter the flow of blood, was avoided.

Adherence to the bundle is critical for its effectiveness. In our study, adherence was assumed rather than objectively measured, which represents a limitation of our findings. Previous studies have shown that improvements in adherence are associated with significant reductions in severe IVH rates. They demonstrated that the rate of adherence to the bundle improved from 24% to 88%, and the

incidence of severe IVH decreased from 9.8% to 2.4%, a reduction of 76% from baseline.³⁰ The quality improvement (QI) methodology is the most appropriate for objectively assessing the effect of the implementation of packages of measures or bundles.²⁵⁻³⁰ Improvements that are made in the NICU, such as staff training and appropriate resource utilization, affect bundle applicability. However, staff compliance and differences in NICU environments could potentially effect efficacy.

Nevertheless, this study has some limitations that should be mentioned. First, it was a retrospective, single-center study. As the study was conducted in a single center, the results cannot be extrapolated to other units or countries but can provide ideas for new studies and practical applications. The second limitation is unmeasured adherence and the inability to establish causality. There may have been innovations in neonatology in different years, although there was no difference in the treatment protocol in our unit, and there were no statistically significant and known changes in the nurse-to-patient ratio and the nurse-patient profile. Because adherence was monitored informally and not objectively quantified, fidelity to the intervention remains uncertain. Future studies should include objective adherence audits to strengthen validity. Third, in our study, we recorded the highest grade of hemorrhage in the first 72 hours, and we did not specifically identify cases of increased hemorrhage. Some potentially relevant confounders, such as chorioamnionitis, antibiotic use, and PDA, were not adjusted for in the logistic regression model because there were no statistically significant differences in these confounders between the groups and because of the inadequate sample size. This limitation reduces the ability to generalize or to make causal inferences. In summary, this study describes the effects of care bundle implementation as a bundle of positioning and not each position individually. Finally, it would be better to confirm the hemodynamic findings with Doppler USG and NIRS. These findings should be regarded as preliminary or pilot, and while they showed evidence in favor of the NCB, our results still cannot be interpreted definitively, so further studies demonstrating causality should be planned. Strengths of this study was that the cUS of all the patients were evaluated by the same two neonatologists. However, evaluations and the classification of the images were verified by

an external expert. By performing the cUS within six hours of admission, cases with intrauterine hemorrhage were excluded from the study, and, thus, the effect of NCB was demonstrated more clearly.

CONCLUSIONS

This study suggests a potential benefit of NCB in reducing GM-IVH. It also suggests that increasing awareness, standardization, and modifying neonatal care during the period of highest IVH risk in preterm infants may affect GM-IVH rates. These findings should be regarded as preliminary and hypothesis-generating, highlighting the need for prospective, multicenter studies. ■

REFERENCES

1. Volpe JJ. Brain injury in premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol.* 1998;5(3):135-51. doi: 10.1016/s1071-9091(98)80030-2.
2. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:173-99. doi: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00008-4.
3. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics.* 2014;133(1):55-62. doi: 10.1542/peds.2013-0372.
4. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA.* 2015;314(10):1039-51. doi: 10.1001/jama.2015.10244.
5. Su BH, Hsieh WS, Hsu CH, Chang JH, Lien R, Lin CH, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from Taiwan: comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(1):46-52. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.05.002.
6. Persad N, Kelly E, Amaral N, Neish A, Cheng C, Fan CS, et al. Impact of a "Brain Protection Bundle" in Reducing Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants <30 weeks GA: A Retrospective Single Centre Study. *Children (Basel).* 2021;8(11):983. doi: 10.3390/children8110983.
7. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res.* 2010;67(1):1-8. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181c1b176.
8. Alderliesten T, Lemmers PM, Smarius JJ, van de Vosse RE, Baerts W, van Bel F. Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants who develop periventricular hemorrhage. *J Pediatr.* 2013;162(4):698-704.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.09.038.
9. Çizmeçi MN, Akin MA, Özek E. Turkish Neonatal Society Guideline on the Diagnosis and Management of Germinal Matrix Hemorrhage-Intraventricular Hemorrhage and Related Complications. *Turk Arch Pediatr.* 2021;56(5):499-512. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2021.21142.
10. de Bijl-Marcus K, Brouwer AJ, De Vries LS, Groenendaal F, Wezel-Meijler GV. Neonatal care bundles are associated with a reduction in the incidence of intraventricular haemorrhage in preterm infants: a multicentre cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(4):419-424.

- doi: 10.1136/archdischild-2018-316692.
11. Kadri H, Mawla AA, Kazah J. The incidence, timing, and predisposing factors of germinal matrix and intraventricular hemorrhage (GMH/IVH) in preterm neonates. *Childs Nerv Syst.* 2006;22(9):1086-90. doi: 10.1007/s00381-006-0050-6.
 12. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443-56. doi: 10.1542/peds.2009-2959.
 13. Raets MM, Dudink J, Govaert P. Neonatal disorders of germinal matrix. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28 Suppl 1:2286-90. doi: 10.3109/14767058.2013.796169.
 14. Corbin JG, Gaiano N, Juliano SL, Poluch S, Stancik E, Haydar TF. Regulation of neural progenitor cell development in the nervous system. *J Neurochem.* 2008;106(6):2272-87. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05522.x.
 15. Adcock B, Carpenter S, Bauer J, Giannone P, Schadler A, Chishti A, et al. Acute kidney injury, fluid balance and risks of intraventricular hemorrhage in premature infants. *J Perinatol.* 2020;40(9):1296-300. doi: 10.1038/s41372-020-0613-5.
 16. Christian EA, Jin DL, Attenello F, Wen T, Cen S, Mack WJ, et al. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000-2010. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;17(3):260-9. doi: 10.3171/2015.7.PEDS15140.
 17. Kochan M, Leonardi B, Firestine A, McPadden J, Cobb D, Shah TA, et al. Elevated midline positioning of extremely low birth weight infants: effects on cardiopulmonary function and the incidence of periventricular-intraventricular hemorrhage. *J Perinatol.* 2019;39(1):54-62. doi: 10.1038/s41372-018-0261-1.
 18. Kumar P, Carroll KF, Prazad P, Raghavan A, Waruingi W, Wang H. Elevated supine midline head position for prevention of intraventricular hemorrhage in VLBW and ELBW infants: a retrospective multicenter study. *J Perinatol.* 2021;41(2):278-85. doi: 10.1038/s41372-020-00809-6.
 19. Buckley EM, Cook NM, Durduran T, Kim MN, Zhou C, Choe R, et al. Cerebral hemodynamics in preterm infants during positional intervention measured with diffuse correlation spectroscopy and transcranial Doppler ultrasound. *Opt Express.* 2009;17(15):12571-81. doi: 10.1364/oe.17.012571.
 20. Gross M, Engel C, Trotter A. Evaluating the Effect of a Neonatal Care Bundle for the Prevention of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants. *Children (Basel).* 2021;8(4):257. doi: 10.3390/children8040257.
 21. Murthy P, Zein H, Thomas S, Scott JN, Abou Mehrem A, Esser MJ, et al. Neuroprotection Care Bundle Implementation to Decrease Acute Brain Injury in Preterm Infants. *Pediatr Neurol.* 2020;110:42-8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.04.016.
 22. Benlamri A, Murthy P, Zein H, Thomas S, Scott JN, Abou Mehren A, et al. Neuroprotection care bundle implementation is associated with improved long-term neurodevelopmental outcomes in extremely premature infants. *J Perinatol.* 2022;42(10):1380-4. doi: 10.1038/s41372-022-01443-0.
 23. Ancora G, Maranella E, Aceti A, Pierantoni L, Grandi S, Corvaglia L, et al. Effect of posture on brain hemodynamics in preterm newborns not mechanically ventilated. *Neonatology.* 2010;97(3):212-7. doi: 10.1159/000253149.
 24. Ferreira DM, Girao ALA, Silva AVSE, Chaves EMC, de Almeida PC, Freire VS, et al. Application of a Bundle in the Prevention of Peri-Intraventricular Hemorrhage in Preterm Newborns. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2020;34(2):E5-11. doi: 10.1097/JPN.0000000000000482.
 25. Travers CP, Gentle S, Freeman AE, Nichols K, Shukla VV, Purvis D, et al. A Quality Improvement Bundle to Improve Outcomes in Extremely Preterm Infants in the First Week. *Pediatrics.* 2022;149(2):e2020037341. doi: 10.1542/peds.2020-037341.
 26. Liao SM, Rao R, Mathur AM. Head Position Change Is Not Associated with Acute Changes in Bilateral Cerebral Oxygenation in Stable Preterm Infants during the First 3 Days of Life. *Am J Perinatol.* 2015;32(7):645-52. doi: 10.1055/s-0034-1390348.
 27. de Bijl-Marcus KA, Brouwer AJ, de Vries LS, van Wezel-Meijler G. The Effect of Head Positioning and Head Tilting on the Incidence of Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants: A Systematic Review. *Neonatology.* 2017;111(3):267-79. doi: 10.1159/000449240.
 28. Chiriboga N, Cortez J, Pena-Ariet A, Makker K, Smotherman C, Gautam S, et al. Successful implementation of an intracranial hemorrhage (ICH) bundle in reducing severe ICH: a quality improvement project. *J Perinatol.* 2019;39(1):143-51. doi: 10.1038/s41372-018-0257-x.
 29. Tang I, Huntingford S, Zhou L, Fox C, Miller T, Krishnamurthy MB, et al. Reducing severe intraventricular haemorrhage rates in <26-week preterm infants with bedside assessment and care bundle implementation. *Acta Paediatr.* 2025;114(6):1179-88. doi: 10.1111/apa.17542.
 30. Kolnik SE, Upadhyay K, Wood TR, Juul SE, Valentine GC. Reducing Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants with Improved Care Bundle Adherence. *Pediatrics.* 2023;152(3):e2021056104.

Nuevo punto de corte de hemoglobina propuesto por la Organización Mundial de la Salud: su impacto en la prevalencia de anemia en menores de 2 años

Ana Varea¹, Liliana Disalvo¹, Marisa Sala¹, Natalia Matamoros^{1,3}, María V. Fasano^{1,2}, Horacio F. González^{1,3}

RESUMEN

Objetivo. Comparar prevalencia y gravedad de la anemia según puntos de corte OMS 2011 y OMS 2024.

Población y métodos. Estudio de corte transversal retrospectivo. Se analizaron datos de hemoglobina de niños de 6 a 24 meses que realizaron sus controles durante 2017-2024. Se establecieron las prevalencias y gravedad de la anemia en todos los niños, y según grupo de edad y sexo.

Resultados. Se incluyeron 1843 niños; el 47,7 % fueron niñas. Las prevalencias de anemia fueron el 46,9 % (OMS 2011) y el 25,8 % (OMS 2024); resultaron mayores en el grupo de 6-12 meses y sin diferencias según sexo. Ningún niño presentó anemia grave.

Conclusión. A pesar de la disminución del nuevo punto de corte, la anemia continúa siendo un problema importante de salud pública que afecta a 1 de cada 4 niños de 6 a 24 meses de nuestra región que accedieron al sistema público de salud. La mayoría de los casos fueron anemias leves.

Palabras clave: anemia; prevalencia; niño.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10670>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10670.eng>

Cómo citar: Varea A, Disalvo L, Sala M, Matamoros N, Fasano MV, González HF. Nuevo punto de corte de hemoglobina propuesto por la Organización Mundial de la Salud: su impacto en la prevalencia de anemia en menores de 2 años. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510670.

¹ Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas Prof. Dr. Fernando E. Viteri (IDIP), Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata. Ministerio de Salud, Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Argentina; ² Centro de Matemática de La Plata (CMaLP), Departamento de Matemática, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Centro de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Argentina; ³ Cátedra de Posgrado de Nutrición Humana, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.

Correspondencia para Ana Varea: anamvarea@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-2-2025

Aceptado: 7-5-2025



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

INTRODUCCIÓN

La anemia constituye un problema de salud pública que afecta particularmente a países de bajos y medianos ingresos con importantes consecuencias adversas para la salud. Aunque hay contribuciones importantes debido a otras causas, la deficiencia de hierro es la causa dominante (60 %) a nivel mundial.¹

En el año 2021, se estimó que la anemia afectaba a 1,92 billones de personas, que corresponde al 24,3 % de la población mundial. Aunque puede ocurrir a todas las edades, los niños menores de 5 años y las mujeres en edad fértil, en particular durante la gestación, constituyen los grupos más vulnerables: son anémicos el 41,4 % de los niños en edad preescolar y el 33,7 % de las mujeres en edad fértil.² En Argentina, la anemia es un problema de larga data que continúa siendo importante en niños de corta edad. La primera Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNYS) informó que el 34,1 % de los niños menores de 2 años y el 50,8 % de los lactantes de 6 a 9 meses presentaban anemia,³ lo que coincide con otros estudios más recientes realizados en la región.⁴⁻⁷

Las manifestaciones clínicas de la anemia son inespecíficas y poco evidentes, sobre todo en las anemias leves-moderadas, que son las más frecuentes en pediatría. La concentración de hemoglobina (Hb) es el indicador utilizado para establecer el diagnóstico de anemia. Los puntos de corte son diferentes en función de la edad, el sexo y las etapas del ciclo de vida.¹

A nivel poblacional, el punto de corte utilizado para establecer el diagnóstico de anemia tiene implicancias importantes en las estrategias de intervención que deben desarrollarse para su prevención. Utilizar un punto de corte bajo podría resultar en la no prescripción de hierro con consecuencias negativas en la salud infantil a corto y largo plazo, mientras que un punto de corte alto podría conducir a la sobre indicación de hierro, lo que no solo podría causar efectos adversos, sino también el uso injustificado de recursos del sistema de salud.⁸

El consenso sobre los puntos de corte de Hb por debajo de los cuales se define la presencia de anemia y su gravedad se ha ido modificando.⁹ En 2024, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una nueva guía sobre los puntos de corte para definir anemia¹⁰ que actualiza recomendaciones anteriores, tomando como referencia poblaciones de individuos sanos,

análisis de datos de encuestas nacionales y revisiones sistemáticas utilizando la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*).

Describir los cambios en la prevalencia de la anemia con el nuevo punto de corte propuesto es importante no solo para establecer la gravedad de la problemática, sino también las intervenciones más adecuadas destinadas a su prevención y resolución. El objetivo de este estudio fue comparar la prevalencia y gravedad de la anemia en niños de 6 a 24 meses según los puntos de corte establecidos por la OMS en 2011 y en 2024.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se llevó adelante un estudio retrospectivo de corte transversal analítico. Se incluyeron datos de Hb de niños entre 6 y 24 meses que realizaron sus controles en el Observatorio de Salud del Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas del Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría (HIAEP) Sor María Ludovica de La Plata durante el período 2017-2024. El tamizaje de anemia forma parte, en nuestra institución, del control habitual a los 6 meses de edad; no obstante, si no se realizó en ese momento, se solicita hasta los 24 meses.

Las prevalencias y gravedad de la anemia se establecieron tomando los puntos de corte de Hb establecidos por la OMS en 2011⁹ y en 2024¹⁰. Estos fueron en 2011: anemia leve si la Hb estaba entre 10 y 10,9 g/dL, anemia moderada si la Hb estaba entre 7 y 9,9 g/dL. Para 2024: anemia leve si Hb entre 9,5 y 10,4 g/dL, anemia moderada si Hb entre 7 y 9,4 g/dL. En ambos casos se consideró anemia grave si la Hb era menor a 7 g/dL.

Los datos fueron obtenidos de la base de datos del laboratorio del IDIP.

El análisis se realizó mediante el *software* R versión 4.3.1. La Hb se informó como media \pm desviación estándar y la edad, como mediana (Q1-Q3), debido a su distribución no paramétrica. El sexo y la gravedad de la anemia se informaron como frecuencia y porcentaje. Se construyeron los histogramas de frecuencias para la distribución de Hb.

Para la comparación de prevalencias según grupo de edad (6-12 meses y >12 meses) y según sexo, se utilizó la prueba de chi-cuadrado y, para la comparación de medias de Hb, la prueba de Student. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Aspectos éticos

El proyecto fue aprobado por el Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación (CIRPI) del HIAEP Sor María Ludovica de La Plata (fecha de aprobación: 13/2/2025).

RESULTADOS

Se incluyeron datos de 1843 niños, el 47,7 % de sexo femenino. La mediana de edad fue 6,74 (6,12-12,07) meses; el 74,4 % fueron niños de 6 a 12 meses. El 46,8 % (862) de los hogares tenían necesidades básicas insatisfechas. El 32,4 % (597) de las madres y el 30,6% (564) de los padres habían finalizado la escuela secundaria.

Las prevalencias de anemia fueron el 46,9 % y el 25,8 % según puntos de corte OMS 2011 y 2024 respectivamente.

Con ambos puntos de corte, el mayor porcentaje correspondió a anemia leve (el 76,3 % en 2011 y el 82,2 % en 2024). Ningún niño presentó anemia grave.

Las prevalencias de anemia según grupo de edad para ambos cortes fueron mayores en el grupo de niños más pequeños: según OMS 2011, el 49,9 % en los niños de 6-12 meses versus el 38,4 % en los >12 meses ($p < 0,001$); y según OMS 2024, el 27,1 % versus el 22,1 % ($p = 0,033$). No se observaron diferencias al discriminar de acuerdo al sexo de los niños.

El valor medio de Hb fue $11,0 \pm 0,9$ g/dL. La distribución de valores de Hb para el total de los niños (A), por grupos de edad (B) y por sexo (C) se presenta en la *Figura 1*.

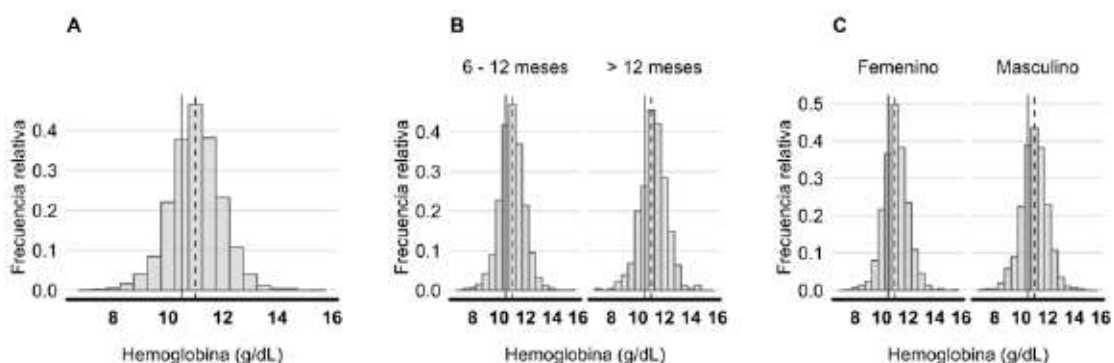
Se observaron diferencias significativas al separar los niños según grupo de edad ($11,0$ g/dL $\pm 0,9$ en el grupo de 6-12 meses versus $11,2$ g/dL $\pm 1,0$ en el grupo de >12 meses, $p < 0,001$) y según sexo (femenino: $11,1$ g/dL $\pm 0,9$ versus masculino $11,1$ g/dL $\pm 0,1$, $p = 0,047$).

DISCUSIÓN

La prevalencia de anemia con el nuevo punto de corte de Hb propuesto por la OMS fue sustancialmente inferior en comparación con el anterior. De acuerdo con la OMS, la anemia se considera un problema de salud pública grave si su prevalencia supera el 40 %.¹ En el presente estudio, la prevalencia de anemia pasó de ser un problema grave (46,9 %) a un problema moderado (25,8 %). Estos hallazgos coinciden con los de un análisis, similar al realizado en este trabajo, de datos de una población de niños peruanos que reportó una disminución en la prevalencia de anemia del 45,4 % al 25,5 %.¹¹ En relación con la gravedad, se halló que la mayoría de los casos fueron anemias leves; esta proporción fue mayor con el nuevo punto de corte.

Por otra parte, el análisis con ambos puntos de corte mostró que las prevalencias de anemia fueron mayores en los niños con edades entre 6 y 12 meses. En este grupo, la principal causa de anemia es la deficiencia de hierro; la tasa de crecimiento alta, la lactancia materna y las prácticas de alimentación complementarias son factores que afectan la rapidez con que se agotan los depósitos de hierro con los que cuenta el niño

FIGURA 1. Distribución de valores de hemoglobina



A: Total de niños ($n = 1843$).

B: Según grupos de edad.

C: Según sexo.

al nacer.¹²

Otro factor de riesgo reportado en algunos estudios es el sexo masculino. En estudios en lactantes,^{13,14} la media de Hb fue menor en varones. En este estudio, si bien ese valor fue también estadísticamente menor, la diferencia no fue relevante desde el punto de vista clínico.

Los resultados obtenidos en este trabajo evidencian dos aspectos importantes para el abordaje de la anemia en la población infantil. Por un lado, aun con el nuevo punto de corte más bajo, la anemia continúa siendo un problema de salud pública en niños menores de 2 años. Por otro lado, resulta clara la necesidad de que todos los organismos y equipos de salud que trabajan en su resolución conozcan los nuevos criterios diagnósticos propuestos con el fin de definir las estrategias de prevención y tratamiento más adecuadas.





CONCLUSIÓN

A pesar de la disminución del nuevo punto de corte, la anemia continúa siendo un problema importante de salud pública que afecta a 1 de cada 4 menores de 2 años de nuestra región que accedieron al sistema público de salud. La mayoría de los casos fueron anemias leves. ■

REFERENCIAS

- World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2017.
- GBD 2021 Anaemia Collaborators. Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990-2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol.* 2023;10(9):e713-34.
- Kogan L, Abeyá Gilardón E, Biglieri A, Mangialavori G, Calvo E, Durán P. Anemia: la desnutrición oculta. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud –ENNyS– 2008. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2008.
- Varea A, Malpeli A, Etchegoyen G, Vojkovic M, Disalvo L, Apestegúa M, et al. Short-term evaluation of the impact of a food program on the micronutrient nutritional status of Argentinean children under the age of six. *Biol Trace Elem Res.* 2011;143(3):1337-48.
- Molina Favero N, Rens V. Anemia y déficit de hierro en lactantes de 6 a 12 meses de la ciudad de Necochea: prevalencia y determinantes. *Arch Argent Pediatr.* 2020;118(3):187-92.
- Varea A, Disalvo L, Fasano MV, Sala M, Avico AJ, Azrack MÁ, et al. Efectividad de la administración de hierro en forma semanal y diaria para la prevención de anemia por deficiencia de hierro en lactantes. *Arch Argent Pediatr.* 2023;121(4):e202202815.
- Varea A. Lactancia materna exclusiva y anemia en lactantes de seis meses de edad. 2023. Tesis de Maestría en Nutrición Humana. Facultad de Ciencias Médicas UNLP. [Consulta: 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/159980>
- McMillen SA, Dean R, Dihadja E, Ji P, Lönnnerdal B. Benefits and Risks of Early Life Iron Supplementation. *Nutrients.* 2022;14(20):4380.
- Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) [Consulta: 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/85842>
- World Health Organization (WHO). Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2024. [Consulta: 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376196/9789240088542-eng.pdf?sequence=1>
- Marull MV, Gonzales GF. Impacto del cambio de los puntos de corte en el diagnóstico de anemia en la anemia infantil. *Rev Méd Hered.* 2024;35(2):69-73.
- Lönnnerdal B, Georgieff MK, Hernell O. Developmental Physiology of Iron Absorption, Homeostasis, and Metabolism in the Healthy Term Infant. *J Pediatr.* 2015;167(Suppl 4):S8-14.
- Domellöf M, Lönnnerdal B, Dewey KG, Cohen RJ, Rivera LL, Hernell O. Sex differences in iron status during infancy. *Pediatrics.* 2002;110(3):545-52.
- Wieringa FT, Berger J, Dijkhuizen MA, Hidayat A, Ninh NX, Utomo B, et al. Sex differences in prevalence of anaemia and iron deficiency in infancy in a large multi-country trial in South-East Asia. *Br J Nutr.* 2007;98(5):1070-6.

A new hemoglobin cutoff value proposed by the World Health Organization: Its impact on the prevalence of anemia in children under 2 years of age

Ana Varea¹ , Liliana Disalvo¹ , Marisa Sala¹ , Natalia Matamoros^{1,3} , María V. Fasano^{1,2} , Horacio F. González^{1,3} 

ABSTRACT

Objective. Comparing the prevalence and severity of anemia according to the WHO 2011 and WHO 2024 cutoff points.

Population and methods. Retrospective cross-sectional study. Hemoglobin data from children aged 6 to 24 months who underwent controls between 2017 and 2024 were analyzed. The prevalence and severity of anemia were established in all children, categorized by age group and sex.

Results. A total of 1843 children were included, with 47.7% being girls. The prevalences of anemia were 46.9% (WHO, 2011) and 25.8% (WHO, 2024); they were higher in the 6-12 months group, with no differences according to sex. No child presented with severe anemia.

Conclusion. Despite the decrease in the new cutoff point, anemia remains a significant public health issue affecting approximately 1 in 4 children aged 6 to 24 months who have accessed the public health system, in our region. Most of the cases were mild anemias.

Keywords: anemia; prevalence; child.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10670>.eng

To cite: Varea A, Disalvo L, Sala M, Matamoros N, Fasano MV, González HF. A new hemoglobin cutoff value proposed by the World Health Organization: Its impact on the prevalence of anemia in children under 2 years of age. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510670.

¹ Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas Prof. Dr. Fernando E. Viteri (IDIP), Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata; Ministry of Health, Scientific Research Commission of the Province of Buenos Aires, La Plata, Argentina; ² Centro de Matemática de La Plata (CMaLP), Department of Mathematics, Faculty of Exact Sciences, Universidad Nacional de La Plata; Scientific Research Center of the Province of Buenos Aires, La Plata, Argentina; ³ Postgraduate Chair of Human Nutrition, Faculty of Medical Sciences, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.

Correspondence to Ana Varea: anamvarea@gmail.com

Financing: None.

Conflict of interest: None.

Received: 2-17-2025

Accepted: 5-7-2025



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

INTRODUCTION

Anemia is a public health problem that particularly affects low- and middle-income countries with significant adverse health consequences. Although there are important contributions due to other causes, iron deficiency is the primary cause (60%) worldwide.¹

In 2021, anemia was estimated to affect 1.92 billion people, accounting for 24.3% of the global population. Although it can occur at all ages, children under 5 years of age and women of childbearing age, particularly during pregnancy, are the most vulnerable groups: 41.4% of preschool children and 33.7% of women of reproductive age are anemic.² In Argentina, anemia remains a persistent issue affecting young children. The first National Nutrition and Health Survey (ENNYS, by its Spanish acronym) reported that 34.1% of children under 2 years of age and 50.8% of infants aged 6 to 9 months were anemic,³ which is consistent with other more recent studies in the region.⁴⁻⁷

The clinical manifestations of anemia are nonspecific and often subtle, especially in mild to moderate anemias, which are the most common in pediatrics. Hemoglobin (Hb) concentration is the indicator used to establish the diagnosis of anemia. The cutoff points vary according to age, sex, and stages of the life cycle.¹

At the population level, the cutoff point used to establish the diagnosis of anemia has essential implications for the intervention strategies that should be developed for its prevention. Using a low cutoff point could result in the non-prescription of iron, with negative consequences for child health in both the short and long term. In contrast, a high cutoff point could lead to the over-prescription of iron, which could cause not only adverse effects but also the unjustified use of health system resources.⁸

The consensus on the Hb cutoff points below which the presence of anemia and its severity are defined has been changing.⁹

In 2024, the World Health Organization (WHO) published a new guideline on cutoff points for defining anemia¹⁰ that updates previous recommendations, taking as a reference population of healthy individuals, analysis of data from national surveys and systematic reviews using the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) methodology.

Describing the changes in the prevalence of anemia with the proposed new cutoff point is

essential not only to establish the severity of the problem but also to identify the most appropriate interventions aimed at preventing and resolving it. The objective of this study was to compare the prevalence and severity of anemia in children aged 6 to 24 months according to the cutoff points established by the WHO in 2011 and 2024.

POPULATION AND METHODS

A retrospective, cross-sectional, analytical study was conducted. We included Hb data from children between 6 and 24 months who performed their controls at the Health Observatory of the Institute of Development and Pediatric Research (IDIP by its acronym in Spanish), at the Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría (HIAEP) Sor María Ludovica in La Plata during the period 2017-2024. Anemia screening is part of the regular patient follow-up at our institution, starting at 6 months of age. However, if it was not done at that time, it is requested again until 24 months of age.

The prevalence and severity of anemia were established by using the Hb cutoff points established by the WHO in 2011⁹ and 2024¹⁰. These criteria were established in 2011: mild anemia if the Hb level was between 10.0 and 10.9 g/dL and moderate anemia if the Hb level was between 7.0 and 9.9 g/dL. For 2024: mild anemia if Hb between 9.5 and 10, 4 g/dL, moderate anemia if Hb between 7 and 9.4 g/dL. In both cases, severe anemia was considered if Hb was less than 7 g/dL.

Data were obtained from the IDIP laboratory database.

The analysis was performed using R software version 4.3.1. Hb was reported as mean \pm standard deviation, and age as median (Q1-Q3) due to its non-parametric distribution. Sex and severity of anemia were reported as frequency and percentage. Frequency histograms were constructed for the Hb distribution.

For the comparison of prevalences according to age group (6-12 months and >12 months) and sex, the chi-square test was used. For the comparison of Hb means, the Student's t-test was used. A *p*-value <0.05 was considered significant.

Ethical aspects

The Institutional Committee approved the project for the Review of Research Protocols (CIRPI) of the HIAEP Sor María Ludovica de La Plata (date of approval: 2/13/2025).

RESULTS

We included data from 1843 children, with 47.7% being female. The median age was 6.74 months (6.12-12.07); 74.4% of the participants were children aged 6 to 12 months. 46.8% (862) of the households had unsatisfied basic needs. 32.4% (597) of the mothers and 30.6% (564) of the fathers had completed secondary school.

The prevalence of anemia was 46.9% and 25.8%, according to WHO 2011 and 2024 cutoff points, respectively.

With both cutoff points, the highest percentage corresponded to mild anemia (76.3% in 2011 and 82.2% in 2024). No child had severe anemia.

The prevalences of anemia by age group for both cutoffs were higher in the group of younger children: according to the WHO (2011): 49.9% in children aged 6-12 months versus 38.4% in those >12 months ($p < 0.001$); and according to the WHO (2024), 27.1% versus 22.1% ($p = 0.033$). No differences were observed when discriminating according to the sex of the children.

The mean Hb value was 11.0 ± 0.9 g/dL. The distribution of Hb values for the total children (A), by age group (B), and by sex (C) is presented in Figure 1.

Significant differences were observed when separating children by age group (11.0 g/dL \pm 0.9 in the 6-12 months group versus 11.2 g/dL \pm 1.0 in the >12 months group, $p < 0.001$) and by sex (female: 11.1 g/dL \pm 0.9 versus male 11.1 g/dL \pm 0.1 , $p = 0.047$).

DISCUSSION

The prevalence of anemia with the new Hb cutoff point proposed by WHO was substantially lower compared to the previous one. According to the WHO, anemia is considered a serious public health problem if its prevalence exceeds 40%.¹ In the present study, the prevalence of anemia decreased from a serious problem (46.9%) to a moderate problem (25.8%). These findings align with those of an analysis, similar to the one conducted in this work, of data from a Peruvian child population, which reported a decrease in anemia prevalence from 45.4% to 25.5%.¹¹

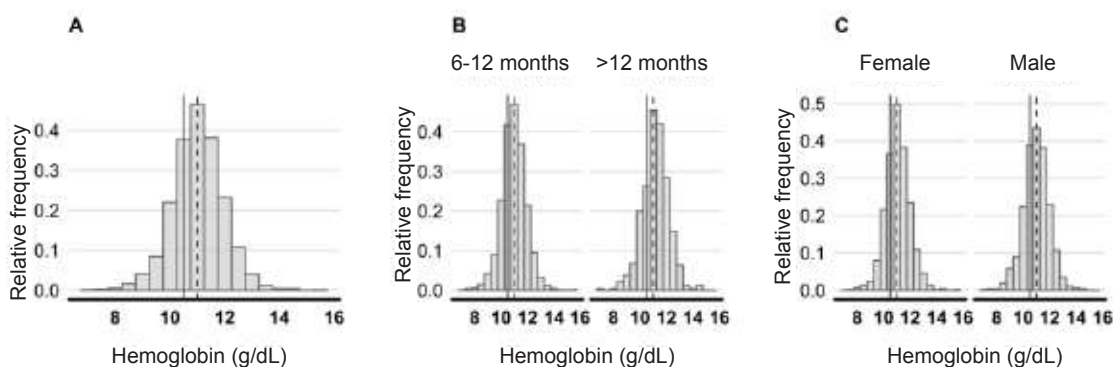
About severity, it was found that most cases were mild anemias; this proportion was higher with the new cutoff point.

On the other hand, the analysis with both cutoff points showed that the prevalence of anemia was higher in children between 6 and 12 months. In this group, the primary cause of anemia is iron deficiency; high growth rates, breastfeeding, and complementary feeding practices are factors that contribute to the depletion of the child's iron stores at birth.¹²

Another risk factor reported in some studies is male sex. In studies in infants,^{13,14} the mean Hb was lower in males. In this study, although this value was also statistically lower, the difference was not clinically relevant.

The results obtained in this study highlight two key aspects of the approach to anemia in the infant population. On the one hand, even with the new lower cutoff point, anemia continues to be a

Figure 1. Distribution of hemoglobin values



A: Total ($n = 1,843$).

B: According to age groups.

C: According to sex.

public health problem in children under 2 years of age. On the other hand, there is a clear need for all health organizations and teams working to resolve anemia to be aware of the new diagnostic criteria proposed to define the most appropriate prevention and treatment strategies.








CONCLUSION

Despite the decrease in the new cutoff point, anemia continues to be a significant public health problem affecting 1 in 4 children under 2 years of age who have accessed the public health system in our region. Most of the cases were mild anemias. ■

REFERENCES

- World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2017.
- GBD 2021 Anaemia Collaborators. Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990-2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol*. 2023;10(9):e713-34.
- Kogan L, Abeyá Gilardón E, Biglieri A, Mangialavori G, Calvo E, Durán P. Anemia: la desnutrición oculta. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud –ENNyS– 2008. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2008.
- Varea A, Malpeli A, Etchegoyen G, Vojkovic M, Disalvo L, Apesteguía M, et al. Short-term evaluation of the impact of a food program on the micronutrient nutritional status of Argentinean children under the age of six. *Biol Trace Elem Res*. 2011;143(3):1337-48.
- Molina Favero N, Rens V. Anemia y déficit de hierro en lactantes de 6 a 12 meses de la ciudad de Necochea: prevalencia y determinantes. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(3):187-92.
- Varea A, Disalvo L, Fasano MV, Sala M, Avico AJ, Azrack MÁ, et al. Efectividad de la administración de hierro en forma semanal y diaria para la prevención de anemia por deficiencia de hierro en lactantes. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(4):e202202815.
- Varea A. Lactancia materna exclusiva y anemia en lactantes de seis meses de edad. 2023. Tesis de Maestría en Nutrición Humana. Facultad de Ciencias Médicas UNLP. [Accessed on: May 5, 2025]. Available at: <https://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/159980>
- McMillen SA, Dean R, Dihardja E, Ji P, Lönnnerdal B. Benefits and Risks of Early Life Iron Supplementation. *Nutrients*. 2022;14(20):4380.
- Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). [Accessed on: May 5, 2025]. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/85842>
- World Health Organization (WHO). Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2024. [Accessed on: May 5, 2025]. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376196/9789240088542-eng.pdf?sequence=1>
- Marull MV, Gonzales GF. Impacto del cambio de los puntos de corte en el diagnóstico de anemia en la anemia infantil. *Rev Méd Hered*. 2024;35(2):69-73.
- Lönnnerdal B, Georgieff MK, Hernell O. Developmental Physiology of Iron Absorption, Homeostasis, and Metabolism in the Healthy Term Infant. *J Pediatr*. 2015;167(Suppl 4):S8-14.
- Domellöf M, Lönnnerdal B, Dewey KG, Cohen RJ, Rivera LL, Hernell O. Sex differences in iron status during infancy. *Pediatrics*. 2002;110(3):545-52.
- Wieringa FT, Berger J, Dijkhuizen MA, Hidayat A, Ninh NX, Utomo B, et al. Sex differences in prevalence of anaemia and iron deficiency in infancy in a large multi-country trial in South-East Asia. *Br J Nutr*. 2007;98(5):1070-6.

Desarrollo de un protocolo de evaluación para operacionalizar el conjunto básico de la Clasificación Internacional del Funcionamiento para población con parálisis cerebral

L. Johana Escobar Zuluaga¹ , María de las M. Ruiz Brunner¹ , Eduardo Cuestas² , Elisabeth Cieri³ , Ana L. Condinanzi¹ , Carolina Ayllon⁴ , Verónica Schiariti⁵ 

RESUMEN

Los conjuntos básicos (CB) de la Clasificación Internacional del Funcionamiento (CIF) para parálisis cerebral (PC) se han aplicado en diferentes contextos, pero no han sido operacionalizados en población con PC en Argentina.

Con el objetivo de seleccionar instrumentos para implementarlos, se realizó un estudio transversal en cuatro etapas: formación en CIF, consenso sobre instrumentos, evaluación del acuerdo intra- e interobservador, y prueba piloto. Participaron 69 profesionales en la formación y 13 en el consenso. En la primera ronda, se logró acuerdo en 15 de 24 categorías (92,8 %) y se propusieron nuevas opciones para las restantes. La segunda ronda alcanzó un acuerdo del 95,6 %. La concordancia intraobservador fue de 0,84 y la interobservador de 0,86. La prueba piloto (n = 7) permitió ajustar cinco categorías. Se propone así el primer protocolo nacional para evaluar el CB de la CIF en niños con PC.

Palabras clave: parálisis cerebral; niño; rehabilitación; Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10550>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10550.eng>

Cómo citar: Escobar Zuluaga LJ, Ruiz Brunner MM, Cuestas E, Cieri E, Condinanzi AL, Ayllon C, et al. Desarrollo de un protocolo de evaluación para operacionalizar el conjunto básico de la Clasificación Internacional del Funcionamiento para población con parálisis cerebral. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202410550.

¹ Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Córdoba, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INICSA UNC-CONICET), Córdoba, Argentina; ² II Cátedra de Clínica Pediátrica. Hospital Misericordia. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina; ³ Instituto de Investigaciones Clínicas y Epidemiológicas (INICyE). Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina; ⁴ Servicio de Rehabilitación, Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, Argentina; ⁵ Divisions of Medical Sciences, University Victoria, British Columbia, Canada.

Correspondencia para L. Johana Escobar Zuluaga: johana.escobar03@unc.edu.ar

Financiamiento: Ver al final del artículo.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 13-9-2024

Aceptado: 9-6-2025



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

INTRODUCCIÓN

La parálisis cerebral (PC) es la discapacidad física más común en la infancia y afecta a 1 de cada 500 nacidos vivos.¹ Se caracteriza por trastornos del movimiento y la postura, y suele asociarse con alteraciones en la sensibilidad, percepción, cognición, comunicación y comportamiento, que impactan en el funcionamiento diario de las personas.² Comprender los factores que influyen en el funcionamiento es crucial para planificar intervenciones efectivas y mejorar la prestación de servicios.^{3,4}

Ante la diversidad de enfoques de evaluación y tratamiento para personas con PC, y la falta de consenso en la recopilación de datos, es fundamental adoptar un marco común y un lenguaje universal para optimizar la prestación de servicios y mejorar los resultados funcionales.⁵ La Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF) ofrece un marco útil para describir sistemáticamente el funcionamiento.^{6,7} Para facilitar su aplicación clínica y en investigación, se crearon los conjuntos básicos (CB).⁸ Un CB es una lista de categorías de la CIF que sirven como estándar internacional para describir el funcionamiento, destacando lo que debe medirse y reportarse en una población específica. En 2014, Schiariti *et al.* publicaron los primeros CB de la CIF para niños y jóvenes con PC junto con directrices de uso para facilitar la adopción a nivel global.⁴

Aunque los CB de la CIF para niños y jóvenes con PC se han aplicado en diferentes contextos, no han sido operacionalizados (puestos en funcionamiento) en poblaciones pediátricas con PC en Argentina. Por lo tanto, el propósito general de este estudio fue elaborar un protocolo que permitiera la operacionalización del CB abreviado común de PC, adoptando instrumentos culturalmente sensibles en Argentina, para la creación de perfiles de funcionamiento en esta población.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal, multicéntrico, desarrollado en cinco etapas. La etapa 5 (construcción de los perfiles de funcionamiento) fue descrita en otra publicación.⁹ Las etapas se describen en la figura 1. Se llevó a cabo en diez centros de rehabilitación de ocho ciudades de Argentina (San Salvador de Jujuy, Mendoza, Córdoba, Rosario, Reconquista, Ciudad Autónoma de Buenos Aires [CABA], La Plata y General Pacheco).

El equipo participante estuvo conformado

por profesionales de diferentes disciplinas, con formación en rehabilitación pediátrica y más de 6 años de experiencia en el trabajo con población con PC.

Análisis estadístico

El proceso de consenso se realizó utilizando la metodología Delphi. Las preguntas se analizaron con una escala de Likert de cinco niveles. El consenso se alcanzó cuando se obtuvo más del 80 % de acuerdo. Se utilizó el índice κ de Cohen para evaluar el nivel de acuerdo inter- e intraobservador. Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa estadístico MedCalc 18.2.1.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba (REPIS N.º 3262/3764).

RESULTADOS

A continuación, se describen los resultados de las etapas 1 a 4.

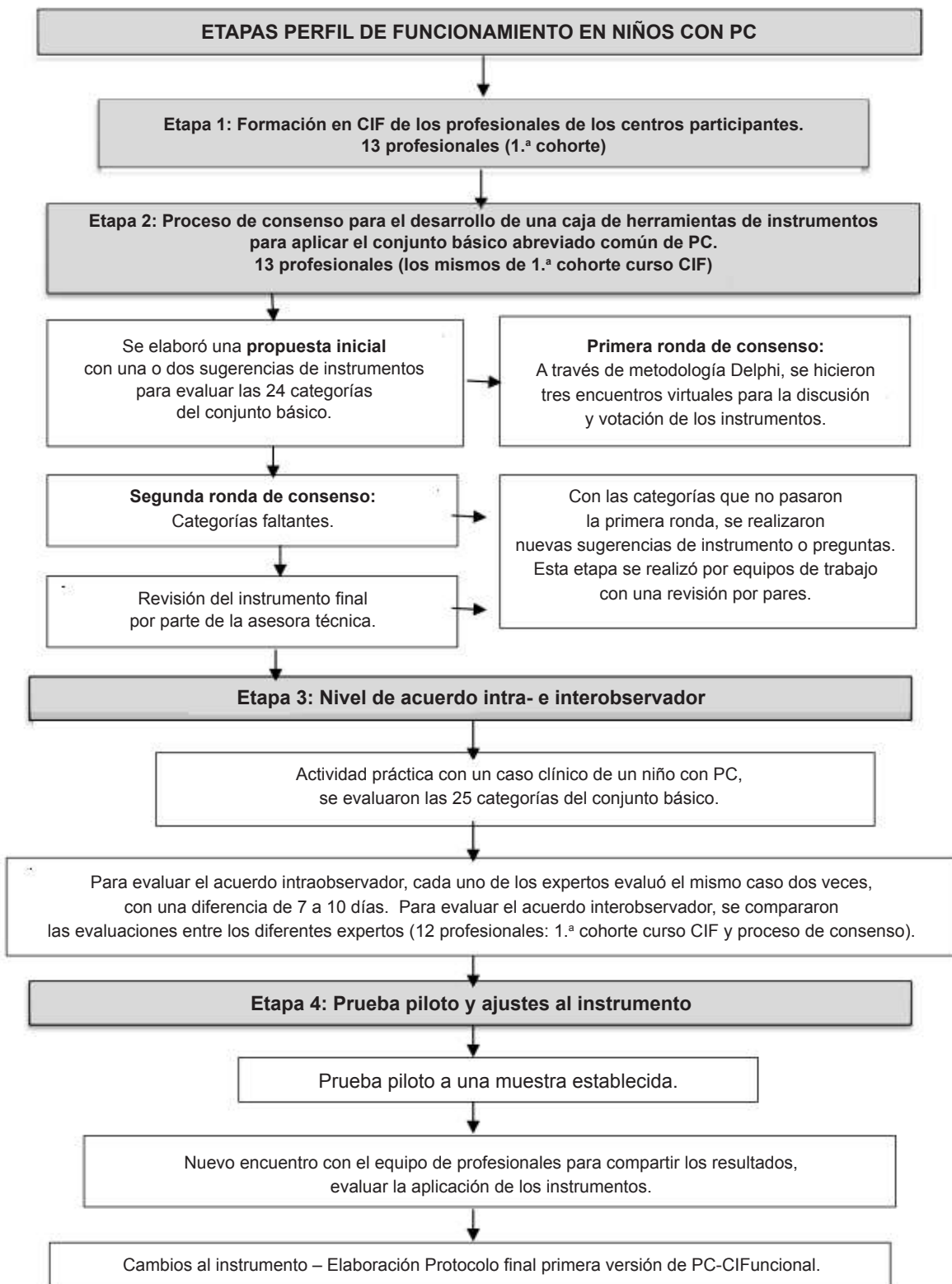
Etapa 1: Curso de formación de la CIF para los profesionales participantes

Para garantizar que el equipo del estudio tuviera conocimientos avanzados de la CIF, se ofreció un curso, que tuvo dos cohortes. La primera estuvo compuesta por 13 profesionales (participantes luego del proceso de consenso y de evaluación intra- e interobservador) y la segunda, por 56 profesionales de los mismos centros, que iban a participar del proceso de aplicación del protocolo. El 100 % de los participantes declararon que sus conocimientos sobre la CIF y el uso de los CB habían aumentado tras finalizar el curso. Se realizó una prueba posterior para evaluar algunos contenidos del curso; la media de respuestas correctas fue del 88,6 %.

Etapa 2: Proceso de consenso para la selección de un grupo de instrumentos/escalas para aplicar el CB

El objetivo era llegar a un consenso sobre cómo evaluar las 25 categorías del CB. Los profesionales podían seleccionar diferentes opciones de evaluación, incluida observación clínica, preguntas estructuradas y exámenes técnicos. Participaron 13 profesionales de las disciplinas de fisioterapia (3), pediatría (3), medicina general (1), kinesiología (3), fonoaudiología (1), nutrición (2) y 2 coordinadores con experiencia

FIGURA 1. Etapas en el desarrollo de protocolo PC-CIFuncional



PC: parálisis cerebral; CIF: Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud.

en investigación.

Se desarrollaron dos rondas de consenso, donde el panel de expertos evaluó la pertinencia y claridad de cada ítem. En la primera, se obtuvo la aprobación de los instrumentos de 15 de las 24 categorías (la categoría s110 Estructura del cerebro, se evalúa tal como lo establece la CIF). Se desarrollaron nuevas opciones para las categorías pendientes. Finalmente, en la segunda ronda, se aprobaron los instrumentos de las categorías faltantes, tras la cual se aprobó una versión final del protocolo compuesta por 24 instrumentos.

Etapa 3: Nivel de concordancia intra- e interobservador

El objetivo de este paso era comprobar la fiabilidad del protocolo. El nivel de acuerdo se determinó construyendo un perfil de funcionamiento utilizando un caso clínico; 12 profesionales aplicaron el protocolo utilizando el mismo caso de estudio. El índice de concordancia fue de 0,84 intraobservador y 0,86 interobservador. El protocolo se consideró para la prueba piloto.

Etapa 4: Prueba piloto – PC-CIFuncional

El objetivo de este paso era realizar una prueba piloto. Para esta, se había establecido como necesario 5 a 10 casos. La muestra estuvo conformada por 7 niños con PC, seleccionados por conveniencia, buscando casos que representaran diferente nivel de compromiso de función motora gruesa (GMFCS). Previo a la evaluación, se contó con la aceptación de los niños que podían hacerlo y se firmó el consentimiento informado por parte de los padres, tutores y/o cuidadores. La edad media fue

de 6 ± 2 años. Una vez realizada, fue necesario realizar cambios en el protocolo de cinco categorías para mejorar y facilitar la aplicación. En la *Tabla 1*, se ofrece una descripción de esos cambios. Finalmente, se dispuso de la primera versión del protocolo PC-CIFuncional para construir los perfiles de funcionamiento.

Una parte importante del trabajo con la CIF es la traducción de las puntuaciones de las escalas o la información cualitativa a los calificadores de la CIF. Por lo tanto, se creó y probó un proceso riguroso a la hora de aplicar PC-CIFuncional. Por ejemplo, con las puntuaciones de los instrumentos que arrojan un resultado numérico, como la medida de la función motora gruesa (GMFM-88)¹⁰ y la escala de desarrollo motor Peabody (PDMS-2),¹¹ se realizó una equivalencia basada en los porcentajes de los calificadores CIF. Los instrumentos que tienen una modalidad de respuesta categórica, como el CPQOL, se convirtieron directamente en calificadores de la CIF. La *Tabla 2* y el material complementario ofrecen una descripción completa de las categorías incluidas en el CB y los instrumentos utilizados para evaluarlas.

DISCUSIÓN

Este estudio describe el proceso de selección de instrumentos para operacionalizar el CB de la CIF para niños con PC. A través de este, se realizaron aportes relevantes, como concientizar sobre la importancia de invertir en la formación en CIF y proponer un protocolo único para estandarizar la recolección de datos funcionales y así poder crear perfiles de funcionamiento.

El protocolo PC-CIFuncional se desarrolló teniendo en cuenta la caja de herramientas de medidas alineadas con los CB de la CIF para

TABLA 1. Cambios en las categorías tras la prueba piloto

Categoría	Cambio realizado
b280 Sensación de dolor	Se redujo el número de preguntas y se añadió la escala facial de Wong-Baker para evaluar el nivel de dolor.
b710 Funciones relacionadas con la movilidad de las articulaciones	Se realizó una tabla de equivalencias de los grados goniométricos normales con los porcentajes de los calificadores de la CIF.
d415 Mantener la posición del cuerpo	Se decidió utilizar las dimensiones B, D de la escala GMFM-88 en lugar de la GMFM-66.
d450 Andar	Se decidió utilizar la dimensión E de la escala GMFM-88 en lugar de la GMFM-66.
d440 Uso fino de la mano	Se redujo el número de preguntas del conjunto para niños de 2 a 5 años.

CIF: Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud; GMFM: medida de la función motora gruesa.

TABLA 2. Herramientas propuestas para aplicar el Breve Conjunto Básico Común de la Clasificación Internacional del Funcionamiento para parálisis cerebral

Dominio de la CIF	Cód. CIF	Categoría	Instrumento seleccionado	Método
Funciones corporales	b117	Funciones intelectuales	Preguntas elaboradas según el grupo de edad <i>Disponibles en material complementario</i>	Cuestionario
	b134	Funciones del sueño	CPQOL - Pregunta 8	Cuestionario
	b167	Funciones mentales del lenguaje	Ítems de lenguaje comprensivo y expresivo del dominio cognitivo del WeeFIM	Examen clínico
	b210	Funciones visuales	Cuestionario aplicado al cuidador o al niño con ayuda de tarjeta visual <i>Disponibles en material complementario</i>	Cuestionario
	b280	Sensación de dolor	CPQOL - Pregunta 49	Cuestionario
	b710	Funciones relacionadas con la movilidad de las articulaciones	Goniometría	Examen clínico
	b735	Funciones del tono muscular	Escala de Asworth modificada	Examen clínico
	b760	Control de los movimientos voluntarios	PDMS-2	Examen clínico
Estructuras corporales	s110	Estructuras del cerebro	Resultados de los exámenes por imagen	Investigación técnica
Actividad y participación	d415	Mantener la posición del cuerpo	GMFM-88	Examen clínico
	d440	Uso fino de la mano	Preguntas elaboradas según el grupo de edad <i>Disponibles en material complementario</i>	Cuestionario
	d450	Andar	GMFM-88	Examen clínico
	d460	Desplazarse por diferentes lugares	Preguntas elaboradas <i>Disponibles en material complementario</i>	Cuestionario
	d530	Higiene	Preguntas elaboradas <i>Disponibles en material complementario</i>	Cuestionario
	d550	Comer	Preguntas elaboradas de acuerdo con el nivel de EDACS <i>Disponibles en material complementario</i>	Cuestionario
	d710	Interacciones personales básicas	CPQOL - Pregunta 18	Cuestionario
	d760	Relaciones familiares	CPQOL - Preguntas 20, 26, 27	Cuestionario
Factores ambientales	e115	Productos y tecnología para las actividades de la vida diaria	Preguntas elaboradas <i>Disponibles en material complementario</i>	Cuestionario
	e120	Productos y tecnología para la movilidad y el traslado	Preguntas elaboradas <i>Disponibles en material complementario</i>	Cuestionario
	e125	Productos y tecnología para la comunicación	Preguntas elaboradas <i>Disponibles en material complementario</i>	Cuestionario
	e150	Diseño, construcción y productos de construcción y tecnología de edificios de uso público	CPQOL – Pregunta 70	Cuestionario
	e310	Familiares cercanos	CPQOL - Preguntas 19 y 21	Cuestionario
	e320	Amigos	CPQOL - Pregunta 25	Cuestionario
	e460	Actitudes sociales	CPQOL - Preguntas 22, 23 y 30	Cuestionario
	e580	Servicios de salud, sistemas y políticas	CPQOL - Pregunta 71 y pregunta 6 sección preguntas sobre usted	Cuestionario

CPQOL: escala de calidad de vida relacionada con la salud para niños con parálisis cerebral; PDMS-2: escala del desarrollo motor Peabody segunda edición; GMFM-88: medida de la función motora gruesa; WeeFIM: medida de independencia funcional para niños; EDACS: sistema de clasificación de las habilidades para comer y beber.

niños y jóvenes con PC desarrollados por Schiariti *et al.*^{4,12} y las normas de vinculación de la CIF, propuestas por Cieza *et al.*¹³

A nivel general, los profesionales participantes

reconocieron que el uso de instrumentos para medir sistemáticamente los resultados en rehabilitación es una debilidad. Aunque en la última década se ha hecho cada vez más

hincapié en la práctica basada en la evidencia (PBE) y en el uso de medidas de resultados estandarizadas para documentar las mejoras de las intervenciones, esto sigue siendo un reto en rehabilitación.¹⁴ Además de esta situación percibida, encontrar instrumentos traducidos y adaptados transculturalmente para Argentina se sumó al desafío; esta dificultad ha estado presente en otras experiencias similares.³

Se buscó mantener el uso de instrumentos conocidos y utilizados por los profesionales de los centros de rehabilitación, como el GMFM-88¹⁰ y el PDMS-2¹¹ en categorías relacionadas con la movilidad. Es importante mencionar que identificamos pocas medidas para evaluar funciones intelectuales y funciones mentales del lenguaje, así como las categorías de autocuidado, lo que coincide con otras experiencias internacionales.¹

Este estudio presenta algunas limitaciones. Una de ellas es la escasa disponibilidad de herramientas validadas para poblaciones pediátricas con diagnóstico de PC en Argentina. Sin embargo, se dedicaron esfuerzos adicionales a la creación de preguntas que fueran culturalmente significativas para aquellas categorías no cubiertas. Otra limitación es que en la muestra de la prueba piloto no se incluyó población adolescente.

Una fortaleza importante de este estudio es que describe la construcción del primer protocolo para la implementación del CB. La metodología aquí detallada puede ser replicada en diferentes países para la construcción de protocolos propios.

CONCLUSIÓN

PC-CIFuncional es un novedoso protocolo estandarizado que contribuye a la descripción de las capacidades funcionales, así como de los factores ambientales que influyen en el funcionamiento diario de niños con PC. Este podrá ser aplicado a nivel nacional para proporcionar información funcional esencial para guiar intervenciones individualizadas, monitorear respuesta a tratamientos y proveer información basada en la evidencia. ■

Financiamiento

Los recursos materiales fueron provistos por el Instituto de Investigaciones Clínicas y Epidemiológicas (INICyE). El trabajo fue financiado por la Universidad Nacional de Córdoba a través de un subsidio de la SECyT (Resolución SECyT N.º 411/18). Este trabajo

contó con el apoyo de la Cerebral Palsy Alliance Research Foundation a través del subsidio para proyectos PRG10321. Además, se realizó con el apoyo de las Becas SALUD INVESTIGA 2020-2021, otorgadas por el Ministerio de Salud de la Nación, a través de la Dirección de Investigación en Salud, y un subsidio a través de un proyecto PICT otorgado por el Fondo para la Investigación Científica y Tecnológica FONCyT (PICT-2021-III-A-00062).








El material complementario que acompaña este artículo se presenta tal como ha sido remitido por los autores. Se encuentra disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2026/10550_CB_EscobarZuluaga_Anexo.pdf

REFERENCIAS

- Sellier E, Platt MJ, Andersen GL, Krägeloh-Mann I, De La Cruz J, Cans C. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(1):85-92.
- Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007;109:8-14.
- Schiariti V, Longo E, Shoshmin A, Kozhushko L, Besstrashnova Y, Król M, et al. Implementation of the International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF) Core Sets for Children and Youth with Cerebral Palsy: Global Initiatives Promoting Optimal Functioning. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(9):1899.
- Schiariti V, Tatla S, Sauve K, O'Donnell M. Toolbox of multiple-item measures aligning with the ICF Core Sets for children and youth with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21(2):252-63.
- Stucki G, Prodingier B, Bickenbach J. Four steps to follow when documenting functioning with the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017;53(1):144-9.
- Schiariti V, Mâsse LC. Relevant areas of functioning in children with cerebral palsy based on the international classification of functioning, disability and health coding system: a clinical perspective. *J Child Neurol.* 2015;30(2):216-22.
- World Health Organization. International classification of functioning, disability and health: children and youth version: ICF-CY. Published online 2007. [Consulta: 3 de junio de 2025]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43737>
- Schiariti V, Selb M, Cieza A, O'Donnell M. International Classification of Functioning, Disability and Health Core Sets for children and youth with cerebral palsy: A consensus meeting. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(2):149-58.
- Escobar LJ, Schiariti V, Ruiz Brunner M, Cuestas E. Perfiles de funcionamiento en un grupo de niños con parálisis cerebral en Argentina: datos preliminares del primer estudio nacional. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(6):e202310257.
- Alotaibi M, Long T, Kennedy E, Bavishi S. The efficacy of GMFM-88 and GMFM-66 to detect changes in gross motor function in children with cerebral palsy (CP): a literature review. *Disabil Rehabil.* 2014;36(8):617-27.

11. Álvarez-Gonzalo V, Pandiella-Dominique A, Kürländer-Arigón G, Simó-Segovia R, Caballero FF, Miret M. Validación de la PDMS-2 en población española. Evaluación de la intervención de fisioterapia y la participación de los padres en el tratamiento de niños con trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol*. 2021;73(03):81-8.
12. Schiariti V, Klassen AF, Cieza A, Sauve K, O'Donnell M, Armstrong R, et al. Comparing contents of outcome measures in cerebral palsy using the international classification of functioning (ICF-CY): A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(1):1-12.
13. Cieza A, Fayed N, Bickenbach J, Prodinger B. Refinements of the ICF Linking Rules to strengthen their potential for establishing comparability of health information. *Disabil Rehabil*. 2019;41(5):574-83.
14. King G, Wright V, Russell DJ. Understanding paediatric rehabilitation therapists' lack of use of outcome measures. *Disabil Rehabil*. 2011;33(25-26):2662-71.
15. Ferreira HNC, Schiariti V, Regalado IC, Sousa KG, Pareira SA, Fechine CP, et al. Functioning and Disability Profile of Children with Microcephaly Associated with Congenital Zika Virus Infection. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(6):1107.

Development of an assessment protocol to operationalize the core set of the International Classification of Functioning for people with cerebral palsy

L. Johana Escobar Zuluaga¹ , María de las M. Ruiz Brunner¹ , Eduardo Cuestas² , Elisabeth Cieri³ , Ana L. Condinanzi¹ , Carolina Ayllon⁴ , Verónica Schiariti⁵ 

ABSTRACT

The core sets (CS) of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) for cerebral palsy (CP) have been applied in different contexts but have not been operationalized in the CP population in Argentina.

To select instruments for implementation, a four-stage cross-sectional study was conducted: training in ICF, consensus on instruments, evaluation of intra- and interobserver agreement, and pilot testing. Sixty-nine professionals participated in the training, and 13 in the consensus. In the first round, agreement was reached in 15 of 24 categories (92.8%), and new options were proposed for the remaining ones. The second round achieved 95.6% agreement. Intra-observer agreement was 0.84, and inter-observer agreement was 0.86. The pilot test (n = 7) allowed five categories to be adjusted. The first national protocol for assessing ICF CS in children with CP is thus proposed.

Keywords: cerebral palsy; child; rehabilitation; International Classification of Functioning, Disability, and Health.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10550>

To cite: Escobar Zuluaga LJ, Ruiz Brunner MM, Cuestas E, Cieri E, Condinanzi AL, Ayllon C, et al. Development of an assessment protocol to operationalize the core set of the International Classification of Functioning for people with cerebral palsy. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1): e202410550.

¹ Institute for Health Sciences Research, Universidad Nacional de Córdoba, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INICSA UNC-CONICET), Córdoba, Argentina; ² II Chair of Pediatric Clinic, Hospital Misericordia, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina; ³ Instituto de Investigaciones Clínicas y Epidemiológicas (INICyE). Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina; ⁴ Rehabilitation Service, Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, Argentina; ⁵ Division of Medical Sciences, University of Victoria, British Columbia, Canada.

Correspondence to L. Johana Escobar Zuluaga: johana.escobar03@unc.edu.ar

Funding: See end of article.

Conflict of interest: None.

Received: 9-13-2024

Accepted: 6-9-2025



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

INTRODUCTION

Cerebral palsy (CP) is the most common physical disability in childhood, affecting 1 in 500 live births.¹ It is characterized by movement and posture disorders and is often associated with impairments in sensation, perception, cognition, communication, and behavior, which impact individuals' daily functioning.² Understanding the factors that influence functioning is crucial for planning effective interventions and improving service delivery.^{3,4}

Given the diversity of assessment and treatment approaches for people with CP and the lack of consensus on data collection, it is essential to adopt a common framework and universal language to optimize service delivery and improve functional outcomes.⁵ The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) provides a valuable framework for systematically describing functioning.^{6,7} To facilitate its application in clinical practice and research, core sets (CS) were developed.⁸ A CS is a list of ICF categories that serve as an international standard for describing functioning, highlighting what should be measured and reported in a specific population. In 2014, Schiari et al. published the first ICF CS for children and youth with CP along with guidelines for use to facilitate global adoption.⁴

Although the ICF CS for children and youth with CP has been applied in different contexts, they have not been operationalized (put into practice) in pediatric populations with CP in Argentina. Therefore, the overall purpose of this study was to develop a protocol that would allow for the operationalization of the abbreviated standard CS for CP, adopting culturally sensitive instruments in Argentina, for the creation of functioning profiles in this population.

MATERIALS AND METHODS

This was a cross-sectional, multicenter study conducted in five stages. Stage 5 (construction of functioning profiles) was described in another publication.⁹ The stages are described in *Figure 1*. It was carried out in ten rehabilitation centers in eight cities in Argentina (San Salvador de Jujuy, Mendoza, Córdoba, Rosario, Reconquista, Autonomous City of Buenos Aires [CABA], La Plata, and General Pacheco).

The participating team was made up of professionals from different disciplines, with training in pediatric rehabilitation and more than six years of experience working with people with CP.

Statistical analysis

The consensus process was carried out using the Delphi methodology. The questions were analyzed using a five-level Likert scale. Consensus was reached when more than 80% agreement was obtained. Cohen's κ index was used to assess the level of inter- and intra-observer agreement. Statistical calculations were performed using the statistical program MedCalc 18.2.1.

Ethical considerations

This study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba (REPIS N.º 3262/3764).

RESULTS

The results of stages 1 to 4 are described below.

Stage 1: ICF training course for participating professionals

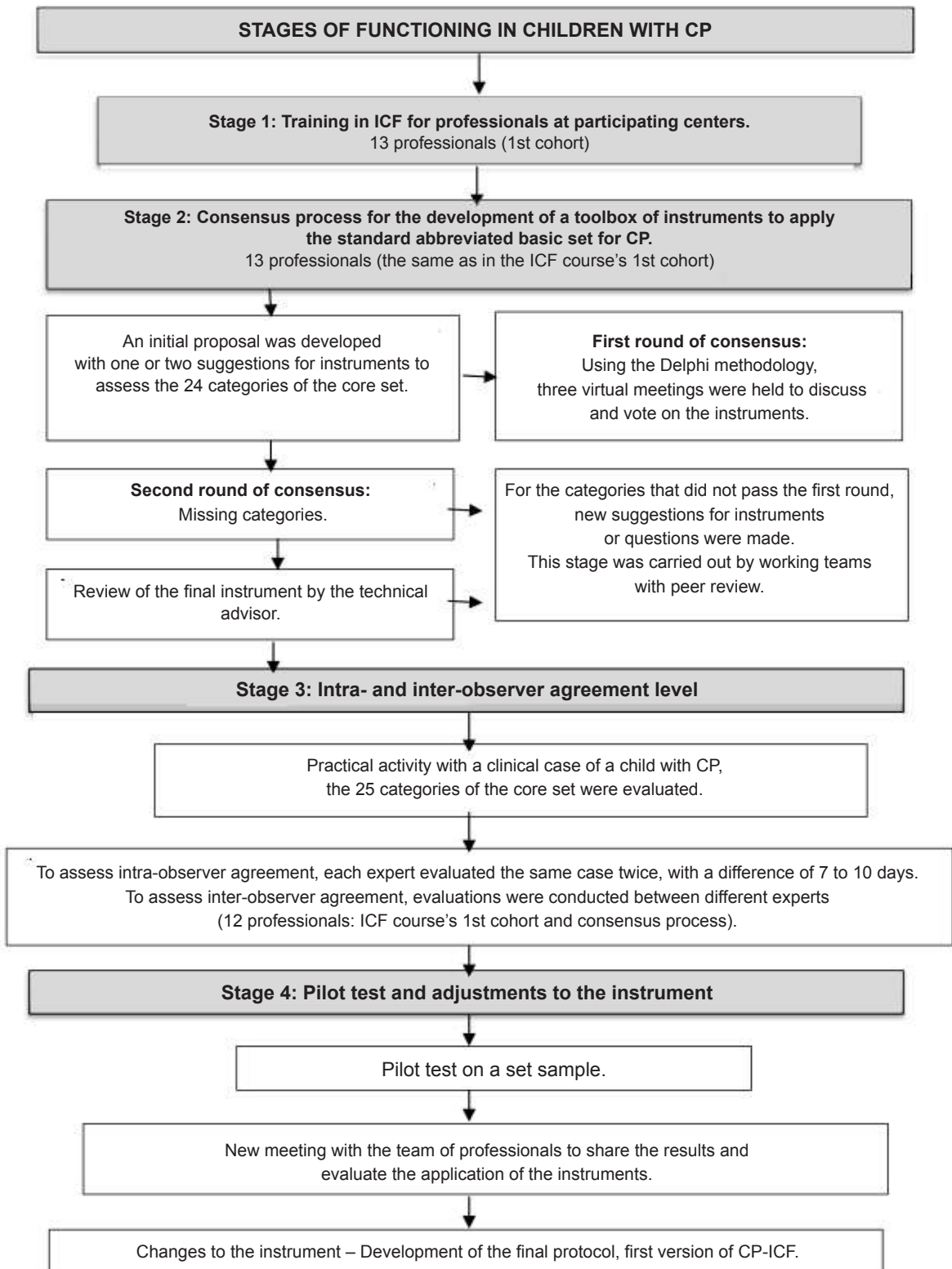
To ensure that the study team had advanced knowledge of the ICF, a course was offered, which had two cohorts. The first consisted of 13 professionals (participants after the consensus process and intra- and interobserver evaluation), and the second of 56 professionals from the same centers, who were to participate in the protocol implementation process. One hundred percent of participants reported that their knowledge of the ICF and the use of CS had increased after completing the course. A post-test was conducted to assess some of the course content; the average score was 88.6%.

Stage 2: Consensus process for selecting a set of instruments/scales to apply the CS

The objective was to reach a consensus on how to assess the 25 categories of the CS. Professionals could select different assessment options, including clinical observation, structured questions, and technical tests. Thirteen professionals from the disciplines of psychiatry (3), pediatrics (3), general medicine (1), kinesiology (3), speech therapy (1), nutrition (2), and two experienced coordinators in investigation participated.

Two rounds of consensus were held, during which the panel of experts assessed the relevance and clarity of each item. In the first round, the instruments for 15 of the 24 categories were approved (category s110 Brain structure is assessed as established by the ICF). New options were developed for the remaining categories.

FIGURE 1. Stages in the development of the CP-ICF protocol



CP: cerebral palsy; ICF: International Classification of Functioning.

Finally, in the second round, the instruments for the remaining categories were approved, after which a final version of the protocol consisting of 24 instruments was approved.

Stage 3: Intra- and inter-observer agreement

This step aimed to test the reliability of the protocol. The level of agreement was determined by constructing a performance profile using a clinical case; 12 professionals applied the protocol using the same case study. The agreement index was 0.84 intra-observers and 0.86 inter-observers. The protocol was considered ready for pilot testing.

Stage 4: Pilot test – CP-ICF

The objective of this step was to conduct a pilot test. For this, 5 to 10 cases were deemed necessary. The sample consisted of seven children with CP, selected for convenience, seeking cases that represented different levels of gross motor function (GMFCS). Before the evaluation, the children who were able to participate gave their consent, and informed consent was signed by their parents, guardians, and/or caregivers. The average age was 6 ± 2 years. Once completed, changes had to be made to the five-category protocol to improve and facilitate its application. *Table 1* describes these changes. Finally, the first version of the CP-ICF protocol was available to construct the performance profiles.

An essential part of working with the ICF is translating scale scores or qualitative information into ICF qualifiers. Therefore, a rigorous process was developed and tested for applying CP-ICF. For example, for scores from instruments that yield a numerical result, such as the gross

motor function measure (GMFM-88)¹⁰ and the Peabody Developmental Motor Scale (PDMS-2),¹¹ equivalence was established based on the percentages of the ICF qualifiers. Instruments with a categorical response modality, such as the CPQOL, were directly converted into ICF qualifiers. *Table 2* and the supplementary material provide a complete description of the categories included in the CS and the instruments used to assess them.

DISCUSSION

This study describes the process of selecting instruments to operationalize the ICF CS for children with CP. Through this, relevant contributions were made, such as raising awareness of the importance of investing in ICF training and proposing a single protocol to standardize the collection of functional data to create performance profiles.

The CP-ICF protocol was developed considering the toolbox of measures aligned with the ICF CS for children and young people with CP developed by Schiariti et al.,^{4,12} and the ICF linking standards proposed by Cieza et al.¹³

At a general level, the participating professionals acknowledged that the use of instruments to measure outcomes in rehabilitation systematically is a weakness. Although there has been increasing emphasis on evidence-based practice (EBP) and the use of standardized outcome measures to document improvements in interventions over the past decade, this remains a challenge in rehabilitation.¹⁴ In addition to this perceived situation, finding instruments that have been translated and cross-culturally adapted for Argentina added to the challenge; this difficulty has been present in other similar experiences.³

TABLE 1. Changes in categories after the pilot test

Category	Modification
b280 Sensation of pain	The number of questions was reduced, and the Wong-Baker facial scale was added to assess pain level.
b710 Mobility of joint functions	A table of equivalents for normal goniometric degrees was created based on the percentages of the ICF qualifiers.
d415 Maintaining a body position	It was decided to use dimensions B and D of the GMFM-88 scale instead of the GMFM-66.
d450 Walking	It was decided to use dimension E from the GMFM-88 scale instead of the GMFM-66.
d440 Fine hand use	The number of questions in the set for children aged 2 to 5 years was reduced.

ICF: International Classification of Functioning, Disability and Health; GMFM: gross motor function measure.

TABLE 2. Proposed tools for applying the Brief International Classification of Functioning Core Set for cerebral palsy

ICF domain	ICF code	Category	Selected instrument	Method
Body functions	b117	Intellectual functions	Questions developed according to the age group <i>Available in supplementary material</i>	Questionnaire
	b134	Sleep functions	CPQOL - Question 8	Clinical
	b167	Mental functions of language	Comprehensive and expressive language items from the cognitive domain of the WeeFIM	
	b210	Seeing functions	Questionnaire administered to the caregiver or the child with visual card assistance <i>Available in supplementary material</i>	Questionnaire
	b280	Sensation of pain	CPQOL - Question 49	Questionnaire
	b710	Mobility of joint functions	Goniometry	Clinical examination
	b735	Muscle tone functions	Modified Asworth scale	Clinical examination
	b760	Control of voluntary movement functions	PDMS-2	Clinical Examination
Body structures	s110	Structure of brain	Imaging test results	Technical research
Activities and participation	d415	Maintaining a body position	GMFM-88	Clinical examination
	d440	Fine hand use	Questions developed according to age group <i>Available in supplementary material</i>	Questionnaire
	d450	Walking	GMFM-88	Clinical examination
	d460	Moving around in different locations	Elaborate questions <i>Available in supplementary material</i>	Questionnaire
	d530	Toileting	Questions <i>Available in supplementary material</i>	Questionnaire
	d550	Eating	Questions developed by the EDACS level <i>Available in supplementary material</i>	Questionnaire
	d710	Basic interpersonal interactions	CPQOL - Question 18	Questionnaire
	d760	Family relationships	CPQOL - Questions 20, 26, 27	Questionnaire
Environmental factors	e115	Products and technology for personal use un daily living	Elaborated questions <i>Available in supplementary material</i>	Questionnaire
	e120	Products and technology for personal indoor and outdoor mobility and transportation	Detailed questions <i>Available in supplementary material</i>	Questionnaire
	e125	Products and technology for communication	Elaborated questions <i>Available in supplementary material</i>	Questionnaire
	e150	Design, construction, and building products and technology of buildings for public use	CPQOL – Question 70	Questionnaire
	e310	Immediate family	CPQOL - Questions 19 and 21	Questionnaire
	e320	Friends	CPQOL - Question 25	Questionnaire
	e460	Societal attitudes	CPQOL - Questions 22, 23, and 30	Questionnaire
	e580	Health services, systems, and policies	CPQOL – Questions 71 and 6 (section “Questions about you”)	Questionnaire

CPQOL: Cerebral Palsy Quality of Life Questionnaire; PDMS-2: Peabody Motor Development Scale, second edition; GMFM-88: gross motor function measure; Wee-FIM: functional independence measure for children; EDACS: eating and drinking skills classification system.

We sought to maintain the use of instruments known and used by professionals in rehabilitation centers, such as the GMFM-88 and the PDMS-21, in categories related to mobility. It is essential to

mention that we identified several measures to assess intellectual functions, mental language functions, and self-care categories, which are consistent with other international experiences.¹

This study has some limitations. One of them is the limited availability of validated tools for pediatric populations diagnosed with CP in Argentina. However, additional efforts were made to create questions that were culturally meaningful for those categories not covered. Another limitation is that the pilot test sample did not include adolescents.

An essential strength of this study is that it describes the construction of the first protocol for the implementation of CS. The methodology detailed here can be replicated in different countries for the construction of their protocols.

CONCLUSION

CP-ICF is a novel standardized protocol that contributes to the description of functional abilities, as well as environmental factors that influence the daily functioning of children with CP. It can be applied at the national level to provide essential functional information to guide individualized interventions, monitor response to treatments, and provide evidence-based information. ■

Funding

Material resources were provided by the Institute for Clinical and Epidemiological Research (INICyE). The National University of Córdoba funded the work through a grant from SECyT (Resolution SECyT N.º 411/18). The Cerebral Palsy Alliance Research Foundation supported this work through grant PRG10321. In addition, it was carried out with the support of the SALUD INVESTIGA 2020-2021 grants, awarded by the Ministry of Health of Argentina through the Directorate of Health Research, and a grant through a PICT project awarded by the Fund for Scientific and Technological Research FONCyT (PICT-2021-III-A-00062).

The supplementary material provided with this article is presented as submitted by the authors. It is available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2026/10550_CB_EscobarZuluaga_Anexo.pdf

REFERENCES

- Sellier E, Platt MJ, Andersen GL, Krägeloh-Mann I, De La Cruz J, Cans C. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(1):85-92.
- Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007;109:8-14.
- Schiariti V, Longo E, Shoshmin A, Kozhushko L, Besstrashnova Y, Król M, et al. Implementation of the International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF) Core Sets for Children and Youth with Cerebral Palsy: Global Initiatives Promoting Optimal Functioning. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(9):1899.
- Schiariti V, Tatla S, Sauve K, O'Donnell M. Toolbox of multiple-item measures aligning with the ICF Core Sets for children and youth with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21(2):252-63.
- Stucki G, Prodinge B, Bickenbach J. Four steps to follow when documenting functioning with the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017;53(1):144-9.
- Schiariti V, Mâsse LC. Relevant areas of functioning in children with cerebral palsy based on the international classification of functioning, disability and health coding system: a clinical perspective. *J Child Neurol.* 2015;30(2):216-22.
- World Health Organization. International classification of functioning, disability and health: children and youth version: ICF-CY. Published online 2007. [Accessed on: June 3, 2025]. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43737>
- Schiariti V, Selb M, Cieza A, O'Donnell M. International Classification of Functioning, Disability and Health Core Sets for children and youth with cerebral palsy: A consensus meeting. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(2):149-58.
- Escobar LJ, Schiariti V, Ruiz Brunner M, Cuestas E. Perfiles de funcionamiento en un grupo de niños con parálisis cerebral en Argentina: datos preliminares del primer estudio nacional. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(6):e202310257.
- Alotaibi M, Long T, Kennedy E, Bavishi S. The efficacy of GMFM-88 and GMFM-66 to detect changes in gross motor function in children with cerebral palsy (CP): a literature review. *Disabil Rehabil.* 2014;36(8):617-27.
- Álvarez-Gonzalo V, Pandiella-Dominique A, Kürlander-Arigón G, Simó-Segovia R, Caballero FF, Miret M. Validación de la PDMS-2 en población española. Evaluación de la intervención de fisioterapia y la participación de los padres en el tratamiento de niños con trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol.* 2021;73(03):81-8.
- Schiariti V, Klassen AF, Cieza A, Sauve K, O'Donnell M, Armstrong R, et al. Comparing contents of outcome measures in cerebral palsy using the international classification of functioning (ICF-CY): A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18(1):1-12.
- Cieza A, Fayed N, Bickenbach J, Prodinge B. Refinements of the ICF Linking Rules to strengthen their potential for establishing comparability of health information. *Disabil Rehabil.* 2019;41(5):574-83.
- King G, Wright V, Russell DJ. Understanding paediatric rehabilitation therapists' lack of use of outcome measures. *Disabil Rehabil.* 2011;33(25-26):2662-71.
- Ferreira HNC, Schiariti V, Regalado IC, Sousa KG, Pareira SA, Fechine CP, et al. Functioning and Disability Profile of Children with Microcephaly Associated with Congenital Zika Virus Infection. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(6):1107.

Procesos aplicados a la elaboración de fórmulas infantiles y alimentos para propósitos médicos específicos

Diana Kabbache¹ , Natalia V. Ratti² , Silvina Tasat³ , Gabriel Vinderola⁴ 

RESUMEN

La lactancia materna es el estándar de oro en la nutrición pediátrica. Cuando no es posible, deseada o suficiente, existen fórmulas infantiles y alimentos con propósitos médicos específicos, desarrollados para cubrir requerimientos nutricionales especiales. Estos productos son elaborados mediante procesos tecnológicos complejos, bajo estrictas normas de calidad, higiene, inocuidad y regulación internacional. A diferencia de otros productos de consumo masivo (galletitas, *snacks*), están diseñados para contribuir en la nutrición de los niños. Su formulación incluye adaptaciones en proteínas, lípidos, carbohidratos, vitaminas y minerales, según las necesidades del lactante. Pueden ser indicados en casos de prematuridad, alergias, intolerancias, patologías digestivas, metabólicas o condiciones especiales, y siempre deben ser indicados por el equipo de salud. Su correcto uso garantiza los nutrientes necesarios para un crecimiento y desarrollo adecuados y/o los necesarios para la terapia dietético-nutricional.

Palabras clave: tecnología; producción de alimentos; fórmulas infantiles; alimentos especializados.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10755>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10755.eng>

Cómo citar: Kabbache D, Ratti NV, Tasat S, Vinderola G. Procesos aplicados a la elaboración de fórmulas infantiles y alimentos para propósitos médicos específicos. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510755.

¹ Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ² Hospital Pediátrico del Niño Jesús y Clínica y Maternidad del Sol, Córdoba, Córdoba, Argentina; ³ Centro de Apoyo Nutricional Rodríguez Peña, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ⁴ Instituto de Lactología Industrial (INLAIN, CONICET-UNL), Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Correspondencia para Gabriel Vinderola: gvinde@fiq.unl.edu.ar

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: 16-5-2025

Aceptado: 8-7-2025



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

INTRODUCCIÓN

La lactancia exclusiva durante los primeros 6 meses de vida, y continuada junto a la alimentación complementaria hasta los 2 años o más, es el mejor abordaje nutricional en este período. Cuando la lactancia no es posible, o ante determinadas condiciones de salud del lactante, la ciencia y tecnología de alimentos ha desarrollado fórmulas infantiles (FI) y alimentos con propósitos médicos específicos (APME) a fin de proveer los nutrientes necesarios para el desarrollo infantil. Estos alimentos se encuentran en permanente evolución para poder acercarse lo máximo posible a la complejidad bioquímica y microbiológica de la leche humana.

El objetivo de esta revisión narrativa es describir los procesos tecnológicos que permiten obtener este tipo de alimentos, el marco regulatorio y su utilización en población pediátrica.

DE LOS ORÍGENES DE LA CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE ALIMENTOS A LAS OPERACIONES Y PROCESOS

La humanidad necesita agua, oxígeno y alimentos para crecer y desarrollarse. El hombre pasó de ser cazador y recolector a establecerse y producir su propia comida. Esto dio lugar a trueques y comercializaciones rudimentarias, pero el desarrollo que nunca se detuvo fue el de la propia producción y conservación.

Cuando nada se sabía acerca del deterioro de los alimentos, se comenzó a experimentar, secando y salando carnes, cocinando con miel las frutas y con vinagre las hortalizas y carnes, fermentando leche y vegetales. Con pruebas y errores, se pudo resolver en alguna medida el problema de las pérdidas, porque los alimentos se tornaban muy desagradables para su consumo o generaban enfermedades, no tratadas por desconocimiento. Los procedimientos ayudaron a disponer de comida en épocas de escasez, evitando hambrunas. Se estaban desarrollando las primeras técnicas de modificación y conservación, mientras que la expectativa de vida era menor a la mitad de la actual, y se experimentaba un alto grado de morbimortalidad.¹

Al perfeccionar continuamente las técnicas, los resultados fueron mayor vida útil, mejores sabores y menos enfermedades. El secreto eran las operaciones y procesos aplicados a la materia prima.² Aquí se desprenden dos conceptos: operación (u operación unitaria) y proceso. En el caso de los alimentos, una operación es

una acción física que los modifica, sin cambios químicos, por ejemplo, la pasteurización.³ Por otra parte, un proceso es la aplicación de una serie de etapas lógicas y ordenadas que persiguen un objetivo común.³ Finalmente, para completar y diferenciar conceptos, una formulación es la combinación de ingredientes estrictamente estudiados, que permite una composición final diagramada con un fin específico.¹

Entonces, las operaciones son acciones físicas que, en forma ordenada, constituyen un proceso, el cual ha sido diagramado con una formulación minuciosa y es monitoreado, trazado, y cuenta con mediciones y controles exhaustivos. A partir de esto se desprende el concepto de calidad: "el grado en el que un conjunto de rangos diferenciadores inherentes cumple con una necesidad o expectativa establecida generalmente explícita u obligatoria".² Los procesos, entonces, garantizan calidad, permiten una producción masiva, accesible, inocua y de composición definida. Todo esto da lugar a la obtención de un producto alimenticio o una fórmula para sustituir o completar la alimentación, que facilita y asegura una intervención nutricional eficaz y eficiente. Los controles intermedios durante los procesos incluyen monitoreo de pH, temperatura, viscosidad, índice de refracción, entre otros. Ante cualquier variación respecto de los valores establecidos, se corrige, de forma tal que el producto final se encuadre dentro de los estándares esperados.⁴

Al considerar la composición y producción de FI y APME, y compararlos con productos de consumo masivo, como galletitas, *snacks*, cereales para el desayuno, entre otros, sin duda se puede comprobar que los primeros tienen un proceso mucho más estricto de elaboración, dado que sus operaciones y procesos requieren de un equipamiento y un entrenamiento especial más allá de numerosos controles y estudios previos intermedios y finales para constatar la composición e inocuidad.⁵ El proceso de elaboración y la composición final de las FI y los APME son claves para que sean utilizados con fines nutricionales y terapéuticos específicos.⁶

PRODUCCIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE FÓRMULAS INFANTILES Y ALIMENTOS CON PROPÓSITOS MÉDICOS ESPECÍFICOS

A principios del siglo XX, las fórmulas para lactantes consistían en leche de vaca apenas modificada. Gracias al desarrollo en nutrición infantil, así como a los avances tecnológicos, se

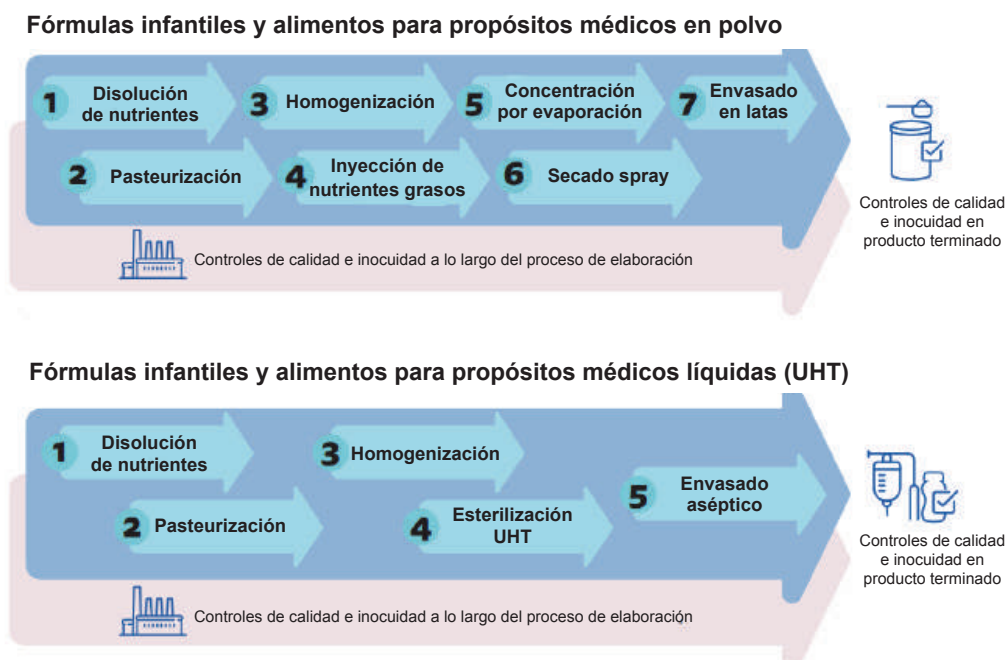
fueron haciendo más sofisticadas para tratar de acercarse a la composición de la leche humana. Para que la leche de vaca sea apta para niños en las primeras etapas de su desarrollo, se debe adecuar la concentración proteica y mineral, cambiar la proporción de las diferentes proteínas, aumentando las del suero, además de incrementar la relación Ca:P de 1,2 a 2,0. También se deben añadir hidratos de carbono, grasas y vitaminas.^{7,8}

Las FI y los APME, en polvo, se fabrican utilizando uno de los siguientes procesos: la “mezcla en seco” o la “mezcla húmeda y secado por pulverización” de los ingredientes. Sin embargo, debido al desafío microbiológico de mantener la inocuidad durante el mezclado en seco, este proceso ha sido desplazado progresivamente por el de mezcla húmeda, seguida de la deshidratación, conocida como secado por aspersión, pulverización o *espray*. El proceso comienza con la mezcla de los macro- y micronutrientes solubles en agua, la pasteurización para asegurar la inactivación de cualquier microorganismo potencialmente patógeno, la homogenización (para la reducción y estandarización del tamaño de las partículas),

la inyección aséptica en línea de los nutrientes grasos (aceites) y la concentración por evaporación parcial del agua, para finalmente lograr la deshidratación total mediante el secado *espray*. Seguido a esto, el producto se envasa y tienen lugar los controles de calidad e inocuidad.⁹

En el caso de las presentaciones líquidas, el proceso es ligeramente diferente. Los macro- y micronutrientes (los solubles en agua y los grasos, como los aceites) se mezclan al inicio, seguido de pasteurización, homogenización (para lograr que los componentes grasos se dispersen en la fase líquida y se distribuyan de manera uniforme), esterilización (UAT: *ultra alta temperatura*, o UHT: *Ultra High Temperature*, de la sigla en inglés), y envasado aséptico mediante esterilización terminal, para pasar luego a la etapa de control de calidad y aseguramiento de la inocuidad. El hecho de que los productos líquidos deban esterilizarse, además de pasteurizarse, responde a la necesidad de que deben ser microbiológicamente estables a temperatura ambiente durante su almacenamiento y comercialización.⁷ La *Figura 1* ilustra la serie de operaciones unitarias que tienen lugar a lo largo del proceso de producción de FI y APME.

FIGURA 1. Operaciones unitarias y procesos aplicados a la elaboración de fórmulas infantiles y alimentos para propósitos médicos específicos



Fuente: elaboración propia.

UHT: Ultra High Temperature (*ultra alta temperatura*).

La fabricación de FI y APME es compleja y requiere un control de calidad eficaz que vaya más allá de los parámetros clásicos considerados durante el proceso y de un análisis microbiológico final. Para garantizar un producto final seguro, se han desarrollado diversas herramientas, como el análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP, por sus siglas en inglés), que facilitan la gestión de la seguridad alimentaria del producto, y las buenas prácticas de fabricación (GMP, por sus siglas en inglés), que son un conjunto de pautas que establecen los requisitos generales para un control eficaz de los ingredientes, fórmulas, procesos, instalaciones y equipos utilizados para la producción de este tipo de alimentos para lactantes. La combinación de HACCP y GMP garantiza su calidad e inocuidad.¹⁰ Los controles microbiológicos de rutina incluyen aquellos destinados a garantizar la ausencia de *Cronobacter sakazakii*, *Salmonella enterica*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium botulinum*, *C. difficile*, *C. perfringens* y *Listeria monocytogenes*. Entre los posibles contaminantes químicos, se garantiza la ausencia de metales pesados, melamina, bisfenol A (BPA) y bifenilos policlorados (PCB), entre otros.¹¹

PERFIL NUTRICIONAL Y ASPECTOS REGULATORIOS DE LAS FÓRMULAS INFANTILES Y DE LOS ALIMENTOS CON PROPÓSITOS MÉDICOS ESPECÍFICOS

La lactancia materna es la intervención más costo-efectiva en relación con la nutrición y la reducción de la morbimortalidad infantil.¹² Las FI y los APME son alimentos destinados a satisfacer las necesidades especiales de los lactantes y niños. Según el Codex Alimentarius, las FI o sucedáneos de leche materna son productos alimentarios para la alimentación total o parcial del lactante. En su rótulo, debe indicarse la superioridad de la leche materna y la recomendación de ser utilizada por indicación del equipo de salud.¹³

Las FI y los APME están debidamente especificados y definidos.^{13,14} Según la EFSA (*European Food Safety Authority*), “las fórmulas infantiles son los únicos productos alimenticios elaborados para satisfacer plenamente las necesidades nutricionales de los lactantes durante los primeros meses de vida hasta la introducción de una alimentación complementaria adecuada”. Para proteger la salud de los lactantes, es necesario garantizar que los preparados sean los únicos productos comercializados como idóneos

para ser administrados durante ese período.¹⁵

El Código Alimentario Argentino (CAA) establece que “con la denominación de fórmulas para lactantes se entiende a los productos destinados a utilizarse, cuando sea necesario, como sucedáneos de la leche materna, para satisfacer las necesidades nutricionales de los lactantes” y detalla las exigencias en contenido de nutrientes.¹³

De la misma manera, define a los APME como formulaciones diseñadas para satisfacer las necesidades dietéticas de personas con condiciones de salud especiales. Estos productos proporcionan nutrientes esenciales y deben ser utilizados bajo indicación profesional, para mejorar el estado nutricional y contribuir a la recuperación del paciente.⁶

Entre los ingredientes, contienen proteínas hidrolizadas, fragmentadas tecnológicamente para disminuir el trabajo digestivo. La mayoría contienen maltodextrinas, que son oligómeros de glucosa provenientes de la hidrólisis del almidón de maíz, lo que hace que las enzimas digestivas estén menos sobrecargadas y que puedan ser utilizados en forma instantánea sin inconvenientes, asegurando una dispersión y/o solubilización óptima. En algunos casos, se agregan triglicéridos de cadena media, que no requieren de lipasas para su digestión, y que se absorben directamente por vía portal.⁵ En otros casos, la hidrólisis proteica es mayor, con el objetivo de minimizar el impacto en el sistema inmunológico (alergias). Los aportes de minerales y vitaminas, en las formas químicas incorporadas, optimizan la biodisponibilidad y cubren los requerimientos en las dosis adecuadas. Es indispensable conocer profundamente el marco regulatorio para cada producto en particular.

La calidad microbiológica de las fórmulas y sus ingredientes son “un elemento esencial en la protección de la salud de los lactantes y, por consiguiente, debe ser de un nivel manifiestamente elevado”.¹³ Se deben satisfacer las normas aplicables recomendadas por el Codex Alimentarius y las disposiciones del Codex recogidas en el Código de Prácticas de Higiene para los Alimentos de los Lactantes y los Niños.¹⁴

La composición nutricional básica de los APME y las FI se encuentra especificada en el CAA. Además, Codex Alimentarius¹⁵ y EFSA¹⁶ incluyen el perfil nutricional de las FI. Hasta la fecha no hay disponible evidencia científica que avale que el nivel de procesamiento de alimentos y bebidas involucradas determinen el valor

nutricional del producto final.¹⁷

Existe, a la vez, el Código Internacional de Comercialización de Sucedáneos de la Leche Materna, cuyo objetivo es proteger y promover la lactancia materna asegurando el uso apropiado de sucedáneos de la leche materna mediante su adecuada comercialización, promoción y distribución.¹⁸

INDICACIONES PEDIÁTRICAS DE LAS FÓRMULAS INFANTILES Y DE LOS ALIMENTOS CON PROPÓSITOS MÉDICOS ESPECÍFICOS

La lactancia materna es el estándar de oro y constituye la mejor opción para el crecimiento y desarrollo del lactante; la leche humana es un fluido dinámico que satisface sus requerimientos nutricionales.¹⁸ Sin embargo, en algunas situaciones especiales o enfermedades maternas que contraindiquen la lactancia o cuando la madre no desee amamantar, los reemplazos adecuados son fórmulas infantiles de inicio de 0 a 6 meses y luego de continuación, de 6 a 12 meses,¹⁹ ya que poseen modificaciones y procesos específicos para cubrir los requerimientos de los lactantes. Está desaconsejado el uso de leche de vaca o de otros mamíferos, o de bebidas vegetales (a base de coco, almendras, arroz, avena, etc.) antes del año de vida.²⁰

La composición de las FI ha evolucionado enormemente debido a los avances, conocimientos científicos y procesos de elaboración; en la actualidad, se dispone de fórmulas específicas indicadas para situaciones especiales.²¹ Existen APME para bebés prematuros cuyas concentraciones de proteínas, lactosa, lípidos y ciertos aminoácidos han sido modificadas para garantizar el adecuado crecimiento.²² También se cuenta con fórmulas incrementadas en densidad energética o de

densidad energética igual a la unidad; otras reformuladas en hidratos de carbono, en donde se sustituye total o parcialmente la lactosa para situaciones de deficiencias de lactasa (intolerancia a la lactosa).²³ Existen FI con diferente grado de hidrólisis de sus proteínas. En el caso de aquellas con bajo grado de hidrólisis, su uso está indicado en trastornos del eje intestino-cerebro²³ y, en el caso de alto grado de hidrólisis, su indicación es la alergia a la proteína de leche de vaca (APLV).²⁴ Dentro del tratamiento de la APLV, existe un período de eliminación de la leche de vaca, que consiste en dieta de exclusión materna en caso de lactancia materna exclusiva, o mediante fórmula extensamente hidrolizada en caso de alimentación con fórmula o mixta. En situaciones en donde la sintomatología continúa, la indicación es APME con aminoácidos libres.²⁴

Las fórmulas antirreflujo son APME diseñados para reducir las regurgitaciones en lactantes con reflujo gastroesofágico. Estas fórmulas contienen espesantes como goma de semilla de algarroba, almidón de maíz o papa, que aumentan la viscosidad del contenido gástrico, ayudando a mantenerlo en el estómago. Al igual que numerosos APME destinados a soporte nutricional, su uso mejora la ganancia ponderal y el bienestar del lactante.²⁵

Las tablas 1 a 5 muestran las características de fórmulas para lactantes y niños sanos de inicio y continuación, y leches modificadas (*Tabla 1*); fórmulas y APME para lactantes con trastornos digestivos (*Tabla 2*); APME poliméricos para lactantes y niños (*Tabla 3*); APME elementales y semielementales, según grado de hidrólisis proteica (*Tabla 4*); y APME para enfermedades poco frecuentes (*Tabla 5*). Existen, además, presentaciones en las que los ingredientes son solo un tipo de macronutriente, los módulos proteicos con caseinato de calcio para refuerzo

TABLA 1. Fórmulas para lactantes y niños sanos de inicio y continuación, y leches modificadas (pueden incluir el agregado de probióticos, prebióticos y posbióticos)

Etapa	Tipo de producto	Indicación
1	Fórmulas de inicio	Alimentación de lactantes sanos nacidos a término, desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.
2	Fórmulas de continuación	Alimentación de lactantes sanos a partir de los 6 meses hasta los 12 meses. Acompañan la alimentación complementaria.
3	Leches modificadas	Complementan la alimentación de niños sanos a partir del año.
4	Leches modificadas	Complementan la alimentación de niños sanos de 2 a 3 años.

Adaptada de Klepper y col., 2023⁶ y adaptada a la disponibilidad de estos productos en Argentina.

TABLA 2. Fórmulas y alimentos con propósitos médicos específicos para lactantes con trastornos digestivos

Etapa	Principales características	Indicación
APME antirregurgitación	Fórmulas nutricionalmente completas con proteínas, lactosa y ácidos grasos de cadena larga. Con agregado de espesantes, prebióticos, probióticos, posbióticos.	Regurgitación y/o reflujo gastroesofágico.
Fórmulas para lactantes de 0 a 12 meses para trastornos digestivos funcionales	Fórmulas nutricionalmente completas con proteínas parcialmente hidrolizadas, maltodextrina, reducidas en lactosa, lípidos: ácidos grasos de cadena larga, beta-palmitato. Con agregado de prebióticos, probióticos.	Cólicos y/o constipación.
Fórmulas para lactantes de 0 a 12 meses reducidas o libres de lactosa	Fórmulas nutricionalmente completas con proteínas, maltodextrina y lactosa o solo maltodextrina, lípidos: ácidos grasos de cadena larga. Con agregado de probióticos.	Intolerancia a la lactosa temporal o congénita.

APME: alimentos con propósitos médicos específicos.

Adaptada de Klepper y col., 2023⁶ y adaptada a la disponibilidad de estos productos en Argentina.

TABLA 3. Alimentos con propósitos médicos específicos poliméricos para lactantes y niños, con o sin fibra

Densidad energética	Principales características	Indicación
1 kcal/g	Moléculas intactas de hidratos de carbono (lactosa o maltodextrina), proteínas y lípidos. Densidad energética adecuada para la edad.	Desnutrición relacionada o no a enfermedad con funcionamiento normal del tracto gastrointestinal, trastornos deglutorios, enfermedades neurológicas.
>1 kcal/g	Moléculas intactas de hidratos de carbono (lactosa o maltodextrina), proteínas y lípidos. De alta densidad energética para la edad.	Desnutrición relacionada a enfermedad.

Adaptada de Klepper y col., 2023⁶ y adaptada a la disponibilidad de estos productos en Argentina.

TABLA 4. Alimentos con propósitos médicos específicos elementales y semielementales, según grado de hidrólisis proteica

Grado de hidrólisis proteica	Principales características	Indicación
Parcialmente hidrolizada	Fórmulas con macronutrientes parcialmente hidrolizados. Hidratos de carbono: maltodextrina o jarabe de glucosa; proteínas: péptidos; lípidos: triglicéridos de cadena media.	Patologías digestivas con diarrea crónica, síndromes malabsortivos, insuficiencia pancreática, resecciones intestinales, transición de alimentación parenteral a enteral.
Extensamente hidrolizada	Fórmulas con macronutrientes extensamente hidrolizados. Hidratos de carbono: maltodextrina o jarabe de glucosa; proteínas: péptidos; lípidos: triglicéridos de cadena media.	Alergia a la proteína de la leche de vaca y otras alergias alimentarias.
Con aminoácidos libres	Fórmulas con macronutrientes hidrolizados. Hidratos de carbono: monosacáridos y oligosacáridos; proteínas: aminoácidos libres; lípidos: triglicéridos de cadena media.	Alergia a la proteína de la leche de vaca y otras alergias alimentarias graves, patologías que cursan con alteración del tracto gastrointestinal o estados de malabsorción.

Adaptada de Klepper y col., 2023⁶ y adaptada a la disponibilidad de estos productos en Argentina.

en proteínas de alto valor biológico, los de hidratos de carbono para refuerzo de la densidad energética y los triglicéridos de cadena media que no sobrecargan la función biliar ni la pancreática entre otras funciones muy importantes (Tabla 5).

CONCLUSIONES

La lactancia materna es el estándar de oro en la nutrición infantil. En los casos en que no sea posible, deseada o suficiente, existen FI y APME que deben ser indicados por profesionales idóneos.

TABLA 5. Alimentos con propósitos médicos específicos para enfermedades poco frecuentes y módulos con un solo tipo de macronutrientes

Tipo	Principales características	Indicación
APME con modificaciones según la patología	Con eliminación o reducción del compuesto/nutriente que no puede metabolizarse correctamente.	Para errores congénitos del metabolismo como deficiencia de enzimas del ciclo de la urea y otras enzimas, entre otros.
APME con predominio de lípidos	Con diferentes proporciones como 4:1, 3:1 y 2,5:1 (g de grasa: g de proteína más hidratos de carbono).	Para dietas cetogénicas en el tratamiento de epilepsia refractaria.
Hidratos de carbono	Maltodextrina, glucosa, maltosa y otros derivados del almidón.	Pacientes que requieran carga de carbohidratos prequirúrgica, desnutridos con requerimiento de modulación.
Proteínas	Caseinato de calcio o proteína del suero.	Pacientes en el período perioperatorio de cirugía y cualquier patología que requiera un aporte extra de proteínas.
Lípidos	Triglicéridos de cadena media.	Para el manejo dietético de patologías que requieren un aporte energético extra y/o que cursan con malabsorción grave o intolerancia digestiva a triglicéridos. Para dietas cetogénicas en el tratamiento de epilepsia refractaria.
Fibra	Mezcla de componentes de la fibra.	Para manejo de la constipación

APME: alimentos con propósitos médicos específicos.

Adaptada de Klepper y col., 2023⁶ y adaptada a la disponibilidad de estos productos en Argentina.

Los productos abordados en este trabajo son desarrollados mediante procesos tecnológicos y formulaciones específicas que siguen estrictos controles de calidad e inocuidad, comercializados en el contexto de marcos regulatorios nacionales e internacionales. Además, ofrecen los nutrientes necesarios para un crecimiento y desarrollo adecuados y/o son destinados a terapia nutricional. Asimismo, están acompañados de estudios clínicos de seguridad y eficacia. ■

REFERENCIAS

- Fennema O, Srinivasan D, Parkin K. ¿Qué es la química de los alimentos? En Fennema O, Srinivasan D, Parkin K. Introducción a la química de los alimentos. 4ª ed. Wisconsin: Acrobía; 2021:1-16.
- Baca Urbina G, Cruz Valderrama M, Cristóbal VM, Baca CG, Gutiérrez MJ, Pacheco EA, et al. Los procesos industriales. En Introducción a la ingeniería industrial. 2ª ed. México: Patria; 2014:32-3.
- Elham Alehosseini E, Mohammadi, Z, Mahdi Jafari S. Introduction to unit operations and process description in the food industry. In Jafari SM, ed. *Engineering principles of unit operations in food processing*. London: Woodhead Publishing; 2021:1-27.
- Lewis M. Viscosidad. En Lewis M. Propiedades físicas de los alimentos y de los sistemas de procesado. Zaragoza: Acrobía; 1993:101-32.
- Badui Dergal S. Lípidos. En Badui Dergal S. Química de los alimentos. 5ª ed. México: Pearson; 2013:279-95.
- Klepper CM, Moore J, Gabel ME, Fleet SE, Kassel R. Pediatric formulas: categories, composition, and considerations. *Nut Clin Pract*. 2023;38(2):302-17.
- Jiang YJ, Guo M. Processing technology for infant formula. In Guo M, ed. *Human Milk Biochemistry and Infant Formula Manufacturing Technology*. London: Woodhead Publishing; 2014:211-29.
- Codex Alimentarius Commission. Standard for Follow-Up Formula for Older Infants and Product for Young Children. Codex Standard 156-1987, 2023. [Consulta: 16 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXS%2B156-1987%252FCXS_156e.pdf
- Bakshi S, Paswan VK, Yadav SP, Bhinchhar BK, Kharkwal S, Rose H, et al. A comprehensive review on infant formula: nutritional and functional constituents, recent trends in processing and its impact on infants' gut microbiota. *Front Nutr*. 2023;10:1194679.
- Hamrin P, Hoefft B. Quality control throughout the production process of infant food. *Ann Nutr Metab*. 2012;60(3):208-10.
- Jiang SL, Guo MR. Processing technology for infant formula. In Mingruo G. *Human Milk Biochemistry and Infant Formula Manufacturing Technology*. 2ª ed. Duxford: Woodhead Publishing; 2021:223-40.
- González F, Carosella M, Fernández A. Riesgos nutricionales en lactantes que no reciben lactancia materna exclusiva en los primeros seis meses de la vida. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(6):e582-8.
- Código Alimentario Argentino. Alimentos de régimen o dietéticos. 2024:1-84. [Consulta: 16 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/519176231/CAPITULO-XVII-codigo-alimentario-argentino>
- Olagnero G. Fórmulas infantiles. Introducción al diseño de sistemas alimentarios complejos. In Kabbache DM,

- ed. *Técnica Dietoterápica Avanzada: Diseño, análisis y reformulación de sistemas alimentarios para fines especiales*. Buenos Aires: Akadia; 2019:195-204.
15. Codex Alimentarius. Norma para preparados para lactantes y preparados para usos medicinales especiales destinados a los lactantes. Codex stand 72-1981-2007. [Consulta: 16 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.isdi.org/wp-content/uploads/2021/02/CODEX-STAN-72-1981_ES.pdf
 16. EFSA IFFO. Food for infants and young children. 2006. [Consulta: 16 de mayo de 2023]. Disponible en: https://food.ec.europa.eu/food-safety/labelling-and-nutrition/specific-groups/food-infants-and-young-children_en
 17. Ahrné L, Chen H, Henry CJ, Kim HS, Schneeman B, Windhab EJ. Defining the role of processing in food classification systems—the IUFoST formulation & processing approach. *NPJ Sci Food*. 2025;9(1):56.
 18. World Health Organization. International code of marketing of breast-milk substitutes. 1981. [Consulta: 31 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/40382>
 19. García SM. Lactancia en recién nacidos prematuros. En Sociedad Argentina de Pediatría. PRONAP. 2020;2(2):57-86.
 20. Guía de práctica clínica sobre alimentación complementaria para los niños y niñas menores de 2 años. [Consulta: 16 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2022-03/guia-alimentaria-nyn-2022.pdf>
 21. Setton D, Fernández A. Nutrición en Pediatría. Bases para la práctica clínica en niños y enfermos. Buenos Aires: Panamericana; 2014.
 22. Embleton ND, Moltu SJ, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, et al. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(2):248-68.
 23. Toca MC, Fernández A, Orsi M, Tabacco O, Vinderola G. Intolerancia a la lactosa: mitos y verdades. Actualización. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(1):59-66.
 24. Toca MC, Parisi C, Fernández A, Tabacco O, Zubiri C, Furnes R, et al. Tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca. Consenso interdisciplinario de expertos. *Arch Argent Pediatr*. 2024;122(5):e202410404.
 25. Toca MC, Balbarrey S, Bastianelli C, Guzmán L, Leta K. Trastornos funcionales gastrointestinales. Cómo tratar sin medicar. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(5):346-53.

Processes applied to the manufacture of infant formulas and foods for special medical purposes

Diana Kabbache¹ , Natalia V. Ratti² , Silvina Tasat³ , Gabriel Vinderola⁴ 

ABSTRACT

Breastfeeding is the gold standard in pediatric nutrition. When it is not possible, desired, or sufficient, infant formulas and foods for specific medical purposes are available, developed to meet special nutritional requirements. These products are manufactured using complex technological processes, under strict quality, hygiene, safety, and international regulations. Unlike other mass-market products (cookies, snacks), they are designed to contribute to children's nutrition. Their formulation includes adaptations in proteins, lipids, carbohydrates, vitamins, and minerals, according to the infant's needs. They are recommended in cases of prematurity, allergies, intolerances, digestive or metabolic disorders, or special conditions, and should always be recommended by a healthcare professional. Their correct use ensures the nutrients necessary for proper growth and development, as well as those essential for dietary and nutritional therapy.

Keywords: *technology; food production; infant formulas; specialized foods.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10755>.eng

To cite: Kabbache D, Ratti NV, Tasat S, Vinderola G. Processes applied to the manufacture of infant formulas and foods for special medical purposes *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510755.

¹ Faculty of Medicine, Universidad del Salvador, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; ² Hospital Pediátrico del Niño Jesús y Clínica y Maternidad del Sol, Córdoba, Argentina; ³ Centro de Apoyo Nutricional Rodríguez Peña, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; ⁴ Instituto de Lactología Industrial (INLAIN, CONICET-UNL), Faculty of Chemical Engineering, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Correspondence to Gabriel Vinderola: gvinde@fiq.unl.edu.ar

Funding and conflict of interest: Nutricia-Bagó facilitated the meetings for the organization of the work through digital platforms. The manuscript was written independently with the collaboration of all authors, without the company having any editorial control over the result. The authors declare that their only relationship with Nutricia-Bagó was to have participated as speakers at 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: 5-16-2025

Accepted: 7-8-2025



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

INTRODUCTION

Exclusive breastfeeding during the first 6 months of life and continued alongside complementary feeding until 2 years of age or beyond is the best nutritional approach during this period. When breastfeeding is not possible, or due to certain health conditions of the infant, food science and technology have developed infant formulas (IF) and foods for special medical purposes (FSMP) to provide the nutrients necessary for infant development. These foods are constantly evolving to come as close as possible to the biochemical and microbiological complexity of human milk.

The objective of this narrative review is to describe the technological processes used to obtain this type of food, the regulatory framework, and its use in pediatric populations.

FROM THE ORIGINS OF FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY TO OPERATIONS AND PROCESSES

Humanity needs water, oxygen, and food to grow and develop. The human being went from being a hunter-gatherer to settling down and producing their food. This gave rise to bartering and rudimentary trade, but the development that never stopped was that of production and preservation itself.

When nothing was known about food spoilage, people began experimenting by drying and salting meat, cooking fruit with honey, vegetables and meat with vinegar, and fermenting milk and vegetables. Through trial and error, they managed to mitigate the problem of food loss to some extent, as food became unpalatable or caused diseases that went untreated due to a lack of knowledge. These procedures helped to provide food in times of scarcity, preventing famines. The first modification and preservation techniques were being developed, while life expectancy was less than half what it is today, and there was a high rate of morbidity and mortality.¹ As techniques were continually refined, the results were longer shelf life, better flavors, and fewer diseases. The secret lay in the operations and processes applied to the raw material.² This gives rise to two concepts: operation (or unit operation) and process. In the case of food, an operation is a physical action that modifies it without chemical changes, for example, pasteurization.³ On the other hand, a process is the application of a series of logical and orderly steps that pursue a common goal.³ Finally, to complete and differentiate

concepts, a formulation is the combination of strictly studied ingredients, which allows for a final composition designed for a specific purpose.¹

Therefore, operations are physical actions that, in an orderly manner, constitute a process, which has been diagrammed with a detailed formulation and is monitored, tracked, and subject to exhaustive measurements and controls. From this, the concept of quality emerges: "the degree to which a set of inherent differentiating characteristics fulfills a generally established, explicit, or implied need or expectation."² Processes, therefore, guarantee quality and enable mass production that is accessible, safe, and of a defined composition. All of this results in a food product or formula to replace or supplement food, facilitating and ensuring effective and efficient nutritional intervention. Intermediate controls during the processes include monitoring pH, temperature, viscosity, and refractive index, among others. Any variation from the established values is corrected so that the final product meets the expected standards.⁴

When considering the composition and production of IF and FSMP, and comparing them with mass-market products such as cookies, snacks, breakfast cereals, among others, it is clear that the former have a much stricter manufacturing process, given that their operations and processes require special equipment and training, in addition to numerous intermediate and final controls and studies to verify their composition and safety.⁵ The manufacturing process and final composition of IF and FSMP are key to their use for specific nutritional and therapeutic purposes.⁶

PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF INFANT FORMULAS AND FOODS FOR SPECIAL MEDICAL PURPOSES

At the beginning of the 20th century, infant formulas consisted of barely modified cow's milk. Thanks to developments in infant nutrition and technological advances, they have become more sophisticated to approximate the composition of human milk. For cow's milk to be suitable for children in the early stages of their development, the protein and mineral concentration must be adjusted, the proportion of different proteins must be changed, increasing those of whey, and the Ca:P ratio must be increased from 1.2 to 2.0. Carbohydrates, fats, and vitamins must also be added.^{7,8}

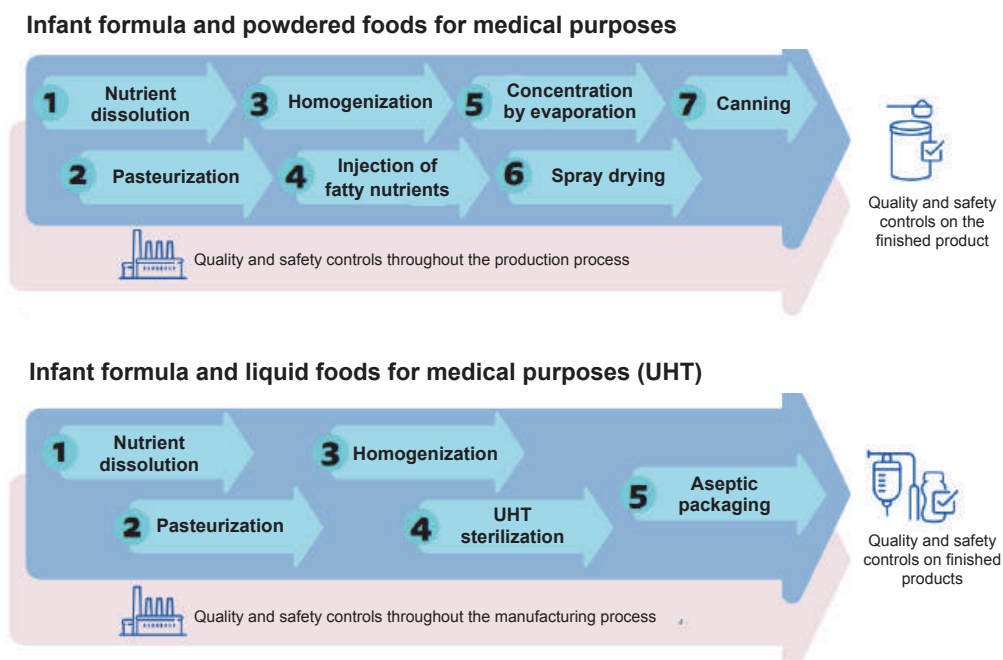
Powdered IF and FSMP are manufactured

using one of the following processes: “dry mixing” or “wet mixing and spray drying” of the ingredients. However, due to the microbiological challenge of maintaining safety during dry mixing, this process has been progressively replaced by wet mixing, followed by dehydration, known as spray drying, pulverization, or spraying. The process begins with the blending of water-soluble macro- and micronutrients, pasteurization to ensure the inactivation of any potentially pathogenic microorganisms, homogenization (to reduce and standardize particle size), the aseptic in-line injection of fatty nutrients (oils), and concentration by partial evaporation of water, to achieve total dehydration by spray drying. Following this, the product is packaged, and quality and safety controls are carried out.⁹ In the case of liquid presentations, the process is slightly different. Macro- and micronutrients (water-soluble and fatty, such as oils) are mixed at the beginning, followed by pasteurization, homogenization (to ensure that the fatty components are dispersed in the liquid phase and distributed evenly), sterilization (UHT, ultra-high temperature), and aseptic packaging through terminal sterilization, before moving on to the quality control and

safety assurance stage. Liquid products must be sterilized and pasteurized because they must be microbiologically stable at room temperature during storage and marketing. *Figure 1* illustrates the series of unit operations that take place throughout the IF and FSMP production process.

The manufacture of IF and FSMP is complex and requires effective quality control that goes beyond the classic parameters considered during the process and a final microbiological analysis. To guarantee a safe end product, various tools have been developed, such as hazard analysis and critical control points (HACCP), which facilitate the management of product food safety, and good manufacturing practices (GMP), which are a set of guidelines that establish the general requirements for effective control of the ingredients, formulas, processes, facilities, and equipment used in the production of this type of infant food. The combination of HACCP and GMP guarantees their quality and safety.¹⁰ Routine microbiological controls include those designed to ensure the absence of *Cronobacter sakazakii*, *Salmonella enterica*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium botulinum*, *C. difficile*, *C. perfringens*, and *Listeria monocytogenes*.

FIGURE 1. Unit operations and processes applied to the manufacture of infant formulas and foods for specific medical purposes



Source: prepared by the authors.
UHT: ultra-high temperature.

Among possible chemical contaminants, the absence of heavy metals, melamine, bisphenol A (BPA), and polychlorinated biphenyls (PCBs), among others, is guaranteed.¹¹

NUTRITIONAL PROFILE AND REGULATORY ASPECTS OF INFANT FORMULAS AND FOODS FOR SPECIAL MEDICAL PURPOSES

Breastfeeding is the most cost-effective intervention in terms of nutrition and reducing infant morbidity and mortality.¹² IF and FSMP are foods intended to meet the special needs of infants and children. According to the Codex Alimentarius, IF or breast-milk substitutes are food products designed for the total or partial feeding of infants. Their labels must indicate the superiority of breast-milk and the recommendation that they be used only under the guidance of a health professional.¹³

IFs and FSMPs are correctly specified and defined.^{13,14} According to the EFSA (European Food Safety Authority), “infant formulae are the only food products designed to meet the nutritional needs of infants during the first months of life until the introduction of appropriate complementary feeding.” To protect the health of infants, it is necessary to ensure that preparations are the only products marketed as suitable for administration during that period.¹⁵

The Argentine Food Code (CAA, by its Spanish acronym) establishes that “the term infant formula refers to products intended to be used, when necessary, as a substitute for breast-milk to meet the nutritional needs of infants” and details the nutrient content requirements.¹³

Similarly, it defines FSMPs as formulations designed to meet the dietary needs of people with special health conditions. These products provide essential nutrients and should be used under professional guidance to improve nutritional status and contribute to patient recovery.

Among the ingredients, they contain hydrolyzed proteins, which have been technologically fragmented to reduce digestive work. Most contain maltodextrins, which are glucose oligomers derived from the hydrolysis of corn starch, which makes digestive enzymes less overloaded and allows them to be used instantly without any problems, ensuring optimal dispersion and/or solubilization. In some cases, medium-chain triglycerides are added, which do not require lipases for digestion and are absorbed directly through the portal vein. In other cases, protein hydrolysis is greater to minimize the impact on the immune system

(allergies). The addition of minerals and vitamins in their chemical forms optimizes bioavailability and meets requirements in the appropriate doses. It is essential to have a thorough understanding of the regulatory framework for each product.

The microbiological quality of formulas and their ingredients is “an essential element in the protection of infants’ health and must therefore be of a high standard.”¹³ The applicable standards recommended by the Codex Alimentarius and the Codex provisions contained in the Code of Hygienic Practice for Foods for Infants and Young Children must be met.¹⁴ The elemental nutritional composition of FSMP and IF is specified in the CAA. In addition, Codex Alimentarius¹⁵ and EFSA¹⁶ include the nutritional profile of IFs. To date, there is no scientific evidence to support that the level of processing of foods and beverages involved determines the nutritional value of the final product.¹⁷

There is also the International Code of Marketing of Breast-milk Substitutes, which aims to protect and promote breastfeeding by ensuring the appropriate use of breast-milk substitutes through proper marketing, promotion, and distribution.

PEDIATRIC INDICATIONS FOR INFANT FORMULA AND FOODS FOR SPECIAL MEDICAL PURPOSES

Breastfeeding is the gold standard and the best option for infant growth and development; human milk is a dynamic fluid that meets their nutritional requirements.¹⁸ However, in some special situations or maternal illnesses that contraindicate breastfeeding, or when the mother does not wish to breastfeed, appropriate substitutes are infant formulas for the first 0 to 6 months and then follow-up formulas for 6 to 12 months,¹⁹ as they have specific modifications and processes to meet the requirements of infants. The use of cow’s milk or other mammalian milk, or vegetable-based beverages (coconut, almond, rice, and oat, among others) before one year of age is not recommended.²⁰

The composition of infant formulas has significantly evolved due to advances in scientific knowledge and manufacturing processes; specific formulas are now available for special situations.²¹ There are FSMP for premature babies whose protein, lactose, lipid, and specific amino acid concentrations have been modified to ensure adequate growth.²² There are also formulas with increased energy density or energy

density equal to one; others are reformulated into carbohydrates, where lactose is totally or partially replaced for situations of lactase deficiency (lactose intolerance).²³ There are IF with different degrees of protein hydrolysis. Those with a low degree of hydrolysis are indicated for use in disorders of the gut-brain axis²³ and, in the case of a high degree of hydrolysis, they are indicated for cow's milk protein allergy (CMPA).²⁴ As part of the treatment of CMPA, there is a period of cow's milk elimination, which consists of a maternal exclusion diet in the case of exclusive breastfeeding, or an extensively hydrolyzed formula in the case of formula or mixed feeding. In situations where symptoms persist, the indication is CMPA with free amino acids.²⁴

Anti-reflux formulas are FSMP-designed to reduce regurgitation in infants with gastroesophageal reflux. These formulas contain thickeners such as carob seed gum, corn starch, or potato starch, which increase the viscosity of gastric contents, helping to keep them in the stomach. Like many FSMPs intended for nutritional support, their use improves weight gain and infant well-being.²⁵

Tables 1 to 5 show the characteristics of infant and follow-up formulas for healthy infants and children, and modified milks (Table 1); formulas and FSMPs for infants with digestive disorders (Table 2); polymeric FSMPs for infants and children (Table 3); elemental and semi-elemental FSMPs, according to the degree of protein hydrolysis (Table 4); and FSMPs for rare diseases (Table 5). There are also formulations in which the ingredients are only one type of macronutrient, protein modules with calcium caseinate for reinforcement in high biological value proteins, carbohydrates to reinforce energy density, and medium-chain triglycerides that do not overload the biliary or pancreatic functions, among other essential functions (Table 5).

CONCLUSIONS

Breastfeeding is the gold standard in infant nutrition. In cases where it is not possible, desired, or sufficient, IF and FSMP should be indicated by qualified professionals.

The products discussed in this paper are developed using specific technological processes and formulations that follow strict quality and safety controls and are marketed within national and international regulatory frameworks. In addition, they provide the nutrients necessary for proper growth and development and/or are intended for nutritional therapy. Clinical studies also accompany them on safety and efficacy. ■

REFERENCES

- Fennema O, Srinivasan D, Parkin K. ¿Qué es la química de los alimentos? En Fennema O, Srinivasan D, Parkin K. Introducción a la química de los alimentos. 4ª ed. Wisconsin: Acribia; 2021:1-16.
- Baca Urbina G, Cruz Valderrama M, Cristóbal VM, Baca CG, Gutiérrez MJ, Pacheco EA, et al. Los procesos industriales. In: Introducción a la ingeniería industrial. 2ª ed. México: Patria; 2014:32-3.
- Elham Alehosseini E, Mohammadi, Z, Mahdi Jafari S. Introduction to unit operations and process description in the food industry. In: Jafari SM, ed. *Engineering principles of unit operations in food processing*. London: Woodhead Publishing; 2021:1-27.
- Lewis M. Viscosidad. En Lewis M. Propiedades físicas de los alimentos y de los sistemas de procesado. Zaragoza: Acribia; 1993:101-32.
- Badui Dergal S. Lípidos. In: Badui Dergal S. Química de los alimentos. 5ª ed. México: Pearson; 2013:279-95.
- Klepper CM, Moore J, Gabel ME, Fleet SE, Kassel R. Pediatric formulas: categories, composition, and considerations. *Nut Clin Pract*. 2023;38(2):302-17.
- Jiang YJ, Guo M. Processing technology for infant formula. In: Guo M, ed. *Human Milk Biochemistry and Infant Formula Manufacturing Technology*. London: Woodhead Publishing; 2014:211-29.
- Codex Alimentarius Commission. Standard for Follow-Up Formula for Older Infants and Product for Young Children. Codex Standard 156-1987, 2023. [Accessed on: May 16, 2025]. Available at: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=h>

TABLE 1. Formulas for healthy infants and children, starter and follow-on formulas, and modified milks (may include the addition of probiotics, prebiotics, and postbiotics)

Stage	Type of product	Indication
1	Infant formula	Feeding healthy full-term infants from birth to 6 months of age.
2	Follow-on formulas	Feeding healthy infants from 6 months to 12 months of age. They accompany complementary feeding.
3	Modified milks	Complement the diet of healthy children from one year of age.
4	Modified milks	Complement the diet of healthy children aged 2 to 3 years.

Adapted from Klepper et al., 2023⁶ and adapted to the availability of these products in Argentina.

TABLE 5. Foods for special medical purposes for rare diseases and modules with a single type of macronutrient

Type	Main characteristics	Indication
FSMP with modifications depending on the pathology	With the elimination or reduction of the compound/nutrient that cannot be metabolized properly.	For congenital errors of metabolism, such as urea cycle enzyme deficiency and other enzymes, among others.
Lipid-predominant FSMP	With different ratios such as 4:1, 3:1, and 2.5:1 (g of fat: g of protein plus carbohydrates).	For ketogenic diets in the treatment of refractory epilepsy.
Carbohydrates	Maltodextrin, glucose, maltose, and other starch derivatives of starch.	Patients requiring pre-surgical carbohydrate loading, malnourished patients who need nutritional modulation.
Proteins	Calcium caseinate or whey protein.	Patients in the perioperative period and any condition requiring extra protein intake.
Lipids	Medium-chain triglycerides.	For the dietary management of conditions that require extra energy intake and/or are associated with severe malabsorption or digestive intolerance to triglycerides. For ketogenic diets in the treatment of refractory epilepsy.
Fiber	Mixture of fiber components.	For the management of constipation.

FSMP: foods for special medical purposes.

Adapted from Klepper et al., 2023⁶ and adapted to the availability of these products in Argentina.

- Available at: <https://es.scribd.com/document/519176231/CAPITULO-XVII-codigo-alimentario-argentino>
- Olagnero G. Fórmulas infantiles. Introducción al diseño de sistemas alimentarios complejos. In: Kabbache DM, ed. *Técnica Dietoterápica Avanzada: Diseño, análisis y reformulación de sistemas alimentarios para fines especiales*. Buenos Aires: Akadia; 2019:195-204.
 - Codex Alimentarius. Norma para preparados para lactantes y preparados para usos medicinales especiales destinados a los lactantes. Codex stand 72-1981-2007. [Accessed on: May 16, 2025]. Available at: https://www.isdi.org/wpcontent/uploads/2021/02/CODEX-STAN-72-1981_ES.pdf
 - EFSA IFFO. Food for infants and young children. 2006. [Accessed on: May 16, 2025]. Available at: https://food.ec.europa.eu/food-safety/labelling-and-nutrition/specificgroups/food-infants-and-young-children_en
 - Ahmé L, Chen H, Henry CJ, Kim HS, Schneeman B, Windhab EJ. Defining the role of processing in food classification systems—the IUFoST formulation & processing approach. *NPJ Sci Food*. 2025;9(1):56.
 - World Health Organization. International code of marketing of breast-milk substitutes. 1981. [Accessed on: May 31, 2025]. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/40382>
 - García SM. Lactancia en recién nacidos prematuros. In: Sociedad Argentina de Pediatría. PRONAP. 2020;2(2):57-86.
 - Guía de práctica clínica sobre alimentación complementaria para los niños y niñas menores de 2 años. [Accessed on: May 16, 2025]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2022-03/guia-alimentarianyn-2022.pdf>
 - Setton D, Fernández A. Nutrición en Pediatría. Bases para la práctica clínica en niños y enfermos. Buenos Aires: Panamericana; 2014.
 - Embleton ND, Moltu SJ, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, et al. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(2):248-68.
 - Toca MC, Fernández A, Orsi M, Tabacco O, Vinderola G. Intolerancia a la lactosa: mitos y verdades. Actualización. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(1):59-66.
 - Toca MC, Parisi C, Fernández A, Tabacco O, Zubiri C, Furnes R, et al. Tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca. Consenso interdisciplinario de expertos. *Arch Argent Pediatr*. 2024;122(5):e202410404.
 - Toca MC, Balbarrey S, Bastianelli C, Guzmán L, Leta K. Trastornos funcionales gastrointestinales. Cómo tratar sin medicar. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(5):346-53.



Estrategias de intervención psicológica en adolescentes con diabetes mellitus tipo I: una revisión de la literatura

Javier Martín-Ávila¹ , Esther Rodríguez-Jiménez¹ , Selene Valero-Moreno¹ ,
Inmaculada Montoya-Castilla¹ , Marián Pérez-Marín¹ 

RESUMEN

La diabetes *mellitus* de tipo I es una enfermedad crónica con gran impacto en la vida diaria del paciente. Es importante seguir las pautas de tratamiento adecuadas, lo que puede resultar especialmente difícil durante la juventud. El objetivo de este estudio fue revisar las áreas centrales de la intervención psicológica en adolescentes con diabetes *mellitus* tipo I (DMT1). Se realizó una búsqueda de la literatura científica para analizar las principales intervenciones psicológicas que pretenden mejorar el ajuste a la DMT1. Se analizaron 38 artículos que presentaban protocolos de tratamiento dirigidos a adolescentes con DMT1. Los resultados muestran heterogeneidad en la metodología de intervención y en las variables evaluadas. La mayoría de las investigaciones no hicieron referencia a un modelo teórico para estructurar y justificar las intervenciones propuestas. Esto dificulta la replicabilidad de estas intervenciones y la generalización de sus resultados, subrayando la necesidad de continuar la investigación.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo I; adolescencia; ajuste psicológico; enfermedad crónica; calidad de vida.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10641>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10641.eng>

Cómo citar: Martín-Ávila J, Rodríguez-Jiménez E, Valero-Moreno S, Montoya-Castilla I, Pérez-Marín M. Estrategias de intervención psicológica en adolescentes con diabetes mellitus tipo I: una revisión de la literatura. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510641.

¹ Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos, Facultad de Psicología y Logopedia, Universitat de València, Valencia, España.

Correspondencia para Marián Pérez-Marín: marian.perez@uv.es

Financiamiento: Trabajo subvencionado por el Proyecto (TED2021-131070B-C21) financiado por el MICIU/AEI/10.13039/501100011033 y la Unión Europea NextGenerationEU/PRTR; así como por el Proyecto (PID2020-114425RB-C21) financiado por MCIN/AEI/10.13039/501100011033, y el Proyecto (CIAICO/2023/014) financiado por la Dirección General de Ciencia e Investigación de la Generalitat Valenciana, España, subvenciones para grupos de investigación consolidados.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-1-2025

Aceptado: 5-5-2025



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

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* de tipo I (DMT1) puede manifestarse a cualquier edad, pero suele aparecer bruscamente en la población pediátrica y juvenil.¹ La diabetes se caracteriza por una serie de síntomas y riesgos asociados, cuya gestión es esencial para la adaptación a la enfermedad. Las personas con diabetes deben seguir una serie de pautas e indicaciones durante toda su vida.² Esto puede ser especialmente difícil de gestionar durante la adolescencia. Además, algunos estudios sugieren que estos adolescentes con diabetes son más propensos a sufrir trastornos de carácter psicológico, como ansiedad y depresión.³

En la literatura científica, se han publicado varias intervenciones educativas con el objetivo de mejorar la adherencia al tratamiento médico en adolescentes con diabetes.^{4,5} Autores como Luque *et al.*⁶ concluyen que muchas de estas intervenciones psicoeducativas no producen resultados significativos en cuanto a la variación de hemoglobina glicosilada, aunque resultan eficaces para mejorar características psicológicas de los adolescentes, como la autoeficacia percibida y el autocontrol de la enfermedad, el estrés relacionado con la diabetes y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).^{1,7} Dicho esto, la promoción de elementos relacionados con la salud psicoemocional de los adolescentes con DMT1 es importante, ya que puede tener un impacto secundario en indicadores médicos como la HbA1c, dada la interacción establecida entre el bienestar físico y psicoemocional en esta población.⁶

Para esto, los indicadores de intervención son esenciales para diseñar e implementar programas de tratamiento para adolescentes, ya que proporcionan un marco teórico sólido y permiten adaptar los tratamientos a las necesidades individuales. Tras una revisión bibliográfica sobre enfermedades crónicas, salud biopsicosocial y CVRS en adolescentes, se identificaron cinco factores clave: bienestar físico, afrontamiento cognitivo, bienestar emocional, relaciones sociales y de apoyo, e identidad.⁸⁻¹²

Basándonos en este trabajo integrador,¹³ el objetivo de este trabajo es revisar la evidencia disponible sobre las estrategias de intervención psicológica en pacientes adolescentes con DMT1.

MÉTODO

Se llevó a cabo una revisión no sistemática de la literatura científica con el objetivo de identificar y analizar intervenciones psicológicas dirigidas

a adolescentes con diabetes *mellitus* tipo I. La búsqueda se realizó en las bases de datos Web of Science (WoS) y ProQuest, incluyendo artículos publicados en inglés y español entre el 1 de febrero de 2008 y el 20 de septiembre de 2024. Se utilizaron estos descriptores y operadores *booleanos*: “type 1 diabetes mellitus” OR “diabetes mellitus type 1” OR “type 1 diabetes” AND “psychological intervention” AND “adolesc” AND “youth”.

Criterios de inclusión

La revisión incluyó: a) estudios que describían intervenciones psicológicas o psicoeducativas, b) estudios llevados a cabo en adolescentes de 12 a 16 años con DMT1. Se excluyeron los estudios que: a) incluían solo adultos en su muestra (>18 años); b) aquellos que incluían participantes con diabetes tipo II; c) intervenciones que careciesen de elementos psicoeducativos o psicoterapéuticos (p. ej. tratamiento médico) y estudios observacionales.

Así, las variables sobre las que inciden los artículos pueden ser de diferentes características, pero deben centrarse principalmente en factores psicológicos (autoeficacia, estrés), en el impacto de la DMT1 o en medidas de CVRS. También se incluyeron artículos que detallaban protocolos de evaluación e intervención.

Selección de estudios y método de síntesis

La búsqueda en las bases de datos WoS y ProQuest realizada arrojó 296 resultados. Tras revisar los resúmenes y las palabras clave para comprobar si el contenido era relevante para esta revisión, se excluyeron 238 artículos por no ajustarse al objetivo del estudio; quedaron 58 para su posterior revisión. Tras un examen detallado, en el que analizamos si el contenido de la intervención podría considerarse psicoeducativo o psicológico, así como las características de los participantes de estos, 38 estudios fueron seleccionados para someterse a este análisis. Se examinaron en profundidad el tamaño muestral de estos artículos, el diseño de la intervención, las variables sobre las que pretendían actuar, el modelo teórico y los indicadores de CVRS. Estos indicadores pueden describirse de la siguiente manera:

Bienestar físico: incluye todo lo relacionado con la salud física del individuo, incluidos los niveles de actividad física, la energía y la aptitud o capacidad física, etc.

• **Afrontamiento cognitivo:** capacidad

del individuo para gestionar o afrontar las consecuencias de su propia adversidad, y el número de herramientas/estrategias del que dispone.

- **Bienestar emocional:** se refiere al estado emocional del individuo y a las respuestas desadaptativas que pueden derivarse.
- **Relaciones sociales y de apoyo:** incluye el compendio de relaciones sociales que rodean al individuo, ya sea con su grupo de iguales o con la relación padres-hijos.
- **Identidad:** sistema de valores y creencias del individuo, así como la imagen que tiene de sí mismo. Examina el grado de confianza y satisfacción del individuo consigo mismo y con su apariencia (imagen corporal), y sus intereses u objetivos.

RESULTADOS

Características básicas

Se sometieron a análisis un total de 38 intervenciones. El estudio inicial que se examinó se publicó en 2008¹⁴ y el último de ellos, en 2024.¹ El mayor número de artículos se publicó en 2018 y 2022 (n = 6), mientras que 2009 fue el único año en el que no se identificó ninguna publicación que cumpliera los criterios de inclusión.

Los artículos procedían de multitud de regiones geográficas, con 18 (47,36 %) originarios de América, 17 (44,73 %) de Europa y 3 (7,8 %) de Oceanía. Estados Unidos encabezó el número de estudios realizados, con un total de 15 (39,47 %). El tamaño mínimo de la muestra fue de 19 adolescentes¹⁵ y el máximo de 675.¹⁶ El número medio de participantes en las intervenciones fue de 148,97 (DT = 142,63), con una mediana de 103,05. El intervalo de edad mínimo de estas intervenciones fue de 3 años¹⁷ y el máximo de 19.¹⁸

Características metodológicas

En lo referente a la duración, existe una gran discrepancia entre las intervenciones, algunas de ellas comprenden un periodo de entre 1 y 8 semanas (14 intervenciones, 36,85 %), mientras que otras duran entre 2 y 8 meses (16 intervenciones, 42,10 %). Por último, algunas tienen una duración superior a 8 meses (8 intervenciones, 21,05 %).

Además, las intervenciones consultadas se encuentran divididas en cuanto a su implementación, es decir, si los investigadores

llevan a cabo la intervención en línea o en persona. De los 38 programas analizados, 17 (44,7 %) se realizaron en línea, utilizando plataformas como Zoom, Teams o portales educativos creados específicamente para este fin. Por el contrario, 19 (50 %) se realizaron de forma presencial. Las dos intervenciones restantes (2,3 %) propugnaron un enfoque mixto. En el primer caso, se trataba de combinar el acceso a un portal en línea con reuniones presenciales.¹⁴ En el segundo, la intervención se llevó a cabo en línea o en persona, en función de la disponibilidad del participante.¹⁹

En cuanto al diseño de los estudios, 27 (71 %) de las intervenciones son ensayos controlados aleatorizados (RCT), mientras que 11 (29 %) son estudios de medidas repetidas con un grupo de control y otro experimental, en los que no se pudo garantizar la aleatorización de los participantes.

Variables objetivo

En cuanto a las variables evaluadas a lo largo de los estudios, destacamos algunas de ellas que se repiten con frecuencia.

Las variables más destacadas fueron: evaluaciones relacionadas con el estrés derivado de la diabetes (11 artículos, 28,9 %), el autocontrol y la autoeficacia percibida en relación con la enfermedad (15 artículos, 39,47 %), los síntomas depresivos en adolescentes (6 artículos, 6,7 %) y el impacto de la diabetes en los conflictos familiares (15,7 %). Un 9 % de las intervenciones también evaluaba los conflictos familiares derivados del impacto de la enfermedad. Es importante señalar que el total de estos porcentajes no suma el 100 % debido a la presencia de artículos en los que se veía afectada más de una variable.

Las medidas de resultado de las intervenciones más estudiadas son el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c); seguida de la CVRS o, más concretamente, la CVRS relacionada con la diabetes. En 37 de los 38 artículos revisados (97,36 %), el nivel de hemoglobina glicosilada se incluyó en la evaluación como medida de la mejora de los sujetos en el control de la enfermedad. La única intervención que no lo utilizó fue la realizada por Stefanescu *et al.*²⁰ En 18 (47,3 %) de los estudios se ha realizado una evaluación de la variable CVRS o de instrumentos específicos diseñados para evaluar la calidad de vida relacionada con la diabetes.

Modelos teóricos en los que se basan los protocolos de intervención

En cuanto a los modelos teóricos, un total de 23 (57,84 %) de los artículos en cuestión no especifican ni justifican su protocolo de intervención nombrando un modelo teórico claro; o bien, si lo hacen, se trata de un modelo de elaboración propia. De las intervenciones examinadas, 10 (26,31 % de la muestra total) citan modelos psicoterapéuticos como base de su enfoque. De ellos, 3 (7,89 %) son de naturaleza cognitivo-conductual.²¹⁻²³ Otros 3 estudios (7,89 %) citan la terapia de aceptación y compromiso (ACT),^{1,20,24} mientras que 2 de ellos (5,26 %) hacen referencia a la psicología positiva,^{25,26} otro (2,6 %) cita la terapia familiar sistémica¹⁹ y el estudio restante (2,6 %) hace referencia a la entrevista motivacional y la terapia breve.²⁷

Tres de estas intervenciones (7,89 %) citan teorías psicológicas como base de su intervención.²⁸⁻³⁰ Sin embargo, estas teorías se centran en la autodeterminación y el proceso de cambio, por lo que no están específicamente relacionadas con las enfermedades crónicas y la salud de los adolescentes.

Por el contrario, 3 de las intervenciones analizadas (7,89 %) citan como base modelos psicológicos relacionados con la enfermedad y la salud.³¹⁻³³ Estos son el modelo de creencias sobre la salud,³⁴ el modelo transteórico de la enfermedad³⁵ y el modelo de adaptación al estrés de Pollock.³⁶

Ámbitos de la calidad de vida relacionada con la salud abordados en el protocolo de intervención

Se ha analizado la presencia de estos ámbitos o áreas en los programas de intervención analizados, ya que son consideradas fundamentales para el desarrollo integral de intervenciones psicológicas que promuevan la CRVS en adolescentes con DM1.¹³

La mayoría de las intervenciones, concretamente 33 de ellas (86,8 %), cuyo objetivo principal es reducir los niveles de Hb1Ac, se centran en el ámbito del “bienestar físico” de los adolescentes. Esto se evidencia por la incorporación de estrategias dentro de sus programas de intervención que tienen como objetivo mejorar la salud física de los adolescentes.

El impacto de las intervenciones en el área del bienestar físico se consigue mediante la

provisión de psicoeducación diabética. Esta psicoeducación se caracteriza por el suministro de información a los adolescentes (en persona o en línea, dependiendo de la metodología de la intervención) sobre la enfermedad y su etiología, las pautas dietéticas y la gestión general de la diabetes.

La segunda área de intervención más prevalente es el “bienestar emocional”, con 27 estudios (71 % de la muestra) que buscan ejercer un impacto directo sobre el estado emocional del individuo, así como sobre sus posibles consecuencias (depresión, ansiedad, estrés, etc.).

Un total de 18 estudios (47,2 %) también examinan el impacto de las estrategias cognitivas de afrontamiento en los participantes mediante la aplicación de programas centrados principalmente en la resolución de problemas relacionados con la diabetes.

En el ámbito de las “relaciones y apoyo social”, 15 (39,47 %) de las intervenciones intentan dotar al adolescente de las herramientas necesarias para adaptarse eficazmente a su entorno social. En este caso, las intervenciones se concentran en la relación del adolescente con la familia, con el objetivo de fomentar la comunicación y el intercambio de información entre los miembros de la familia.

Por último, el área de la identidad fue la menos abordada por las intervenciones, ya que solo 8 estudios (21,05 %) incorporaron este aspecto.

De las 38 intervenciones analizadas, 19 de ellas (50 %) afectan a 3 de las áreas descritas, 9 (23,60 %) afectan a 4 de ellas, 7 (18,42 %) afectan a 2 áreas y 3 (7,8 %) afectan solo a una de ellas.^{16,18,37} Ninguna de las intervenciones revisadas cuenta simultáneamente con la presencia de las cinco áreas mencionadas.

El resumen de los artículos incluidos en el análisis está disponible como *Material complementario*.

DISCUSIÓN

El objetivo de este análisis fue revisar el conocimiento existente sobre las variables clave y las áreas terapéuticas en las intervenciones psicológicas para adolescentes con DM1, centrándose en la promoción de la adaptación a la enfermedad.

El análisis reveló que la mayoría de las intervenciones carecen de una base teórica clara, así como de un consenso sobre los constructos

teóricos que las guían. Estos modelos deberían ser esenciales para el diseño y la metodología de los protocolos de evaluación analizados, con lo que la ausencia de estos debería tenerse más en cuenta.

Las áreas de intervención se abordan de manera heterogénea, lo que dificulta su coherencia teórica y terapéutica. Por lo tanto, es imperativo que se lleven a cabo más investigaciones que aporten pruebas de los beneficios de un protocolo unificado que integre las cinco áreas relevantes para la CVRS de los adolescentes, y que esté basado en modelos teóricos consolidados por la evidencia científica.^{8-10,12,34} Esto facilitará la implementación de intervenciones psicológicas efectivas que faciliten el ajuste a la diabetes en adolescentes, al permitir la creación de diseños replicables en términos de evaluación e hitos de intervención.

De esta manera, necesitamos aumentar el número de elementos terapéuticos incorporados al régimen hospitalario de los adolescentes con DM1. La promoción de intervenciones más holísticas, completas e integradas representa un reto importante. La adolescencia y la DM1 son condiciones complejas que requieren intervenciones que reflejen esta complejidad. A diferencia de otras revisiones sistemáticas, que se centran en los resultados de la intervención, esta revisión presenta una visión general de los diversos protocolos y metodologías utilizados en las intervenciones psicológicas destinadas a mejorar la CVRS y apoyar a los adolescentes con diabetes *mellitus* tipo I. Al centrarse en la metodología de estas intervenciones y no en sus efectos, como ocurre en otras revisiones sistemáticas,⁶ esta revisión proporciona una cantidad sustancial de información relevante sobre la construcción, justificación y aplicación de las diversas intervenciones dirigidas a mejorar la CVRS y promover una adaptación adecuada a la DMT1 que se han llevado a cabo en los últimos años.

Sin embargo, esta revisión no está exenta de imitaciones. Al no tratarse de una revisión sistemática, algunos artículos relevantes pueden no haber sido incluidos por no cumplir los criterios de inclusión o no haber sido encontrados en las bases de datos utilizadas para la búsqueda. Del mismo modo, el margen temporal de búsqueda podría ocasionar que los estudios más antiguos no tengan tanta relevancia hoy. Se necesita más investigación en esta área, dado el impacto social y sanitario de la DM1 y la necesidad de

promover medidas sanitarias preventivas durante la adolescencia.

CONCLUSIONES

El análisis realizado pone de manifiesto la necesidad de avanzar hacia intervenciones psicológicas más estructuradas, fundamentadas en modelos teóricos sólidos y centradas en mejorar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y la adaptación a la diabetes *mellitus* tipo I en la adolescencia. La limitada integración sistemática de estos componentes en los protocolos actuales evidencia una importante área de mejora en el diseño e implementación de futuras intervenciones. En este sentido, se propone el desarrollo de programas que adopten un enfoque integral y multidimensional, capaces de abordar las necesidades emocionales, cognitivas y conductuales de los adolescentes, al tiempo que garanticen la coherencia metodológica y la posibilidad de replicación en distintos contextos clínicos. Este planteamiento no solo contribuiría a optimizar los resultados terapéuticos, sino también a consolidar una práctica basada en la evidencia en el ámbito de la salud psicológica infantil y juvenil. ■

El material complementario que acompaña este artículo se presenta tal como ha sido remitido por los autores. Se encuentra disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2026/10641_ACT_MartinAvila_Anexo.pdf






REFERENCIAS

1. Alho I, Lappalainen P, Lappalainen R. Acceptability of ACT group intervention for adolescents with type 1 diabetes. *J Contextual Behav Sci.* 2024;31:100722.
2. American Diabetes Association. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S7-14.
3. Knoll C, Schipp J, O'Donnell S, Wäldchen M, Ballhausen H, Cleal B, et al. Quality of life and psychological well-being among children and adolescents with diabetes and their caregivers using open-source automated insulin delivery systems: Findings from a multinational survey. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;196:110153.
4. Ayar D, Öztürk C, Grey M. The Effect of Web-based Diabetes Education on the Metabolic Control, Self-efficacy and Quality of Life of Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus in Turkey. *J Pediatr Res.* 2021;8(2):131-8.
5. Irwin A, Igudesman D, Crandell J, Kichler JC, Kahkoska AR, Burger K, et al. Mindfulness, disordered eating, and impulsivity in relation to glycemia among adolescents with type 1 diabetes and suboptimal glycemia from the Flexible Lifestyles Empowering Change (FLEX) intervention trial. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(4):516-26.
6. Luque B, Villaécija J, Castillo-Mayén R, Cuadrado E, Rubio S, Tabernero C. Psychoeducational Interventions

- in Children and Adolescents with Type-1 Diabetes: A Systematic Review. *Clin Salud*. 2022;33(1):35-43.
7. Klee P, Bussien C, Castellsague M, Combesure C, Dirlwanger M, Girardin C, et al. An Intervention by a Patient-Designed Do-It-Yourself Mobile Device App Reduces HbA1c in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Randomized Double-Crossover Study. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(12):797-805.
 8. Livneh H. Psychosocial Adaptation to Chronic Illness and Disability: An Updated and Expanded Conceptual Framework. *Rehabil Couns Bull*. 2022;65(3):171-84.
 9. Graham R, Kahn NF, National Academies of Sciences E. Promoting Positive Adolescent Health Behaviors and Outcomes: Thriving in the 21st Century. Washington (DC): National Academies Press (US); 2019.
 10. Antonovsky A. Unraveling the Mystery of Health: How People Manage Stress and Stay Well. San Francisco: Jossey-Bass Publishers; 1987.
 11. Leventhal H, Halm E, Horowitz C, Leventhal EA, Ozakinci G. Living with Chronic Illness: A Contextualized, Self-Regulation Approach. In: Sutton SR, Baun AS, Johnston M, (ed). The SAGE Handbook of Health Psychology. London: SAGE; 2008:197-240.
 12. Ravens-Sieberer U, Herdman M, Devine J, Otto C, Bullinger M, Rose M, et al. The European KIDSCREEN approach to measure quality of life and well-being in children: development, current application, and future advances. *Qual Life Res*. 2014;23(3):791-803.
 13. Rodríguez-Jiménez E, Martín-Ávila J, Valero-Moreno S, Gil-Gómez JA, Montoya-Castilla I, Pérez-Marín M. Modelo de ajuste a la enfermedad desde una perspectiva integradora (MAEP): Una propuesta holística. *Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría, Psicología y Salud Mental - INTERPSIQUIS*. 2024;25.
 14. De Wit M, Delemarre-van De Waal HA, Bokma JA, Haasnoot K, Houdijk MC, Gemke RJ, et al. Monitoring and discussing health-related quality of life in adolescents with type 1 diabetes improve psychosocial well-being: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1521-6.
 15. Boggiss AL, Considine NS, Schache KR, Jefferies C, Bluth K, Hofman PL, et al. A brief self-compassion intervention for adolescents with type 1 diabetes and disordered eating: a feasibility study. *Diabet Med*. 2020;37(11):1854-60.
 16. Hawkes CP, Willi SM, Murphy KM. A structured 1-year education program for children with newly diagnosed type 1 diabetes improves early glycemic control. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(4):460-7.
 17. Hanberger L, Ludvigsson J, Nordfeldt S. Use of a web 2.0 portal to improve education and communication in young patients with families: Randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2013;15(8):e175.
 18. Verbeek S, Vos RC, Mul D, Houdijk MECAM. The influence of an educational program on the HbA1c-level of adolescents with type 1 diabetes mellitus: A retrospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(1-2):15-9.
 19. Duke DC, Wagner DV, Ulrich J, Freeman KA, Harris MA. Videoconferencing for Teens with Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(4):816-23.
 20. Stefanescu C, Nechita A, Iacob CI. Brief acceptance and commitment therapy for children and adolescents with type 1 diabetes. *Front Psychol*. 2024;15:1382509.
 21. Serlachius AS, Scratch SE, Northam EA, Frydenberg E, Lee KJ, Cameron FJ. A randomized controlled trial of cognitive behaviour therapy to improve glycaemic control and psychosocial wellbeing in adolescents with type 1 diabetes. *J Health Psychol*. 2016;21(6):1157-69.
 22. Hood KK, Iturralde E, Rausch J, Weissberg-Benchell J. Preventing Diabetes Distress in Adolescents with Type 1 Diabetes: Results 1 Year After Participation in the STePS Program. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1623-30.
 23. Ellis DA, Carcone A, Slatcher R, Naar-King S, Hains A, Graham A, et al. Efficacy of Mindfulness-Based Stress Reduction in Emerging Adults with Poorly Controlled, Type 1 Diabetes: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(2):226-34.
 24. Alho I, Lappalainen P, Muotka J, Lappalainen R. Acceptance and commitment therapy group intervention for adolescents with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *J Contextual Behav Sci*. 2022;25:153-61.
 25. Jaser SS, Datye K, Morrow T, Sinisterra M, LeSturgeon L, Abadula F, et al. THRIVE! Positive psychology intervention to treat diabetes distress in teens with type 1 diabetes: Rationale and trial design. *Contemp Clin Trials*. 2020;96:106086.
 26. Jaser SS, Whitemore R, Choi L, Nwosu S, Russell WE. Randomized Trial of a Positive Psychology Intervention for Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Pediatr Psychol*. 2019;44(5):620-9.
 27. Christie D, Thompson R, Sawtell M, Allen E, Cairns J, Smith F, et al. Effectiveness of a Structured Educational Intervention Using Psychological Delivery Methods in Children and Adolescents with Poorly Controlled Type 1 Diabetes: A Cluster-Randomized Controlled Trial of the CASCADE Intervention. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016 Jun 1;4(1):e000165. 2016.
 28. Mulvaney SA, Rothman RL, Wallston KA, Lybarger C, Dietrich MS. An Internet-Based Program to Improve Self-Management in Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(3):602-4.
 29. Blake H, Quirk H, Leighton P, Randell T, Greening J, Guo B, et al. Feasibility of an online intervention (STAK-D) to promote physical activity in children with type 1 diabetes: protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):583.
 30. Brorsson AL, Leksell J, Franko M, Olinder AL. A person-centered education for adolescents with type 1 diabetes—A randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(7):986-96.
 31. Mayer-Davis EJ, Maahs DM, Seid M, Crandell J, Bishop FK, Driscoll KA, et al. Efficacy of the Flexible Lifestyles Empowering Change intervention on metabolic and psychosocial outcomes in adolescents with type 1 diabetes (FLEX): a randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(9):635-46.
 32. Whitemore R, Jaser SS, Jeon S, Liberti L, Delamater A, Murphy K, et al. An internet coping skills training program for youth with type 1 diabetes: Six-month outcomes. *Nurs Res*. 2012;61(6):395-404.
 33. Jaser SS, Whitemore R, Chao A, Jeon S, Faulkner MS, Grey M. Mediators of 12-Month Outcomes of Two Internet Interventions for Youth with Type 1 Diabetes. *J Pediatr Psychol*. 2014;39(3):306-15.
 34. Hochbaum GM. Publica Participation in Medical Screening Programmes: A Socio-Psychological Study. Washington DC: Government Printing Office;1958.
 35. Prochaska JO, Velicer WF. The Transtheoretical Model of Health Behavior Change. *Am J Health Promot*. 1997;12(1):38-48.
 36. Pollock S. Human responses to chronic illness: Physiologic and psychosocial adaptation. *Nurs Res*. 1986;35:90-7.
 37. Kaushal T, Katz LEL, Joseph J, Marowitz M, Morales KH, Atkins D, et al. A Text Messaging Intervention with Financial Incentive for Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2022;16(1):120-7.
 38. Waller H, Eiser C, Knowles J, Rogers N, Wharmby S, Heller S, et al. Pilot study of a novel educational programme for

- 11-16 year olds with type 1 diabetes mellitus: The KICK-OFF course. *Arch Dis Child*. 2008;93(11):927-31.
39. García-Pérez L, Perestelo-Pérez L, Serrano-Aguilar P, Trujillo-Martín MdelM. Effectiveness of a Psychoeducative Intervention in a Summer Camp for Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Educ*. 2010;36(2):310-7.
 40. Whittemore R, Grey M, Lindemann E, Ambrosino J, Jaser S. Development of an Internet Coping Skills Training Program for Teenagers with Type 1 Diabetes. *Comput Inform Nurs*. 2010;28(2):103-11.
 41. Hackworth NJ, Matthews J, Burke K, Petrovic Z, Klein B, Northam EA, et al. Improving Mental Health of Adolescents with Type 1 Diabetes: Protocol for a Randomized Controlled Trial of the Nothing Ventured Nothing Gained Online Adolescent and Parenting Support Intervention. *BMC Public Health*. 2013;13:1185.
 42. Jaser SS, Patel N, Rothman RL, Choi L, Whittemore R. Check It! A Randomized Pilot of a Positive Psychology Intervention to Improve Adherence in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Educ*. 2014;40(5):659-67.
 43. Altundag S, Bayat M. Peer Interaction and Group Education for Adaptation to Disease in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Pak J Med Sci*. 2016;32(4):1010-4.
 44. Price KJ, Knowles JA, Fox M, Wales JKH, Heller S, Eiser C, et al. Research: Effectiveness of the Kids in Control of Food (KICK-OFF) structured education course for 11-16 year olds with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2016;33:192-203.
 45. Mauri A, Schmidt S, Sosero V, Sambataro M, Nollino L, Fabris F, et al. A structured therapeutic education program for children and adolescents with type 1 diabetes: an analysis of the efficacy of the "Pediatric Education for Diabetes" project. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2021;73(2):159-66.
 46. Castensøe-Seidenfaden P, Husted GR, Jensen AK, Hommel E, Olsen B, Pedersen-Bjergaard U, et al. Testing a smartphone app (Young with diabetes) to improve self-management of diabetes over 12 months: Randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2018;6(6):e141.
 47. Stanger C, Lansing AH, Scherer E, Budney A, Christiano AS, Casella SJ. A Web-Delivered Multicomponent Intervention for Adolescents with Poorly Controlled Type 1 Diabetes: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Ann Behav Med*. 2018;52(12):1010-22.
 48. Versloot J, Saab H, Minotti SC, Ali A, Ma J, Reid RJ, et al. An Integrated Care Model to Support Adolescents with Diabetes-related Quality-of-life Concerns: An Intervention Study. *Can J Diabetes*. 2022;47(1):3-10.
 49. Dover S, Ahmet A, Bluth K, Feldman BM, Goldbloom EB, Goldfield GS, et al. Teaching Adolescents With Type 1 Diabetes Self-Compassion (TADS) to Reduce Diabetes Distress: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 2023;12(1):e53935.
 50. O'Donnell MB, Scott SR, Ellisor BM, Cao VT, Zhou C, Bradford MC, et al. Protocol for the Promoting Resilience in Stress Management (PRISM) intervention: A multi-site randomized controlled trial for adolescents with type 1 diabetes. *Contemp Clin Trials*. 2023;124:107017.

Psychological intervention strategies in adolescents with type 1 diabetes mellitus: A literature review

Javier Martín-Ávila¹ , Esther Rodríguez-Jiménez¹ , Selene Valero-Moreno¹ ,
Inmaculada Montoya-Castilla¹ , Marián Pérez-Marín¹ 

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus is a chronic disease with a significant impact on the patient's daily life. It is essential to follow appropriate treatment guidelines, which can be particularly challenging during adolescence. This study aimed to review the core areas of psychological intervention in adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). A search of the scientific literature was conducted to analyze the central psychological interventions aimed at improving adjustment to T1DM. Thirty-eight articles presenting treatment protocols aimed at adolescents with T1DM were examined. The results show heterogeneity in the intervention methodology and the variables evaluated. Most of the research did not refer to a theoretical model to structure and justify the proposed interventions. This hinders the replicability of these interventions and the generalization of their results, highlighting the need for further research.

Keywords: *type 1 diabetes mellitus; adolescence; psychological adjustment; chronic disease; quality of life.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10641.eng>

To cite: Martín-Ávila J, Rodríguez-Jiménez E, Valero-Moreno S, Montoya-Castilla I, Pérez-Marín M. Psychological intervention strategies in adolescents with type 1 diabetes mellitus: A literature review. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510641.

¹ Department of Personality, Evaluation and Psychological Treatments, Faculty of Psychology and Speech Therapy, Universitat de València, Valencia, Spain.

Correspondence to Marián Pérez-Marín: marian.perez@uv.es

Funding: Work supported by Project (TED2021-131070B-C21) funded by the MICIU/AEI/10.13039/501100011033 and the European Union NextGenerationEU/PRTR, as well as by Project (PID2020-114425RB-C21) funded by MCIN/AEI/10.13039/501100011033, and the Project (CIAICO/2023/014) funded by the Dirección General de Ciencia e Investigación de la Generalitat Valenciana, Spain, grants for consolidated research groups.

Conflict of interest: None.

Received: 1-10-2025

Accepted: 5-5-2025



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

INTRODUCTION

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) can occur at any age but typically appears abruptly in the pediatric and juvenile populations.¹ Several symptoms and associated risks characterize diabetes, the management of which is essential for adapting to the disease. People with diabetes must follow a series of guidelines and indications throughout their lives.²

This can be especially difficult to manage during adolescence. In addition, some studies suggest that these adolescents with diabetes are more prone to psychological disorders, such as anxiety and depression.³

In the scientific literature, several educational interventions have been published to improve adherence to medical treatment in adolescents with diabetes.^{4,5} Authors such as Luque et al.⁶ conclude that many of these psychoeducational interventions do not produce significant results in terms of variation in glycosylated hemoglobin (HbA1c). However, they are effective in improving the psychological characteristics of adolescents, including perceived self-efficacy, diabetes self-management, diabetes-related stress, and health-related quality of life (HRQoL).^{1,7} That said, promoting elements related to the psychoemotional health of adolescents with T1DM is essential, as it may have a secondary impact on medical indicators such as HbA1c, given the established interaction between physical and psychoemotional well-being in this population.⁶

To do so, intervention indicators are essential for designing and implementing treatment programs for adolescents, as they provide a solid theoretical framework and enable the tailoring of treatments to individual needs. Following a literature review on chronic diseases, biopsychosocial health, and HRQoL in adolescents, five key factors were identified: physical well-being, cognitive coping, emotional well-being, social and supportive relationships, and identity.⁸⁻¹²

Based on this integrative work,¹³ this paper aims to review the available evidence on psychological intervention strategies in adolescent patients with T1DM.

METHOD

A non-systematic review of the scientific literature was conducted to identify and analyze psychological interventions targeting adolescents with T1DM. The search was conducted in the

Web of Science (WoS) and ProQuest databases, including articles published in English and Spanish between February 1, 2008, and September 20, 2024. The following descriptors and Boolean operators were used: “type 1 diabetes mellitus” OR “diabetes mellitus type 1” OR “type 1 diabetes” AND “psychological intervention” AND “adolescents” AND “youth”.

Inclusion criteria

The review included: a) studies describing psychological or psychoeducational interventions, and b) studies conducted in adolescents aged 12 to 16 years with T1DM. We excluded studies that: a) included only adults in their sample (>18 years); b) included participants with type II diabetes; and c) interventions that lacked psychoeducational or psychotherapeutic elements (e.g., medical treatment) and observational studies.

Thus, the variables on which the articles focus can have different characteristics. However, they should primarily focus on psychological factors (such as self-efficacy and stress), the impact of T1DM, or HRQoL measures. Articles detailing assessment and intervention protocols were also included.

Selection of studies and synthesis method

The search of the WoS and ProQuest databases yielded 296 results. After reviewing the abstracts and keywords to determine whether the content was relevant to this review, 238 articles were excluded because they did not align with the study's objective; 58 articles remained for further review. After a detailed examination, in which we analyzed whether the content of the intervention could be considered psychoeducational or psychological, as well as the characteristics of the participants in these studies, 38 studies were selected to undergo this analysis. We examined in depth the sample size of these articles, the design of the intervention, the variables on which it was intended to act, the theoretical model, and the HRQoL indicators in detail. These indicators can be described as follows:

- **Physical well-being:** It encompasses everything related to the individual's physical health, including physical activity levels, energy, and physical fitness or capacity.
- **Cognitive coping:** An individual's ability to manage or cope with the consequences of their adversity, and the number of tools/strategies they have at their disposal.
- **Emotional well-being:** It refers to the

individual's emotional state and the maladaptive responses that may result.

- **Social and supportive relationships:** They encompass the array of social relationships surrounding the individual, whether with their peer group or within the parent-child relationship.
- **Identity:** The individual's system of values and beliefs, as well as their self-image. It examines the individual's degree of confidence and satisfaction with themselves, their appearance (body image), and their interests or goals.

RESULTS

Basic characteristics

A total of 38 interventions. The initial study reviewed was published in 2008¹⁴ and the last one in 2024.¹ The most significant number of articles was published in 2018 and 2022 ($n = 6$), while 2009 was the only year in which no publications were identified that met the inclusion criteria.

The articles originated from a multitude of geographic regions, with 18 (47.36%) coming from the Americas, 17 (44.73%) from Europe, and 3 (7.8%) from Oceania. The United States led the number of studies conducted, with a total of 15 (39.47%). The minimum sample size was 19 adolescents,¹⁵ and the maximum was 675.¹⁶ The mean number of participants in the interventions was 148.97 ($SD = 142.63$), with a median of 103.05. The minimum age range of these interventions was 3 years,¹⁷ and the maximum was 19 years.¹⁸

Methodological characteristics

In terms of duration, there is a wide discrepancy between the interventions, with some lasting between 1 and 8 weeks (14 interventions, 36.85%), while others last between 2 and 8 months (16 interventions, 42.10%). Finally, some lasted more than 8 months (8 interventions, 21.05%).

In addition, the interventions consulted are divided in terms of their implementation, i.e., whether the researchers conduct the intervention online or in person. Of the 38 programs analyzed, 17 (44.7%) were conducted online, utilizing platforms such as Zoom, Teams, or educational portals specifically designed for this purpose. In contrast, 19 (50%) were conducted face-to-face. The remaining two interventions (2.3%) advocated a mixed approach. In the first case, it involved combining access to an online portal with face-to-face meetings.¹⁴

In the second instance, the intervention was conducted online or in person, depending on the participant's availability.¹⁹

In terms of study design, 27 (71%) of the interventions are randomized controlled trials (RCTs), while 11 (29%) are repeated measures studies with a control group and an experimental group, in which randomization of participants could not be guaranteed.

Target variables

Regarding the variables evaluated throughout the studies, we highlight some that are frequently repeated.

The most outstanding variables were evaluations related to stress derived from diabetes (11 items, 28.9%), self-management and perceived self-efficacy about the disease (15 items, 39.47%), depressive symptoms in adolescents (6 articles, 6.7%), and the impact of diabetes on family conflicts (15.7%). Nine percent of the interventions also evaluated family conflicts arising from the disease's impact. It is important to note that the total of these percentages does not add up to 100% due to the presence of articles in which more than one variable was affected.

The most studied outcome measures of interventions are the level of HbA1c, followed by HRQoL or, more specifically, diabetes-related HRQoL. In 37 of the 38 articles reviewed (97.36%), the glycosylated hemoglobin level was included in the assessment as a measure of subjects' improvement in disease control. The only intervention that did not use it was the one conducted by Stefanescu et al.²⁰ In 18 (47.3%) studies, an assessment of the variable HRQoL or specific instruments designed to assess diabetes-related quality of life was performed.

Theoretical models on which the intervention protocols are based

As for theoretical models, a total of 23 (57.84%) of the articles in question do not specify or justify their intervention protocol by naming a clear theoretical model, or if they do, it is a self-developed model. Of the interventions examined, 10 (26.31% of the total sample) cite psychotherapeutic models as the basis of their approach. Of these, 3 (7.89%) are cognitive-behavioral.²¹⁻²³ Three other studies (7.89%) cite acceptance and commitment therapy (ACT).^{1,20,24} In contrast, 2 of them (5.26%) refer to positive psychology,^{25,26} another (2.6%) cites systemic family therapy,¹⁹ and the remaining study (2.6%)

refers to motivational interviewing and brief therapy.²⁷

Three of these interventions (7.89%) cite psychological theories as the basis for their intervention.^{28,30} However, these theories focus on self-determination and the process of change, so they are not explicitly related to chronic diseases or adolescent health.

In contrast, three of the interventions analyzed (7.89%) cite psychological models related to illness and health as their basis.³¹⁻³³ These are the health belief model,³⁴ the transtheoretical model of illness,³⁵ and Pollock's model of adaptation to stress.³⁶

Health-related quality-of-life domains addressed in the intervention protocol

The presence of these domains or areas in the analyzed intervention programs has been examined, as they are considered fundamental for the comprehensive development of psychological interventions that promote HQLHR in adolescents with T1DM.¹³

Most of the interventions, specifically 33 of them (86.8%), whose main objective is to reduce Hb1Ac levels, focus on the area of "physical well-being" of adolescents. This is evidenced by the incorporation of strategies within their intervention programs designed to improve the physical health of adolescents.

The impact of interventions on physical well-being is achieved through psychoeducation on diabetes. This psychoeducation involves providing information to adolescents (in person or online, depending on the intervention methodology) about the disease and its etiology, dietary guidelines, and general diabetes management.

The second most prevalent area of intervention is "emotional well-being", with 27 studies (71% of the sample) that aim to have a direct impact on the individual's emotional state, as well as its possible consequences (such as depression, anxiety, and stress).

A total of 18 studies (47.2%) also examines the impact of cognitive coping strategies on participants through the implementation of programs focused primarily on diabetes-related problem-solving.

In the area of "relationships and social support",¹⁵ (39.47%) of the interventions aim to equip adolescents with the necessary tools to adapt effectively to their social environment. In this case, interventions focus on the adolescent's relationship with the family to foster

communication and information exchange among family members.

Finally, the area of identity was the least addressed by the interventions, with only eight studies (21.05%) incorporating this aspect.

Of the 38 interventions analyzed, 19 (50%) affect three of the areas described, 9 (23.6%) affect four of them, 7 (18.4%) affect two areas, and 3 (7.8%) affect only one area.^{16,18,37} None of the interventions reviewed has all five areas mentioned simultaneously.

A summary of the articles included in the analysis is available as Supplementary Material.

DISCUSSION

This analysis aimed to review the existing knowledge on key variables and therapeutic areas in psychological interventions for adolescents with T1DM, with a focus on promoting adaptation to the disease.

The analysis revealed that most of the interventions lack a clear theoretical basis, as well as a consensus on the constructs and theoretical models that guide them. These models should be essential for the design and methodology of the evaluated protocols; therefore, their absence should be taken more seriously.

The areas of intervention are approached in a heterogeneous manner, which hinders their theoretical and therapeutic consistency. Therefore, further research is needed to provide evidence of the benefits of a unified protocol that integrates the five areas relevant to adolescent HRQoL and is based on theoretical models consolidated by scientific evidence.^{8-10,12,34} This will facilitate the implementation of effective psychological interventions that facilitate adjustment to diabetes in adolescents by allowing the creation of replicable designs in terms of assessment and intervention milestones.

Thus, we need to increase the number of therapeutic elements incorporated into the hospital regimen for adolescents with DM1. Promoting more holistic, comprehensive, and integrated interventions represents a significant challenge. Adolescence and DM1 are complex conditions that require interventions that reflect this complexity. Unlike other systematic reviews, which focus on intervention outcomes, this review presents an overview of the various protocols and methodologies used in psychological interventions aimed at improving HRQoL and supporting adolescents with type 1 diabetes mellitus. By focusing on the methods of these interventions

rather than their effects, as is the case in other systematic reviews,⁶ this review provides a substantial amount of relevant information on the construction, rationale, and implementation of the various interventions aimed at improving HRQoL and promoting appropriate adjustment to T1DM that have been implemented in recent years.

However, this review is not free of limitation. Since it is not a systematic review, some relevant articles may have been excluded because they did not meet the inclusion criteria or were not identified in the databases used for the search. Similarly, the time frame of the search may mean that older studies are not as relevant today. Further research in this area is necessary, given the social and health implications of T1DM and the need to promote preventive health measures during adolescence.

CONCLUSIONS

The analysis highlights the need to move towards more structured psychological interventions based on sound theoretical models, focusing on improving HRQoL and adaptation to type 1 diabetes mellitus in adolescence. The limited systematic integration of these components in current protocols evidences a vital area for improvement in the design and implementation of future interventions. In this regard, we propose the development of programs that adopt a comprehensive and multidimensional approach capable of addressing the emotional, cognitive, and behavioral needs of adolescents while ensuring methodological consistency and replicability across different clinical contexts. This approach would not only contribute to optimizing therapeutic outcomes but also to consolidating evidence-based practice in the field of child and adolescent psychological health. ■

The supplementary material provided with this article is presented as submitted by the authors. It is available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2026/10641_ACT_MartinAvila_Anexo.pdf

REFERENCES

- Alho I, Lappalainen P, Lappalainen R. Acceptability of ACT group intervention for adolescents with type 1 diabetes. *J Contextual Behav Sci*. 2024;31:100722.
- American Diabetes Association. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S7-14.
- Knoll C, Schipp J, O'Donnell S, Wäldchen M, Ballhausen H, Cleal B, et al. Quality of life and psychological well-being among children and adolescents with diabetes and their caregivers using open-source automated insulin delivery systems: Findings from a multinational survey. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;196:110153.
- Ayar D, Öztürk C, Grey M. The Effect of Web-based Diabetes Education on the Metabolic Control, Self-efficacy and Quality of Life of Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus in Turkey. *J Pediatr Res*. 2021;8(2):131-8.
- Irwin A, Igudesman D, Crandell J, Kichler JC, Kahkoska AR, Burger K, et al. Mindfulness, disordered eating, and impulsivity in relation to glycemia among adolescents with type 1 diabetes and suboptimal glycemia from the Flexible Lifestyles Empowering Change (FLEX) intervention trial. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(4):516-26.
- Luque B, Villaécija J, Castillo-Mayén R, Cuadrado E, Rubio S, Taberero C. Psychoeducational Interventions in Children and Adolescents with Type-1 Diabetes: A Systematic Review. *Clin Salud*. 2022;33(1):35-43.
- Klee P, Bussien C, Castellsague M, Combesure C, Dirlwanger M, Girardin C, et al. An Intervention by a Patient-Designed Do-It-Yourself Mobile Device App Reduces HbA1c in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Randomized Double-Crossover Study. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(12):797-805.
- Livneh H. Psychosocial Adaptation to Chronic Illness and Disability: An Updated and Expanded Conceptual Framework. *Rehabil Couns Bull*. 2022;65(3):171-84.
- Graham R, Kahn NF, National Academies of Sciences E. Promoting Positive Adolescent Health Behaviors and Outcomes: Thriving in the 21st Century. Washington (DC): National Academies Press (US); 2019.
- Antonovsky A. Unraveling the Mystery of Health: How People Manage Stress and Stay Well. San Francisco: Jossey-Bass Publishers; 1987.
- Leventhal H, Halm E, Horowitz C, Leventhal EA, Ozakinci G. Living with Chronic Illness: A Contextualized, Self-Regulation Approach. In: Sutton SR, Baun AS, Johnston M, (ed). The SAGE Handbook of Health Psychology. London: SAGE; 2008:197-240.
- Ravens-Sieberer U, Herdman M, Devine J, Otto C, Bullinger M, Rose M, et al. The European KIDSCREEN approach to measure quality of life and well-being in children: development, current application, and future advances. *Qual Life Res*. 2014;23(3):791-803.
- Rodríguez-Jiménez E, Martín-Ávila J, Valero-Moreno S, Gil-Gómez JA, Montoya-Castilla I, Pérez-Marín M. Modelo de ajuste a la enfermedad desde una perspectiva integradora (MAEPI): Una propuesta holística. Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría, Psicología y Salud Mental - INTERPSIQUIS. 2024;25.
- De Wit M, Delemarre-van De Waal HA, Bokma JA, Haasnoot K, Houdijk MC, Gemke RJ, et al. Monitoring and discussing health-related quality of life in adolescents with type 1 diabetes improve psychosocial well-being: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1521-6.
- Boggiss AL, Consedine NS, Schache KR, Jefferies C, Bluth K, Hofman PL, et al. A brief self-compassion intervention for adolescents with type 1 diabetes and disordered eating: a feasibility study. *Diabet Med*. 2020;37(11):1854-60.
- Hawkes CP, Willi SM, Murphy KM. A structured 1-year education program for children with newly diagnosed type 1 diabetes improves early glycemic control. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(4):460-7.
- Hanberger L, Ludvigsson J, Nordfeldt S. Use of a web 2.0 portal to improve education and communication in young patients with families: Randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2013;15(8):e175.
- Verbeek S, Vos RC, Mul D, Houdijk MECAM. The influence of an educational program on the HbA1c-level of adolescents

- with type 1 diabetes mellitus: A retrospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(1-2):15-9.
19. Duke DC, Wagner DV, Ulrich J, Freeman KA, Harris MA. Videoconferencing for Teens with Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10(4):816-23.
 20. Stefanescu C, Nechita A, Iacob CI. Brief acceptance and commitment therapy for children and adolescents with type 1 diabetes. *Front Psychol.* 2024;15:1382509.
 21. Serlachius AS, Scratch SE, Northam EA, Frydenberg E, Lee KJ, Cameron FJ. A randomized controlled trial of cognitive behaviour therapy to improve glycaemic control and psychosocial wellbeing in adolescents with type 1 diabetes. *J Health Psychol.* 2016;21(6):1157-69.
 22. Hood KK, Iturralde E, Rausch J, Weissberg-Benchell J. Preventing Diabetes Distress in Adolescents with Type 1 Diabetes: Results 1 Year After Participation in the STePS Program. *Diabetes Care.* 2018;41(8):1623-30.
 23. Ellis DA, Carcone A, Slatcher R, Naar-King S, Hains A, Graham A, et al. Efficacy of Mindfulness-Based Stress Reduction in Emerging Adults with Poorly Controlled, Type 1 Diabetes: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(2):226-34.
 24. Alho I, Lappalainen P, Muotka J, Lappalainen R. Acceptance and commitment therapy group intervention for adolescents with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *J Contextual Behav Sci.* 2022;25:153-61.
 25. Jaser SS, Datye K, Morrow T, Sinisterra M, LeStourgeon L, Abadula F, et al. THRIVE! Positive psychology intervention to treat diabetes distress in teens with type 1 diabetes: Rationale and trial design. *Contemp Clin Trials.* 2020;96:106086.
 26. Jaser SS, Whittemore R, Choi L, Nwosu S, Russell WE. Randomized Trial of a Positive Psychology Intervention for Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Pediatr Psychol.* 2019;44(5):620-9.
 27. Christie D, Thompson R, Sawtell M, Allen E, Cairns J, Smith F, et al. Effectiveness of a Structured Educational Intervention Using Psychological Delivery Methods in Children and Adolescents with Poorly Controlled Type 1 Diabetes: A Cluster-Randomized Controlled Trial of the CASCADE Intervention. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016 Jun 1;4(1):e000165. 2016.
 28. Mulvaney SA, Rothman RL, Wallston KA, Lybarger C, Dietrich MS. An Internet-Based Program to Improve Self-Management in Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(3):602-4.
 29. Blake H, Quirk H, Leighton P, Randell T, Greening J, Guo B, et al. Feasibility of an online intervention (STAK-D) to promote physical activity in children with type 1 diabetes: protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2016;17(1):583.
 30. Brorsson AL, Leksell J, Franko M, Olinder AL. A person-centered education for adolescents with type 1 diabetes—A randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(7):986-96.
 31. Mayer-Davis EJ, Maahs DM, Seid M, Crandell J, Bishop FK, Driscoll KA, et al. Efficacy of the Flexible Lifestyles Empowering Change intervention on metabolic and psychosocial outcomes in adolescents with type 1 diabetes (FLEX): a randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(9):635-46.
 32. Whittemore R, Jaser SS, Jeon S, Liberti L, Delamater A, Murphy K, et al. An internet coping skills training program for youth with type 1 diabetes: Six-month outcomes. *Nurs Res.* 2012;61(6):395-404.
 33. Jaser SS, Whittemore R, Chao A, Jeon S, Faulkner MS, Grey M. Mediators of 12-Month Outcomes of Two Internet Interventions for Youth with Type 1 Diabetes. *J Pediatr Psychol.* 2014;39(3):306-15.
 34. Hochbaum GM. Publica Participation in Medical Screening Programmes: A Socio-Psychological Study. Washington DC: Government Printing Office;1958.
 35. Prochaska JO, Velicer WF. The Transtheoretical Model of Health Behavior Change. *Am J Health Promot.* 1997;12(1):38-48.
 36. Pollock S. Human responses to chronic illness: Physiologic and psychosocial adaptation. *Nurs Res.* 1986;35:90-7.
 37. Kaushal T, Katz LEL, Joseph J, Marowitz M, Morales KH, Atkins D, et al. A Text Messaging Intervention with Financial Incentive for Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2022;16(1):120-7.
 38. Waller H, Eiser C, Knowles J, Rogers N, Wharmby S, Heller S, et al. Pilot study of a novel educational programme for 11-16 year olds with type 1 diabetes mellitus: The KICK-OFF course. *Arch Dis Child.* 2008;93(11):927-31.
 39. García-Pérez L, Perestelo-Pérez L, Serrano-Aguilar P, Trujillo-Martín MdelM. Effectiveness of a Psychoeducative Intervention in a Summer Camp for Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Educ.* 2010;36(2):310-7.
 40. Whittemore R, Grey M, Lindemann E, Ambrosino J, Jaser S. Development of an Internet Coping Skills Training Program for Teenagers with Type 1 Diabetes. *Comput Inform Nurs.* 2010;28(2):103-11.
 41. Hackworth NJ, Matthews J, Burke K, Petrovic Z, Klein B, Northam EA, et al. Improving Mental Health of Adolescents with Type 1 Diabetes: Protocol for a Randomized Controlled Trial of the Nothing Ventured Nothing Gained Online Adolescent and Parenting Support Intervention. *BMC Public Health.* 2013;13:1185.
 42. Jaser SS, Patel N, Rothman RL, Choi L, Whittemore R. Check It! A Randomized Pilot of a Positive Psychology Intervention to Improve Adherence in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Educ.* 2014;40(5):659-67.
 43. Altundag S, Bayat M. Peer Interaction and Group Education for Adaptation to Disease in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Pak J Med Sci.* 2016;32(4):1010-4.
 44. Price KJ, Knowles JA, Fox M, Wales JKH, Heller S, Eiser C, et al. Research: Effectiveness of the Kids in Control of Food (KICK-OFF) structured education course for 11-16 year olds with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2016;33:192-203.
 45. Mauri A, Schmidt S, Sosero V, Sambataro M, Nollino L, Fabris F, et al. A structured therapeutic education program for children and adolescents with type 1 diabetes: an analysis of the efficacy of the "Pediatric Education for Diabetes" project. *Minerva Pediatr (Torino).* 2021;73(2):159-66.
 46. Castensøe-Seidenfaden P, Husted GR, Jensen AK, Hommel E, Olsen B, Pedersen-Bjergaard U, et al. Testing a smartphone app (Young with diabetes) to improve self-management of diabetes over 12 months: Randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2018;6(6):e141.
 47. Stanger C, Lansing AH, Scherer E, Budney A, Christiano AS, Casella SJ. A Web-Delivered Multicomponent Intervention for Adolescents with Poorly Controlled Type 1 Diabetes: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Ann Behav Med.* 2018;52(12):1010-22.
 48. Versloot J, Saab H, Minotti SC, Ali A, Ma J, Reid RJ, et al. An Integrated Care Model to Support Adolescents with Diabetes-related Quality-of-life Concerns: An Intervention Study. *Can J Diabetes.* 2022;47(1):3-10.
 49. Dover S, Ahmet A, Bluth K, Feldman BM, Goldbloom EB, Goldfield GS, et al. Teaching Adolescents With Type 1 Diabetes Self-Compassion (TADS) to Reduce Diabetes Distress: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc.* 2023;12(1):e53935.

50. O'Donnell MB, Scott SR, Ellisor BM, Cao VT, Zhou C, Bradford MC, et al. Protocol for the Promoting Resilience in Stress Management (PRISM) intervention: A multi-site randomized controlled trial for adolescents with type 1 diabetes. *Contemp Clin Trials*. 2023;124:107017.



Polineuropatía periférica asociada a voriconazol

Bárbara J. González¹ , Paula Ivarola¹ , Miguel Miranda¹ , Roberto Caraballo¹ ,
M. Soledad Monges¹ 

RESUMEN

Las infecciones fúngicas invasivas, en especial la aspergilosis, afectan gravemente a los pacientes inmunocomprometidos. El uso de azoles, en particular el voriconazol, se ha considerado como tratamiento antifúngico eficaz para el tratamiento de estas infecciones y para la prevención. No obstante, se han reportado casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con este medicamento.

Se presentan dos casos clínicos de pacientes con inmunocompromiso (leucemia mieloblástica aguda e inmunodeficiencia primaria) que durante el tratamiento con voriconazol desarrollaron polineuropatía axonal sensitivo motora periférica, la cual resolvió completamente tras suspender la medicación. Dada la rápida resolución de la clínica ante la suspensión del fármaco, consideramos de importancia tener presente esta neurotoxicidad como diagnóstico diferencial en niños expuestos a múltiples fármacos.

Palabras clave: efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; toxicidad; voriconazol; polineuropatía.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10599>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10599.eng>

Cómo citar: González BJ, Ivarola P, Miranda M, Caraballo R, Monges MS. Polineuropatía periférica asociada a voriconazol. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202410599.

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

Correspondencia para Bárbara J. González: barbi.jg@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-11-2024

Aceptado: 17-6-2025



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

INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas invasivas afectan a pacientes inmunocomprometidos de forma grave y requieren terapia antifúngica prolongada. El *Aspergillus* spp. es una de las micosis invasivas más frecuentes. Los azoles se consideran la alternativa más segura para el tratamiento. Se dividen en 2 grupos: los imidazoles, limitados a las micosis superficiales (ketoconazol, miconazol, clotrimazol), y los triazoles para micosis invasivas (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol).¹ El voriconazol se considera fármaco de elección tanto para el tratamiento como para la prevención de la aspergilosis invasiva (AI) en estos pacientes. Es la primera opción terapéutica y hay evidencia de que presentó mejores respuestas como tratamiento inicial para la AI en la supervivencia y en la seguridad de administración en comparación con la anfotericina B.² Para el tratamiento contra AI fue aprobado por la *Food and Drug Administration* en mayo de 2002.³ En la bibliografía se describen efectos adversos neurológicos graves centrales y periféricos, que no se han visto relacionados con niveles terapéuticos tóxicos de la medicación en sangre.⁴

El objetivo de este artículo es reportar dos pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia mieloblástica aguda e inmunodeficiencia primaria que durante el tratamiento con voriconazol presentaron polineuropatía periférica. Se efectuó un análisis de las historias clínicas de los pacientes con revisión bibliográfica de artículos sobre neurotoxicidad asociada a voriconazol publicados en la bibliografía internacional.

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

Niño de 5 años sin antecedentes perinatales ni familiares de relevancia, con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda que recibió esquema quimioterápico con citarabina y etopósido. Después del tercer bloque de quimioterapia, inició tratamiento con voriconazol por aspergilosis invasiva. A los 12 días del inicio del fármaco, desarrolló dolor en cara posterior de ambos miembros inferiores y debilidad a predominio distal e hiporreflexia. Por tratarse de un paciente inmunosuprimido, se realizaron estudios complementarios con neuroimagen normal, citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR) sin disociación albumino-citológica ni presencia de células neoplásicas en la citometría de flujo, determinación de metales pesados

(plomo, mercurio, cromo y arsénico) normales, determinación de voriconazol en sangre con niveles subterapéuticos, perfil tiroideo y vitamina B₁₂ dentro de límites normales. Se completó la evaluación con electromiograma que evidenció compromiso polineuropático sensitivo-motor moderado de carácter axonal primario, sin signos de actividad denervatoria, con enlentecimiento de las velocidades de conducción y latencias prolongadas (*Figura 1*).

Caso clínico 2

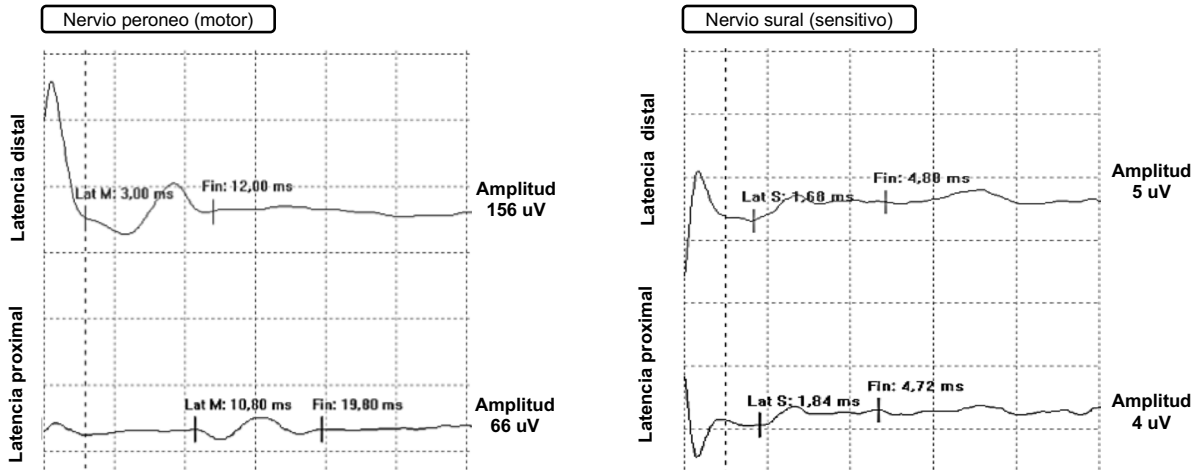
Niña de 10 años sin antecedentes perinatales ni familiares de relevancia con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria en el 2014 y antecedente de trasplante celular de precursores hematopoyéticos (TCPH) en el 2018. Inició tratamiento con voriconazol en 2017 por aspergilosis pulmonar, desarrollando a los 5 años del inicio de la medicación un cuadro agudo de impotencia funcional y dolor en miembros inferiores. Se realizaron los siguientes estudios: neuroimagen normal, citoquímico de LCR normal, laboratorio de sangre con perfil tiroideo y vitamina B₁₂ dentro de límites normales. Se completó la evaluación con electromiograma que evidenció compromiso polineuropático, motor, leve/moderado de carácter axonal primario, sin signos de actividad denervatoria con velocidades de conducción enlentecidas y latencias ligeramente prolongadas (*Figura 2*).

En ambos casos clínicos se realizaron estudios complementarios para descartar causas de polineuropatía periférica secundarias a su enfermedad de base. Con estudios complementarios normales en ambos casos clínicos, se puso como primer diagnóstico presuntivo la causa toxicológica-medicamentosa; ambos se encontraban recibiendo voriconazol como tratamiento para infección por *Aspergillus*, por lo que se decidió suspender y se evidenció resolución de la clínica completamente luego de 7 días. Se asumió finalmente el diagnóstico de exclusión de neurotoxicidad secundaria a voriconazol (*Figura 3*).

DISCUSIÓN

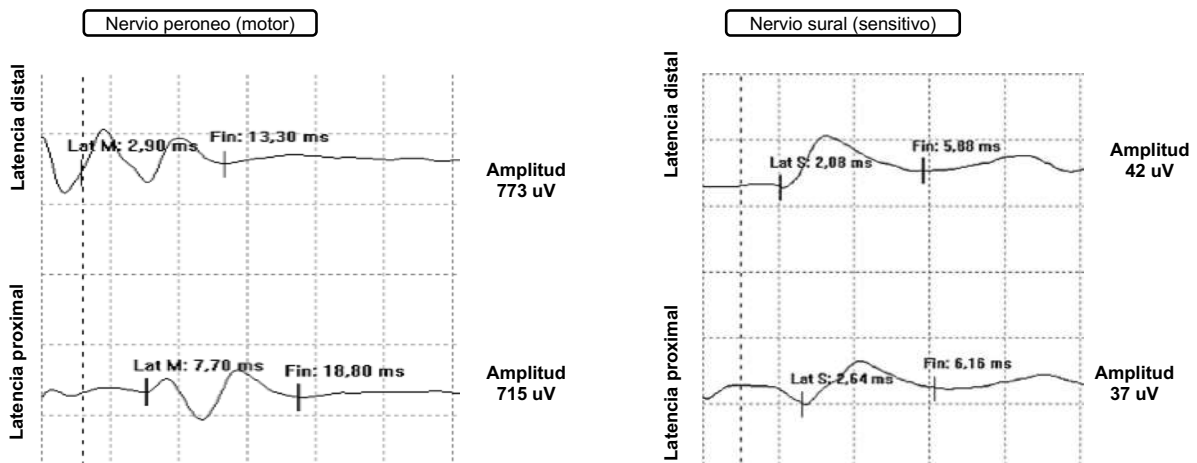
Las micosis invasivas tienen una alta mortalidad, que llega a ser mayor al 50 % en el caso de la AI. Los factores de riesgo descritos para estas infecciones son inmunosupresión, quimioterapia por enfermedades neoplásicas, individuos receptores de TCPH u órganos sólidos, entre otros.¹

FIGURA 1. Caso clínico 1: electromiograma con trazado del nervio peroneo motor y sural sensitivo que muestra un patrón compatible con polineuropatía axonal sensitivo-motora



Reducción marcada en las amplitudes de los potenciales evocados motores y sensitivos en los nervios peroneo motor (0,15 mV, valor normal de referencia 3,5 mV) y sural sensitivo (0,05 mV, valor de referencia normal 1,5 mV). Las velocidades de conducción se mantuvieron dentro de límites normales o levemente disminuidas en los nervios peroneo motor (24,3 m/s, valor normal de referencia 51,0 m/s) y sural sensitivo (38 m/s, valor de referencia normal 56 m/s) indicando la integridad relativa de la mielina.

FIGURA 2. Caso clínico 2: electromiograma con trazado del nervio peroneo motor y sural sensitivo que muestra un patrón compatible con polineuropatía axonal sensitivo-motora



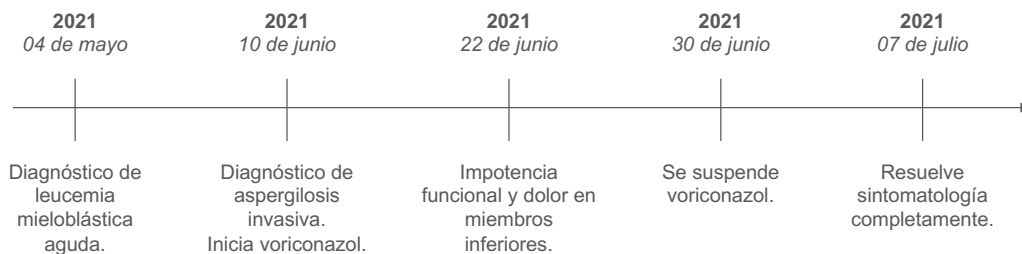
Reducción marcada en las amplitudes de los potenciales evocados motores y sensitivos en los nervios peroneo motor (0,71 mV, valor normal de referencia 3,5 mV) y sural sensitivo (0,04 mV, valor de referencia normal 1,5 mV). Las velocidades de conducción se mantuvieron dentro de límites normales o levemente disminuidas en los nervios peroneo motor (45,8 m/s, valor normal de referencia 51,0 m/s) y sural sensitivo (48 m/s, valor de referencia normal 56 m/s) indicando la integridad relativa de la mielina.

Los agentes antifúngicos azólicos son hoy en día la alternativa más segura para el tratamiento de las micosis invasivas. Conforman un grupo heterogéneo que comparten la característica de un anillo imidazólico libre unido mediante enlace carbono-nitrógeno a otros anillos aromáticos; según la cantidad de nitrógenos que presente en su enlace, se desarrollan las propiedades fisicoquímicas, los efectos terapéuticos y la

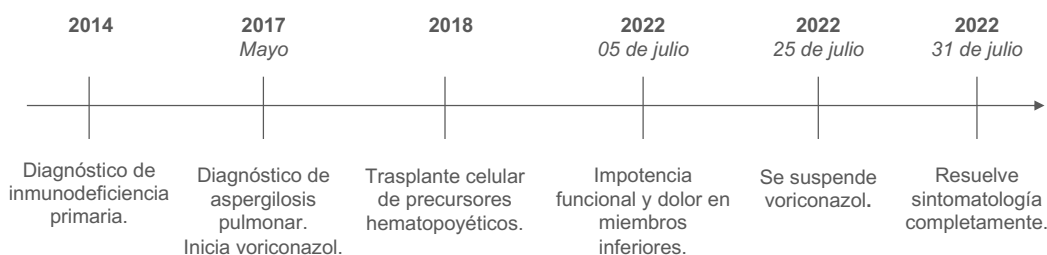
toxicidad de cada uno de ellos. El objetivo de acción de los azoles se encuentra en la pared celular de los hongos. La integridad de la pared celular está dada por los esteroides que la conforman (ergosterol, componente lipídico principal). Los azoles inhiben la 14 alfa-esterol-demetilasa dependiente del citocromo P450, cuya función es unir los precursores del ergosterol. Esto genera la formación de una membrana

FIGURA 3. Línea de tiempo de los casos clínicos 1 y 2

Caso clínico 1



Caso clínico 2



plasmática fúngica con alteración estructural y funcional.¹

La incidencia informada de neuropatía periférica en pacientes tratados con azoles es muy variada en la literatura. Cabe resaltar que los estudios realizados están basados en cohortes pequeñas. Por ejemplo, Boussaud *et al.* informan una incidencia del 30 % en pacientes trasplantados que reciben voriconazol⁵ y Baxter *et al.* informan tasas de incidencia del 9 % y el 17 % en pacientes tratados con voriconazol e itraconazol, respectivamente.⁶

Los síntomas incluyen parestesias, dolor neuropático, debilidad grave e impotencia funcional que se desarrollan durante 2 a 3 semanas del inicio del tratamiento y resuelven 1 mes después de suspenderlo. El cuadro agudo de presentación reportado en este artículo coincide con los casos publicados en la bibliografía internacional.³⁻⁵

En este tipo de pacientes con neoplasias malignas hematológicas o trasplante de órgano sólido o de células madres hematopoyéticas, el tratamiento con voriconazol suele ser durante períodos prolongados (de semanas a meses) y suele estar asociado a otras medicaciones quimioterápicas o inmunosupresoras de su tratamiento de base que también pueden producir neurotoxicidad.^{7,8} Por ejemplo, en pacientes con neoplasias hematológicas, la

exposición a los alcaloides de la vinca es el factor de riesgo más común para el desarrollo de neuropatías periféricas. Debido a la naturaleza dosis-dependiente de la toxicidad de la vinca, el uso concomitante de alcaloides de la vinca y antifúngicos azólicos aumenta el riesgo del paciente de desarrollar neuropatías periféricas.⁸ Esta interacción con los triazoles está bien documentada y se atribuye a una fuerte inhibición del metabolismo de los agentes quimioterapéuticos mediado por CYP3A4 por los azoles y a la inhibición de la salida mediada por la glicoproteína P de los alcaloides de la vinca por itraconazol o posaconazol;⁹ por lo que se recomienda evitar esta combinación.⁹⁻¹¹

Si bien aún no está del todo clara la fisiopatología de la neuropatía periférica inducida por azoles, se ha teorizado que el grupo azol desempeña un papel importante en el desarrollo de esta; sin embargo, se observó que otros fármacos que incluyen en su estructura molecular al grupo azol no demostraron inducir neuropatía periférica.⁶

Una posible predisposición puede ser la amplia variedad de polimorfismos genéticos en el sistema de metabolización del voriconazol a través del CYP2C19.¹²

El riesgo de neuropatía periférica asociada con el tratamiento con azoles parece ser mayor en pacientes con elevada predisposición de

neuropatías, por ejemplo: diabetes *mellitus*.^{13,14}

Otro parámetro para destacar en el primer caso clínico es que los niveles de voriconazol séricos se encontraron en concentraciones subterapéuticas, lo que nos habla de una reacción idiosincrática al fármaco, que coincide también con lo reportado en la literatura analizada.^{4-6,8}

Con el fin de prevenir la neuropatía asociada al voriconazol potencialmente irreversible, algunos expertos sugieren utilizar una escala para detectar la neuropatía periférica temprana durante los primeros 6 meses de tratamiento;⁸ y si se sospecha, se deben realizar estudios de conducción nerviosa (NCS). En caso de ser normales, vale la pena considerar estudios de fibras nerviosas pequeñas, ya que los nervios pequeños tienden a verse afectados más temprano.^{4,7}

Desde este punto de vista electromiográfico, la neuropatía detectada es típicamente axonal y simétrica, motora y sensitiva.^{3,6}

Según lo reportado, los síntomas mejoran con la suspensión del fármaco; esto también fue observado en nuestros pacientes. Es importante descartar todas las probables etiologías, ya que muchas de ellas pueden ser irreversibles, por lo que consideramos que la polineuropatía por voriconazol es un diagnóstico de exclusión.

Dada la rápida resolución de la clínica ante la suspensión del voriconazol, creemos que es importante tener presente esta neurotoxicidad periférica en niños expuestos a múltiples fármacos y resaltamos la característica idiosincrática que presenta esta afección, ya que tanto en la bibliografía como en nuestros pacientes no se encontraron concentraciones tóxicas en sangre de voriconazol. ■

REFERENCIAS

1. Nocua-Báez LC, Uribe-Jerez P, Tarazona-Guaranga L, Robles R, Cortés JA. Azoles de antes y ahora: una revisión. *Rev Chilena Infectol*. 2020;37(3):219-30.
2. Herbrecht R, Denning D W, Patterson T F, Bennett J E, Greene R E, Oestmann J W, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347(6):408-15.
3. Aksoy F, Akdogan E, Aydin K, Yilmaz M, Altunayoglu V, Sozen EE, et al. Voriconazole-Induced Neuropathy. *Chemotherapy*. 2008;54(3):224-7.
4. Levine MT, Chandrasekar PH. Adverse effects of voriconazole: Over a decade of use. *Clin Transplant*. 2016;30(11):1377-86.
5. Boussaud V, Daudet N, Billaud EM, Lillo-Le Louet A, Amrein C, Maud Bergé M, et al. Neuromuscular Painful Disorders: A rare side effect of voriconazole in lung transplant patients under tacrolimus. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(2):229-32.
6. Baxter CG, Marshall A, Roberts M, Felton TW, Denning DW. Peripheral neuropathy in patients on long-term triazole antifungal therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(9):2136-9.
7. Benitez LL, Carver PL. Adverse Effects Associated with Long-Term Administration of Azole Antifungal Agents. *Drugs*. 2019;79(8):833-53.
8. Azanza JR, Mensa J, Barberán J, Vázquez L, Pérez de Oteyza J, Kwon M, et al. Recommendations on the use of azole antifungals in hematology-oncology patients. *Rev Esp Quimioter*. 2023;36(3):236-58.
9. Moriyama B, Henning SA, Leung J, Fadale-Nwulia O, Jarosinski P, Penzak SR, et al. Adverse Interactions between Antifungal Azoles and Vincristine: Review and Analysis of Cases. *Mycoses*. 2012;55(4):290-7.
10. Sathiapalan RK, El-Solh H. Enhanced vincristine neurotoxicity from drug interactions: case report and review of literature. *Pediatr Hematol Oncol*. 2001;18(8):543-6.
11. Gubbins PO, Heldenbrand S. Clinically relevant drug interactions of current antifungal agents. *Mycoses*. 2010;53(2):95-113.
12. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(7):649-63.
13. Neundörfer B. Polyneuropathies – symptoms, causes and diagnostic procedure. *Ther Umsch*. 1993;50(11):761-5.
14. Tsiodras S, Zafiropoulou R, Kanta E, Demponeras C, Karandreas N, Manesis EK. Painful peripheral neuropathy associated with voriconazole use. *Arch Neurol*. 2005;62(1):144-6.



Voriconazole-associated peripheral polyneuropathy: A case report

Bárbara J. González¹ , Paula Ivarola¹ , Miguel Miranda¹ , Roberto Caraballo¹ ,
M. Soledad Monges¹

ABSTRACT

Invasive fungal infections, especially aspergillosis, severely affect immunocompromised patients. The use of azoles, particularly voriconazole, has been considered an effective antifungal therapy for the treatment of these infections and prevention. However, cases of peripheral neuropathy have been reported in patients treated with this drug.

We present two clinical cases of patients with immunocompromise (acute myeloblastic leukemia and primary immunodeficiency) who, during treatment with voriconazole, developed peripheral sensory motor axonal polyneuropathy, which completely resolved after discontinuation of the medication. Given the rapid resolution of the clinical manifestations after discontinuation of the drug, we consider it essential to keep this neurotoxicity in mind as a differential diagnosis in children exposed to multiple medications.

Keywords: *drug-related side effects and adverse reactions; toxicity; voriconazole; polyneuropathy.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10599>.eng

To cite: González BJ, Ivarola P, Miranda M, Caraballo R, Monges MS. Voriconazole-associated peripheral polyneuropathy: A case report. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202410599.

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

Correspondence to Bárbara J. González: barbi.jg@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 11-21-2024

Accepted: 6-17-2025



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

INTRODUCTION

Invasive fungal infections affect immunocompromised patients severely and require prolonged antifungal therapy. *Aspergillus* spp. is one of the most frequent invasive mycoses. Azoles are considered the safest alternative for treatment. They are divided into two groups: the imidazoles, limited to superficial mycoses (ketoconazole, miconazole, clotrimazole), and the triazoles for invasive mycoses (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, and isavuconazole).¹ Voriconazole is considered the drug of choice for both treatment and prevention of invasive aspergillosis (IA) in these patients. It is the first therapeutic option, and there is evidence of better responses as initial treatment for IA in survival and safety of administration compared to amphotericin B.² The Food and Drug Administration approved it for treatment of IA in May 2002.³ The literature describes severe central and peripheral neurological adverse effects, which have not been associated with toxic therapeutic levels of the medication in the blood.⁴

This article aims to report two pediatric patients diagnosed with acute myeloblastic leukemia and primary immunodeficiency who presented with peripheral polyneuropathy during treatment with voriconazole. An analysis of the patients' medical records was performed with a literature review of articles on voriconazole-associated neurotoxicity published in the international literature.

CLINICAL CASES

Clinical case 1

A 5-year-old boy with no relevant perinatal or family history, diagnosed with acute myeloblastic leukemia, who received chemotherapy with cytarabine and etoposide. After the third block of chemotherapy, he started treatment with voriconazole for invasive aspergillosis. Twelve days later, he developed pain in the posterior aspect of both lower limbs and weakness, predominantly distal, and hyporeflexia. As he was an immunosuppressed patient, complementary studies were performed, including normal neuroimaging, cerebrospinal fluid (CSF) cytochemistry without albumin-cytological dissociation or presence of neoplastic cells in flow cytometry, and determination of heavy metals (lead, mercury, chromium, and arsenic) normal, determination of voriconazole in blood with subtherapeutic levels, thyroid profile and vitamin B12 within normal limits. The evaluation was completed with electromyogram that showed

moderate sensory-motor polyneuropathic compromise of primary axonal character, without signs of denervatory activity, with slowing of conduction velocities and prolonged latencies (*Figure 1*).

Clinical case 2

A 10-year-old girl with no relevant perinatal or family history had a diagnosis of primary immunodeficiency in 2014 and a history of hematopoietic precursor cell transplantation (HPTCT) in 2018. She started treatment with voriconazole in 2017 for pulmonary aspergillosis and developed an acute symptoms of functional impotence and pain in the lower limbs five years after the start of medication. The following studies were performed: normal neuroimaging, normal CSF cytochemistry, blood laboratory with thyroid profile, and vitamin B12 within normal limits. The evaluation was completed with electromyogram that showed mild/moderate polyneuropathy, mild/moderate primary axonal involvement, without signs of denervation activity with slowed conduction velocities and slightly prolonged latencies (*Figure 2*).

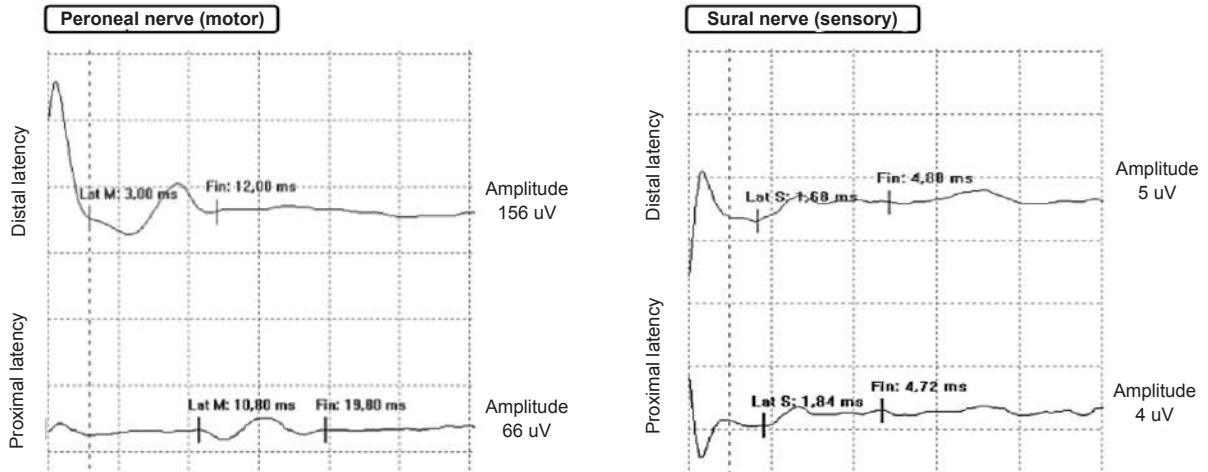
In both clinical cases, complementary studies were performed to rule out causes of peripheral polyneuropathy secondary to their underlying disease. With normal complementary studies in both clinical cases, the first presumptive diagnosis was toxicological-drug cause; both were receiving voriconazole as treatment for *Aspergillus* infection, so it was decided to suspend the treatment, and the clinical manifestations were completely resolved after 7 days. A diagnosis of neurotoxicity secondary to voriconazole was finally assumed (*Figure 3*).

DISCUSSION

Invasive mycoses have a high mortality, which reaches more than 50% in the case of IA. The risk factors described for these infections include immunosuppression, chemotherapy for neoplastic diseases, and individuals receiving HPTCT or solid organs, among others.¹

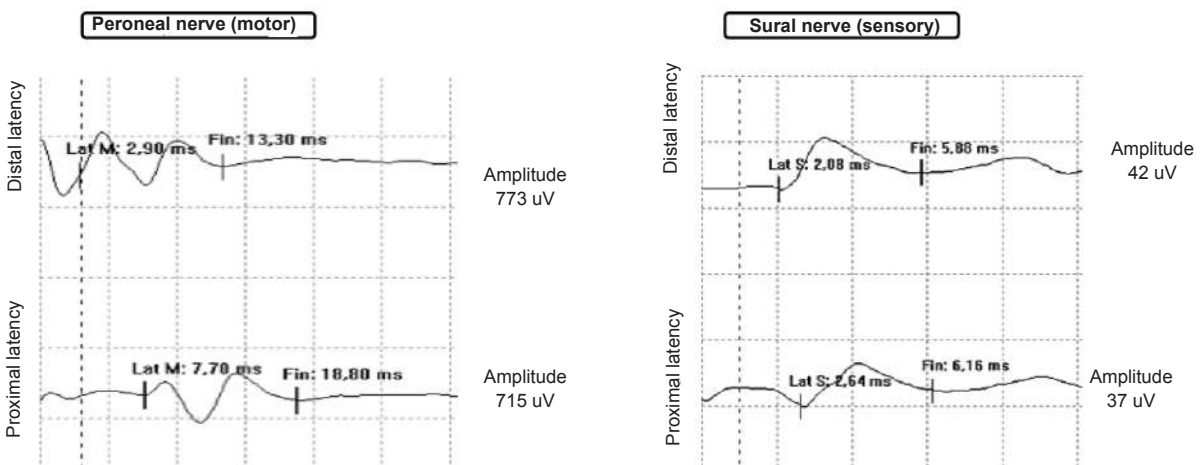
Azole antifungal agents are nowadays the safest alternative for the treatment of invasive mycoses. They form a heterogeneous group characterized by a free imidazole ring, joined by carbon-nitrogen bonding to other aromatic rings. The physicochemical properties, therapeutic effects, and toxicity of each compound depend on the number of nitrogens present in its bonds. The target of action of the azoles is in the fungal

FIGURE 1. Clinical case 1: electromyogram with tracing of the motor peroneal nerve and sensory sural nerve showing a pattern consistent with sensory-motor axonal polyneuropathy



Marked reduction in the amplitudes of motor and sensory evoked potentials in the peroneus motor (0.15 mV, normal reference value 3.5 mV) and sural sensory (0.05 mV, normal reference value 1.5 mV) nerves. Conduction velocities remained within normal or slightly decreased limits in the peroneal motor (24.3 m/s, normal reference value 51.0 m/s) and sensitive sural (38 m/s, normal reference value 56 m/s) nerves, indicating relative myelin integrity.

FIGURE 2. Clinical case 2: electromyogram with tracing of the peroneal motor and sensory sural nerve showing a pattern compatible with sensory-motor axonal polyneuropathy



Marked reduction in amplitudes of motor and sensory evoked potentials in the peroneus motor (0.71 mV, normal reference value 3.5 mV) and sural sensory (0.04 mV, normal reference value 1.5 mV) nerves. Conduction velocities remained within normal or slightly decreased limits in the peroneal motor (45.8 m/s, normal reference value 51.0 m/s) and sensitive sural (48 m/s, normal reference value 56 m/s) nerves, indicating relative myelin integrity.

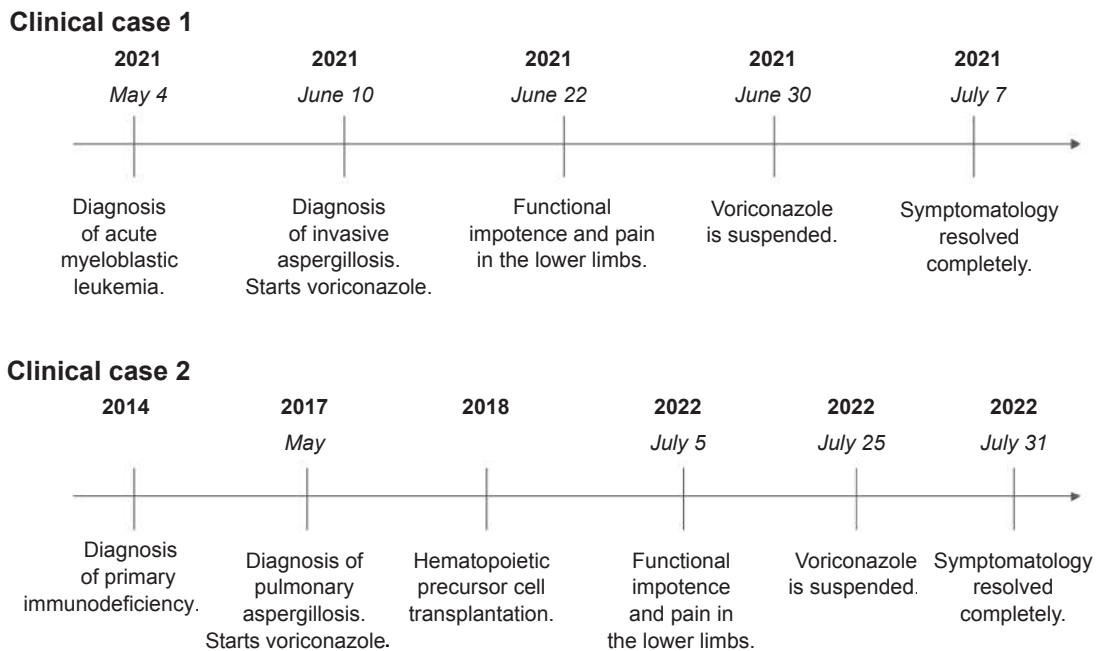
cell wall. The integrity of the cell wall is given by the sterols that form it (ergosterol, the main lipid component). The azoles inhibit cytochrome P450-dependent 14 alpha-sterol-demethylase, whose function is to bind ergosterol precursors. This leads to the formation of a membrane fungal plasma with structural and functional alterations.¹

The reported incidence of peripheral neuropathy in patients treated with azoles is very

varied in the literature. It should be emphasized that the studies performed are based on small cohorts. For example, Boussaud et al. report an incidence of 30% in transplant recipients receiving voriconazole⁵ and Baxter et al. report incidence rates of 9% and 17% in patients treated with voriconazole and itraconazole, respectively.⁶

Symptoms include paresthesias, neuropathic pain, severe weakness, and functional

FIGURE 3. Timeline of clinical cases 1 and 2



impotence that develop within 2 to 3 weeks of treatment initiation and resolve 1 month after discontinuation. The acute presentation reported in this article coincides with the cases published in the international literature.³⁻⁵

In such patients with hematologic malignancies or solid organ or hematopoietic stem cell transplantation, treatment with voriconazole is usually for prolonged periods (weeks to months). It is often associated with other chemotherapeutic or immunosuppressive medications in their background treatment that can also produce neurotoxicity.^{7,8} For example, in patients with hematologic malignancies, the exposure to vinca alkaloids is the most common risk factor for the development of peripheral neuropathies. Due to the dose-dependent nature of vinca toxicity, concomitant use of vinca alkaloids and azole antifungals increases the patient's risk of developing peripheral neuropathies.⁸ This interaction with triazoles is well documented and is attributed to a potent inhibition of CYP3A4-mediated metabolism of chemotherapeutic agents by azoles and inhibition of P-glycoprotein-mediated efflux of vinca alkaloids by itraconazole or posaconazole;⁹ therefore, avoidance of this combination is recommended.⁹⁻¹¹

Although the pathophysiology of azole-induced peripheral neuropathy is still not entirely clear, it has been theorized that the azole group plays

a vital role in the development of peripheral neuropathy; however, other drugs that include the azole group in their molecular structure were not shown to induce peripheral neuropathy.⁶

A possible predisposition may be the wide variety of genetic polymorphisms in the voriconazole metabolism system via CYP2C19.¹²

The risk of peripheral neuropathy associated with azole therapy appears to be higher in patients with elevated predisposition to neuropathies, e.g., diabetes mellitus.^{13,14}

Another parameter to highlight in the first clinical case is that serum voriconazole levels were found in subtherapeutic concentrations, which speaks of an idiosyncratic reaction to the drug, which also coincides with what has been reported in the literature analyzed.^{4-6,8}

To prevent potentially irreversible voriconazole-associated neuropathy, some experts suggest using a scale to detect early peripheral neuropathy during the first 6 months of treatment;⁸ and, if suspected, nerve conduction studies (NCS) should be performed. If normal, it is worth considering small nerve fiber studies, as small nerves tend to be affected earlier.^{4,7}

From this electromyographic point of view, the neuropathy detected is typically axonal and symmetrical, motor and sensory.^{3,6}

As reported, symptoms improve with drug discontinuation; this was also observed in our

patients. It is essential to rule out all probable etiologies, as many of them may be irreversible, so we consider voriconazole polyneuropathy to be a diagnosis of exclusion.

Given the rapid resolution of the clinical picture upon discontinuation of voriconazole, we believe it is crucial to keep in mind this peripheral neurotoxicity in children exposed to multiple drugs and highlight the idiosyncratic characteristic of this condition, since no toxic blood concentrations of voriconazole were found in the literature or our patients. ■

REFERENCES

1. Nocua-Báez LC, Uribe-Jerez P, Tarazona-Guaranga L, Robles R, Cortés JA. Azoles de antes y ahora: una revisión. *Rev Chilena Infectol.* 2020;37(3):219-30.
2. Herbrecht R, Denning D W, Patterson T F, Bennett J E, Greene R E, Oestmann J W, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347(6):408-15.
3. Aksoy F, Akdogan E, Aydin K, Yilmaz M, Altunayoglu V, Sozen EE, et al. Voriconazole-Induced Neuropathy. *Chemotherapy.* 2008;54(3):224-7.
4. Levine MT, Chandrasekar PH. Adverse effects of voriconazole: Over a decade of use. *Clin Transplant.* 2016;30(11):1377-86.
5. Boussaud V, Daudet N, Billaud EM, Lillo-Le Louet A, Amrein C, Maud Bergé M, et al. Neuromuscular Painful Disorders: A rare side effect of voriconazole in lung transplant patients under tacrolimus. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(2):229-32.
6. Baxter CG, Marshall A, Roberts M, Felton TW, Denning DW. Peripheral neuropathy in patients on long-term triazole antifungal therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2136-9.
7. Benitez LL, Carver PL. Adverse Effects Associated with Long-Term Administration of Azole Antifungal Agents. *Drugs.* 2019;79(8):833-53.
8. Azanza JR, Mensa J, Barberán J, Vázquez L, Pérez de Oteyza J, Kwon M, et al. Recommendations on the use of azole antifungals in hematology-oncology patients. *Rev Esp Quimioter.* 2023;36(3):236-58.
9. Moriyama B, Henning SA, Leung J, Fadale-Nwulia O, Jarosinski P, Penzak SR, et al. Adverse Interactions between Antifungal Azoles and Vincristine: Review and Analysis of Cases. *Mycoses.* 2012;55(4):290-7.
10. Sathiapalan RK, El-Solh H. Enhanced vincristine neurotoxicity from drug interactions: case report and review of literature. *Pediatr Hematol Oncol.* 2001;18(8):543-6.
11. Gubbins PO, Heldenbrand S. Clinically relevant drug interactions of current antifungal agents. *Mycoses.* 2010;53(2):95-113.
12. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(7):649-63.
13. Neundörfer B. Polyneuropathies – symptoms, causes and diagnostic procedure. *Ther Umsch.* 1993;50(11):761-5.
14. Tsiodras S, Zafiropoulou R, Kanta E, Demponeras C, Karandreas N, Manesis EK. Painful peripheral neuropathy associated with voriconazole use. *Arch Neurol.* 2005;62(1):144-6.



Histiocitosis de células de Langerhans multisistémica con compromiso gastrointestinal en un lactante

Kerly Fiestas¹ , Wilma Geraige¹ , Mariana Torres¹ , Paula Roitman¹ , Karina Arco¹ ,
Giuliana Vaquer¹

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad rara, caracterizada por un acúmulo de células dendríticas mieloides, asociada a un componente inflamatorio significativo y compromiso sistémico variado. El compromiso gastrointestinal es poco frecuente, precedido en más del 80 % de los casos de lesiones cutáneas.

Se reporta el caso de una niña de 5 meses de edad cuya expresión clínica fueron lesiones cutáneas y proctorragia. El abordaje transdisciplinario permitió llegar al diagnóstico para instaurar un tratamiento oportuno.

Palabras clave: *histiocitosis de células de Langerhans; enfermedades gastrointestinales; manifestaciones cutáneas.*

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10752>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10752.eng>

Cómo citar: Fiestas K, Geraige W, Torres M, Roitman P, Arco K, Vaquer G. Histiocitosis de células de Langerhans multisistémica con compromiso gastrointestinal en un lactante. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510752.

¹ Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Dr. Humberto Notti, Ciudad de Mendoza, Argentina.

Correspondencia para Kerly Fiestas: kerlymfiestas@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-5-2025

Aceptado: 18-6-2025



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

INTRODUCCIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una rara enfermedad clonal. Recientes estudios sugieren que se trata de un error en la diferenciación de células dendríticas mieloides precursoras, que surge por una activación anormal de la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos.^{1,2} Tiene una mayor incidencia a la edad de 1 y 4 años, con ligero predominio en varones;³ cuando hay compromiso gastrointestinal, es más frecuente en mujeres menores de 1 año.⁴ Su presentación clínica puede afectar un solo órgano (73 %) o ser multisistémica (23 %) con afectación más frecuente ósea (80 %), seguida de piel (33 %), pulmón, hígado, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos, sistema nervioso central e hipófisis.²

El compromiso gastrointestinal es poco frecuente (1-5 %) aunque su incidencia probablemente es subestimada por la inespecificidad de sus síntomas. Se ha reportado su aparición aislada y en el contexto de HCL multisistémica, precedida de lesiones cutáneas en más del 80 % de los casos. Sus manifestaciones son variables, desde diarrea, dolor abdominal, vómitos y proctorragia hasta presencia de pólipos, malabsorción grave y perforación intestinal.⁵ La histopatología muestra una disminución leve a moderada de las glándulas de la lámina propia de la mucosa, con células de Langerhans distribuidas en parches o con un patrón difuso,

que exhiben un núcleo contorneado, con surcos y un citoplasma granular pálido, con infiltración de eosinófilos, según la etapa de la enfermedad. La inmunohistoquímica con marcadores positivos para langerina (CD207) y CD1a definen su diagnóstico.

Su pronóstico es variable según el compromiso de uno o varios órganos. Son de alto riesgo los menores de 2 años con HCL multisistémica con una mortalidad del 55,5 % que aumenta al 78,5 % cuando hay afectación de órganos de riesgo (hígado, bazo y médula ósea).^{6,7}

Con el objetivo de alertar sobre esta entidad de baja frecuencia, se presenta el caso clínico de una lactante con HCL multisistémica con compromiso gastrointestinal, para considerar su diagnóstico ante síntomas gastrointestinales y lesiones cutáneas atípicas.

CASO CLÍNICO

Lactante de 5 meses de edad, de sexo femenino, sin antecedentes perinatales relevantes, ni antecedentes familiares de cáncer, que inició a los 2 meses de edad con proctorragia y lesiones cutáneas caracterizadas por pápulas eritemato-escamosas en cuero cabelludo, región retroauricular, tronco y pliegues (*Figura 1*). Se sospechó alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) por lo que inició dieta de exclusión con fórmula extensamente hidrolizada.

FIGURA 1. Lesiones cutáneas atípicas en la primera evaluación



Lesiones pápulo-eritemato-escamosas en región retroauricular, cuero cabelludo, tronco y pliegues.

A los 3 meses de vida, con anemia moderada, pruebas de alergia alimentaria negativas, persistencia de proctorragia y lesiones cutáneas atípicas, inició alimentación con fórmula a base de aminoácidos y recibió tratamiento tópico con corticoide y antibiótico, sin respuesta. En conjunto con Dermatología, se tomó muestra de lesiones cutáneas para biopsia. Dos semanas después, la biopsia de piel confirmó HCL con inmunorreactividad para CD1a, langerina, CD68 y S100.

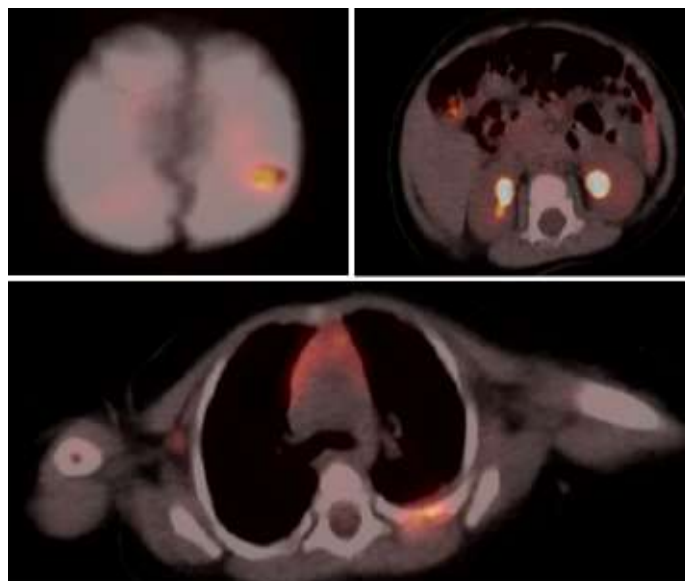
Fue internada para realizarle distintas intervenciones diagnósticas con sospecha de compromiso multisistémico. En los estudios de laboratorio, se encontró una anemia moderada. La PET-TAC (tomografía por emisión de positrones) corporal total informó afectación de calota, costal y ganglionar (*Figura 2*). Se realizó videoendoscopia digestiva alta, que evidenció estómago con algunas erosiones longitudinales eritematosas y duodeno con múltiples lesiones mamelonadas, eritematosas de aspecto infiltrativo. La rectosigmoidoscopia mostró mucosa con pérdida de patrón vascular y con lesiones mamelonadas, eritematosas, algunas en racimo, también de aspecto infiltrativo (*Figura 3*). El estudio histológico mostró células de Langerhans, acompañadas de infiltración de eosinófilos, con inmunorreactividad para CD1a, langerina, CD68, y S100 (*Figura 4*), compatible con HCL.

Se confirmó HCL multisistémica, con afectación gastrointestinal, ósea y de piel, por lo que inició tratamiento quimioterápico según protocolo internacional HISTSOC-LCH-III, con vinblastina, meprednisona y 6-mercaptopurina, sin efectos secundarios, con mejoría gradual de síntomas y resolución de anemia. Después de 3 meses de quimioterapia se realizó endoscopia alta y baja de control con inmunorreactividad negativa para CD1a y langerina; y PET-TAC con desaparición de actividad metabólica patológica a nivel óseo y ganglionar. Tras 12 meses de tratamiento quimioterápico, continúa con buena evolución, con seguimiento ambulatorio por equipo interdisciplinario.

DISCUSIÓN

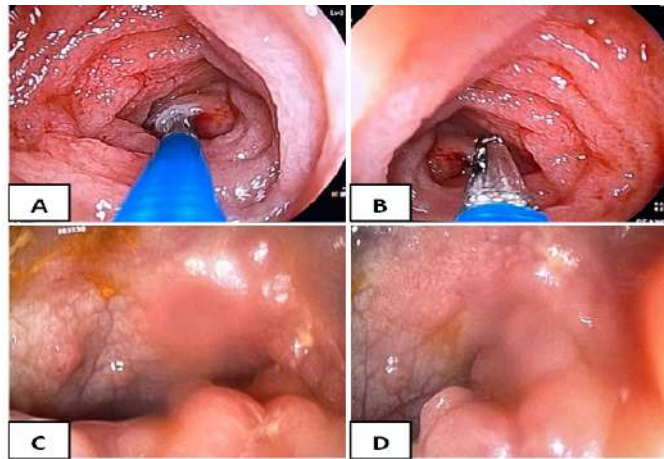
La HCL abarca un grupo de trastornos con distintas manifestaciones clínicas según el órgano afectado. La edad y el sexo del caso expuesto coinciden con lo más frecuente reportado en la literatura de HCL multisistémica con compromiso gastrointestinal.⁵ También se encontró compromiso óseo y de piel, como sistemas frecuentemente afectados en esta enfermedad. Nuestro caso constituye un claro ejemplo de la forma habitual de presentación de HCL multisistémica con compromiso gastrointestinal, donde probablemente la ausencia de malabsorción y de compromiso

FIGURA 2. Tomografía por emisión de positrones al diagnóstico



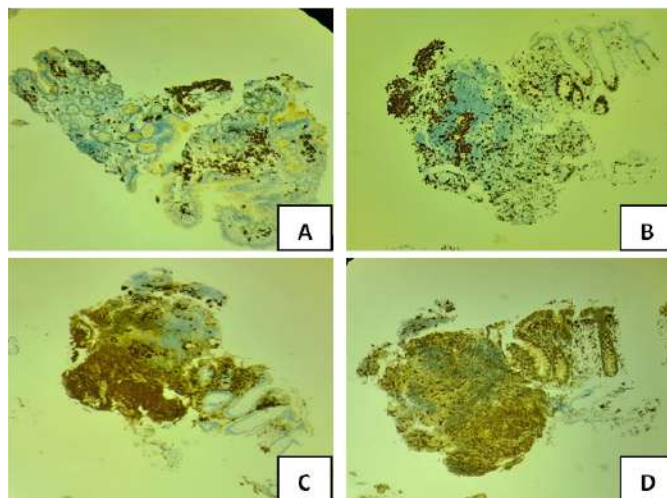
Actividad metabólica patológica ósea (calota y costal) y ganglionar infradiafragmática.

FIGURA 3. Videoendoscopia digestiva alta y baja al diagnóstico



(A y B) Dudeno con lesiones mamelonadas eritematosas. (C y D) Mucosa de colon con pérdida de patrón vascular y lesiones mamelonadas eritematosas, algunas en racimo.

FIGURA 4. Inmunohistoquímica en biopsia de duodeno y colon



Marcadores positivos: (A) CD1A, (B) langerina: CD207, (C) S100 y (D) CD6.

de órganos de riesgo podría estar en relación con la evolución favorable de esta paciente.⁶⁻⁸ Los hallazgos endoscópicos son variables y, aunque puede observarse una mucosa normal, generalmente se compromete el duodeno y colon de forma multifocal con erosiones superficiales, como en nuestro caso. Otros hallazgos son úlceras hemorrágicas, estrechez del duodeno distal, pólipos aislados en estómago y lesiones nodulares en colon.^{9,10} Existen muy pocos estudios con controles endoscópicos para confirmar la no recurrencia de la enfermedad.² Los hallazgos radiológicos

suelen ser inespecíficos, pero la PET-TAC es importante para el seguimiento, una vez iniciado el tratamiento de inducción, al ser capaz de detectar los focos metabólicamente activos de HCL.¹¹

Se han informado otros casos similares de HCL con compromiso gastrointestinal: uno con cuadro similar a enfermedad inflamatoria intestinal;⁴ otro asociado a panhipopituitarismo;¹² otro reporte con lesiones perianales, otitis supuradas recurrentes y compromiso pulmonar;¹³ uno desafiante de dolor abdominal en el que, tras una apendicectomía, se realizó endoscopia

que reveló compromiso colónico.² Otros casos parecidos al reportado, con proctorragia y lesiones cutáneas, fueron manejados inicialmente como APLV.¹

Ya que los hallazgos clínicos y radiológicos no son específicos, la biopsia nos permite confirmar el diagnóstico a través de la inmunorreactividad para CD1a y langerina, como en nuestra paciente. Las modalidades de tratamiento se determinan de forma individual dependiendo de la extensión y el órgano afectado, e incluyen la observación, cirugía, radioterapia o fármacos por vía tópica, oral o intravenosa.¹⁴ En los pacientes con afectación multisistémica con riesgo alto o bajo, se recomienda administrar 12 meses de tratamiento quimioterápico, con el que se ha reportado una tasa de reactivación baja del 30 %. La mayoría de las reactivaciones de la enfermedad se producen en hueso, piel u otras ubicaciones sin riesgo.¹⁵

Se concluye que el compromiso gastrointestinal en la HCL es poco frecuente. Por lo tanto, en lactantes que presentan síntomas gastrointestinales inespecíficos, como el caso reportado, que no resuelven tras tratamiento, la biopsia es fundamental para obtener un diagnóstico diferencial.

El abordaje interdisciplinario nos permitió llegar al diagnóstico, realizar las intervenciones necesarias e iniciar el tratamiento oportuno. ■

Agradecimientos

Al Dr. Emanuel Martínez, del Servicio de Anatomía Patológica; a las Dras. Gisela Drago y Elena Sarabia, del Servicio de Oncología; y a las Dras. Marina Meneses, Florencia Sánchez y María Jimena Fernández, del Servicio de Dermatología del Hospital Dr. Humberto Notti.

REFERENCIAS

- Andión Catalán M, Ruano Domínguez D, Azorín Cuadrillero D, de Rojas de Paablos T, Madero López L. Histiocitosis de células de Langerhans con afectación gastrointestinal. *An Pediatr*. 2015;83(4):279-80.
- Gotesman M, Getachew R, Morales S, Zangwill KM, Gershman G, Lee S, et al. A Case of Langerhans Cell Histiocytosis with Multifocal, Single-System GI Tract Involvement and Literature Review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(6):e491-3.
- Capodiferro S, Tempesta A, Limongelli L, Ingravallo G, Maiorano E, Sfasciotti GL, et al. Primary oro-facial manifestations of Langerhans cell histiocytosis in pediatric age: A bi-institutional retrospective study on 45 cases. *Children (Basel)*. 2020;7(9):104.
- Liu Y, Chen Z, Wang L, Li B. Intestinal Langerhans cell histiocytosis presenting with symptoms similar to inflammatory bowel disease: a case report. *Pathol Oncol Res*. 2024;30:1611705.
- Podjasek JO, Loftus CG, Smyrk TC, Wieland CN. Adult-onset systemic Langerhans cell histiocytosis mimicking inflammatory bowel disease: the value of skin biopsy and review of cases of Langerhans cell histiocytosis with cutaneous involvement seen at the Mayo Clinic. *Int J Dermatol*. 2014;53(3):305-11.
- McClain KL, Bigenwald C, Collin M, Haroche J, Marsh RA, Merad M, et al. Histiocytic disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):73.
- Bhinder J, Mori A, Kurtz L, Reddy M. Langerhans Cell Histiocytosis of the Gastrointestinal Tract - A Rare Entity. *Cureus*. 2018;10(2):e2227.
- Stadnikova AS, Abbas WF, Tamrazova OB, Pristanskova EA, Zakharova IN, Berezhnaya IV, et al. Letterer-Siwe disease presenting with gastrointestinal and cutaneous manifestations. *Dermatol Online J*. 2023;29(6):8.
- Wang H, Wang Y, Wang R, Li X. Case Report: Two Infant Cases of Langerhans Cell Histiocytosis Involving the Digestive Tract. *Front Pediatr*. 2021;9:545771.
- Yan F, Zhou Q, Gao Y, Chang H, Li X, Li Y, et al. Isolated Langerhans cell histiocytosis of the stomach: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(12):5962-8.
- Thara P, Muhammed J, Rashmi R, Anupama G, Vishnu A. Hepatobiliary and Gastrointestinal Involvement in Langerhans Cell Histiocytosis—Spectrum of Three Cases. *Indian J Radiol Imaging*. 2021;31(3):670-7.
- Milen M, Carlos R. LCH-IV International Collaborative Treatment Protocol for Langerhans Cell Histiocytosis. 2011. [Consulta: 3 de julio de 2018]. Disponible en: <https://histiocytesociety.wildapricot.org/LCH-IV>
- Breppe NA, Gaviot P, Rodríguez DO, Ripa P. Histiocitosis de células de Langerhans en un paciente con lesión perianal. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr*. 2024;122(3):e202310178.
- Gadner H, Minkov M, Grois N, Pötschger U, Thiem E, Aricò M, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013;121(25):5006-14.
- Instituto Nacional del Cáncer: Tratamiento de la Histiocitosis de células de Langerhans. [Consulta: 5 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/langerhans/pro/tratamiento-langerhans-pdq#_180



Multisystem Langerhans cell histiocytosis with gastrointestinal involvement in an infant: A case report

Kerly Fiestas¹ , Wilma Geraige¹ , Mariana Torres¹ , Paula Roitman¹ , Karina Arco¹ ,
Giuliana Vaquer¹

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis is a rare disease characterized by the accumulation of Langerhans cells, which are myeloid dendritic cells, associated with significant inflammation and varied systemic involvement. Gastrointestinal involvement is rare, preceded in more than 80% of cases by skin lesions.

We report the case of a 5-month-old girl whose clinical presentation was skin lesions and proctorrhagia. A transdisciplinary approach allowed us to reach a diagnosis and initiate timely treatment.

Keywords: *Langerhans cell histiocytosis; gastrointestinal diseases; skin manifestations.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10752.eng>

To cite: Fiestas K, Geraige W, Torres M, Roitman P, Arco K, Vaquer G. Multisystem Langerhans cell histiocytosis with gastrointestinal involvement in an infant: A case report. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510752.

¹ *Pediatric Gastroenterology Service, Hospital Dr. Humberto Notti, Mendoza, Argentina.*

Correspondence to Kerly Fiestas: kerlymfiestas@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-12-2025

Accepted: 6-18-2025



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

INTRODUCTION

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare clonal disease. Recent studies suggest that it is caused by a differentiation error in myeloid precursor dendritic cells, which arises from abnormal activation of the mitogen-activated protein kinase pathway.^{1,2} It has a higher incidence between the ages of 1 and 4 years, with a slight predominance in males;³ when gastrointestinal involvement is present, it is more common in females under 1 year of age.⁴ Its clinical presentation may affect a single organ (73%) or be multisystemic (23%), with the most frequent involvement being bone (80%), followed by skin (33%), lung, liver, spleen, bone marrow, lymph nodes, central nervous system, and pituitary gland.²

Gastrointestinal involvement is rare (1-5%), although its incidence is probably underestimated due to the nonspecific nature of its symptoms. It has been reported in isolation and the context of multisystemic LCH, preceded by skin lesions in more than 80% of cases. Its manifestations are variable, ranging from diarrhea, abdominal pain, vomiting, and proctorrhagia to the presence of polyps, severe malabsorption, and intestinal perforation.⁵ Histopathology shows a mild to moderate decrease in the glands of the mucosal *lamina propria*, with Langerhans cells distributed in patches or in a diffuse pattern, which exhibit a contoured nucleus with grooves

and a pale granular cytoplasm with eosinophil infiltration, depending on the stage of the disease. Immunohistochemistry with positive markers for langerin (CD207) and CD1a confirms the diagnosis.

The prognosis varies depending on the involvement of one or more organs. Children under 2 years of age with multisystem LCH are at high risk, with a mortality rate of 55.5%, which increases to 78.5% when high-risk organs (liver, spleen, and bone marrow) are affected.^{6,7}

To raise awareness of this rare condition, we present the clinical case of an infant with multisystem LCH involving the gastrointestinal tract, highlighting the importance of considering its diagnosis in the presence of gastrointestinal symptoms and atypical skin lesions.

CLINICAL CASE

A 5-month-old female infant with no relevant perinatal history or family history of cancer presented at 2 months of age with proctorrhagia and skin lesions characterized by erythematous-scaly papules on the scalp, retroauricular region, trunk, and folds (*Figure 1*). Cow's milk protein allergy (CMPA) was suspected, and an exclusion diet with extensively hydrolyzed formula was initiated.

At 3 months of age, with moderate anemia, negative food allergy tests, persistent proctorrhagia, and atypical skin lesions, the

FIGURE 1. Atypical skin lesions at the first evaluation



Papular-erythematous-scaly lesions in the retroauricular region, scalp, trunk, and folds.

patient began feeding with an amino acid-based formula and received topical treatment with corticosteroids and antibiotics, with no response. In conjunction with the Dermatology Department, a sample of skin lesions was taken for biopsy. Two weeks later, skin biopsy confirmed LCH with immunoreactivity for CD1a, langerin, CD68, and S100.

She was admitted for various diagnostic procedures due to suspected multisystem involvement. Laboratory tests revealed moderate anemia. A whole-body PET-CT (positron emission tomography) scan showed involvement of the skull, ribs, and lymph nodes (*Figure 2*). Upper gastrointestinal endoscopy revealed a stomach with some longitudinal erythematous erosions and a duodenum with multiple erythematous, infiltrative-appearing papillary lesions. Rectosigmoidoscopy revealed mucosa with loss of vascular pattern and papillary, erythematous lesions, some in clusters, as well as an infiltrative appearance (*Figure 3*). Histological examination showed Langerhans cells accompanied by eosinophil infiltration, with immunoreactivity for CD1a, langerin, CD68, and S100 (*Figure 4*), consistent with LCH.

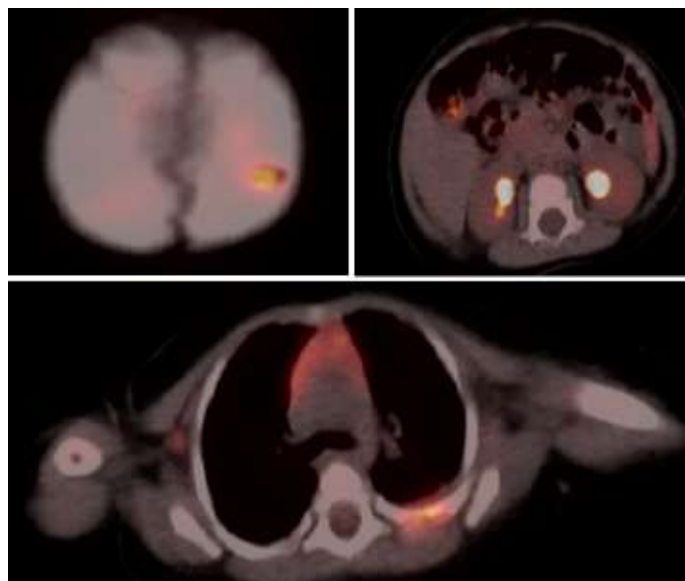
Multisystemic LCH was confirmed, with involvement in the gastrointestinal, bone, and skin systems. Therefore, chemotherapy was initiated according to the international HISTSOC-

LCH-III protocol, which consisted of vinblastine, meprednisone, and 6-mercaptopurine, without any side effects. This treatment led to gradual symptom improvement and the resolution of anemia. After 3 months of chemotherapy, upper and lower endoscopy was performed with negative immunoreactivity for CD1a and langerin, and PET-CT showed disappearance of pathological metabolic activity at the bone and lymph node levels. After 12 months of chemotherapy, the patient continues to progress well and is being monitored on an outpatient basis by an interdisciplinary team.

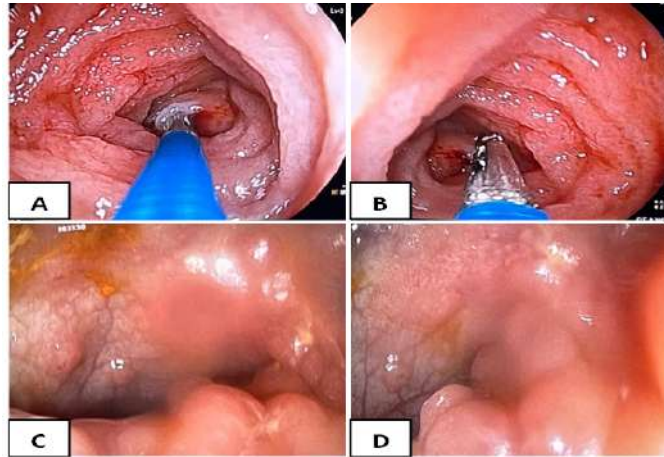
DISCUSSION

LCH encompasses a group of disorders with different clinical manifestations depending on the organ affected. The age and sex of the case presented are consistent with the most frequently reported cases of multisystem LCH with gastrointestinal involvement in the literature. Bone and skin involvement were also found, as these are commonly affected systems in this disease. Our case is a clear example of the typical presentation of multisystem LCH with gastrointestinal involvement, where the absence of malabsorption and involvement of at-risk organs could be related to the favorable outcome in this patient.⁶⁻⁸ Endoscopic findings vary, and although normal mucosa may be

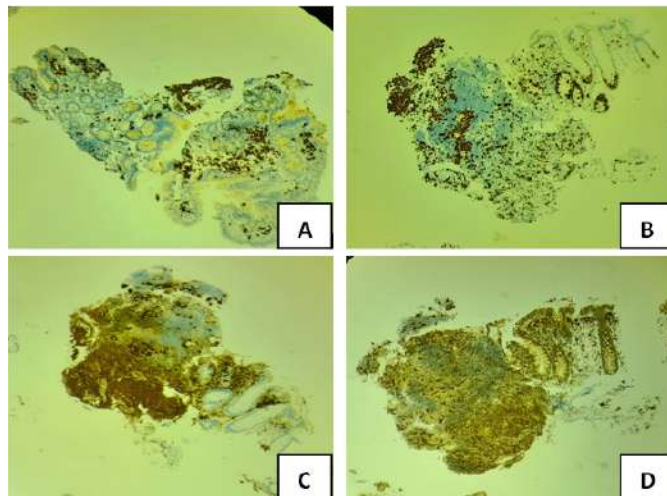
FIGURE 2. Positron emission tomography at diagnosis



Pathological bone (cranial vault and costal) and infradiaphragmatic lymph node metabolic activity.

FIGURE 3. Upper and lower digestive video endoscopy at diagnosis

(A - B) Duodenum with erythematous, infiltrative-appearing papillary lesions. (C - D) Colonic mucosa with loss of vascular pattern and erythematous mamelon-like lesions, some in clusters.

FIGURE 4. Immunohistochemistry in duodenal and colon biopsy

Positive markers: (A) CD1A, (B) Langerin: CD207, (C) S100, and (D) CD6.

observed, the duodenum and colon are usually multifocally involved with superficial erosions, as in our case. Other findings include hemorrhagic ulcers, narrowing of the distal duodenum, isolated polyps in the stomach, and nodular lesions in the colon.^{9,10} There are very few studies with endoscopic controls to confirm the non-recurrence of the disease.² Radiological findings are usually nonspecific, but PET-CT is necessary for follow-up once induction treatment has begun, as it is capable of detecting metabolically active foci of LCH.¹¹

Other similar cases of LCH with gastrointestinal

involvement have been reported: one with symptoms similar to inflammatory bowel disease;⁴ others associated with panhypopituitarism;¹² another report with perianal lesions, recurrent suppurative otitis, and pulmonary involvement;¹³ and a challenging case of abdominal pain in which, after appendectomy, endoscopy was performed, which revealed colonic involvement.² Other cases similar to the one reported, with proctorrhagia and skin lesions, were initially managed as APLV.¹

Since clinical and radiological findings are not specific, biopsy allows us to confirm the

diagnosis through immunoreactivity for CD1a and langerin, as in our patient. Treatment modalities are determined individually, depending on the extent and affected organ, and may include observation, surgery, radiotherapy, or topical, oral, or intravenous medications.¹⁴ In patients with multisystem involvement and high or low risk, 12 months of chemotherapy is recommended, with a reported low reactivation rate of 30%. Most disease reactivations occur in bone, skin, or other non-risk locations.¹⁵

It is concluded that gastrointestinal involvement in LCH is rare. Therefore, in infants with nonspecific gastrointestinal symptoms, such as the case reported, that do not resolve after treatment, biopsy is essential to obtain a differential diagnosis.

The interdisciplinary approach allowed us to reach a diagnosis, perform the necessary interventions, and initiate timely treatment. ■

Acknowledgments

Dr. Emanuel Martínez, Pathology Department; Dr. Gisela Drago and Dr. Elena Sarabia, Oncology Department; and Dr. Marina Meneses, Dr. Florencia Sánchez, and Dr. María Jimena Fernández, Dermatology Department, Dr. Humberto Notti Hospital.

REFERENCES

- Andión Catalán M, Ruano Domínguez D, Azorín Cuadrillero D, de Rojas de Pablos T, Madero López L. Histiocitosis de células de Langerhans con afectación gastrointestinal. *An Pediatr*. 2015;83(4):279-80.
- Gotesman M, Getachew R, Morales S, Zangwill KM, Gershman G, Lee S, et al. A Case of Langerhans Cell Histiocytosis with Multifocal, Single-System GI Tract Involvement and Literature Review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(6):e491-3.
- Capodiferro S, Tempesta A, Limongelli L, Ingravallo G, Maiorano E, Sfasciotti GL, et al. Primary oro-facial manifestations of Langerhans cell histiocytosis in pediatric age: A bi-institutional retrospective study on 45 cases. *Children (Basel)*. 2020;7(9):104.
- Liu Y, Chen Z, Wang L, Li B. Intestinal Langerhans cell histiocytosis presenting with symptoms similar to inflammatory bowel disease: a case report. *Pathol Oncol Res*. 2024;30:1611705.
- Podjasek JO, Loftus CG, Smyrk TC, Wieland CN. Adult-onset systemic Langerhans cell histiocytosis mimicking inflammatory bowel disease: the value of skin biopsy and review of cases of Langerhans cell histiocytosis with cutaneous involvement seen at the Mayo Clinic. *Int J Dermatol*. 2014;53(3):305-11.
- McClain KL, Bigenwald C, Collin M, Haroche J, Marsh RA, Merad M, et al. Histiocytic disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):73.
- Bhinder J, Mori A, Kurtz L, Reddy M. Langerhans Cell Histiocytosis of the Gastrointestinal Tract - A Rare Entity. *Cureus*. 2018;10(2):e2227.
- Stadnikova AS, Abbas WF, Tamrazova OB, Pristanskova EA, Zakharova IN, Berezhnaya IV, et al. Letterer-Siwe disease presenting with gastrointestinal and cutaneous manifestations. *Dermatol Online J*. 2023;29(6):8.
- Wang H, Wang Y, Wang R, Li X. Case Report: Two Infant Cases of Langerhans Cell Histiocytosis Involving the Digestive Tract. *Front Pediatr*. 2021;9:545771.
- Yan F, Zhou Q, Gao Y, Chang H, Li X, Li Y, et al. Isolated Langerhans cell histiocytosis of the stomach: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(12):5962-8.
- Thara P, Muhammed J, Rashmi R, Anupama G, Vishnu A. Hepatobiliary and Gastrointestinal Involvement in Langerhans Cell Histiocytosis—Spectrum of Three Cases. *Indian J Radiol Imaging*. 2021;31(3):670-7.
- Milen M, Carlos R. LCH-IV International Collaborative Treatment Protocol for Langerhans Cell Histiocytosis. 2011. [Accessed on: July 3, 2018]. Available from: <https://histiocytesociety.wildapricot.org/LCH-IV>
- Breppe NA, Gaviot P, Rodríguez DO, Ripa P. Histiocitosis de células de Langerhans en un paciente con lesión perianal. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr*. 2024;122(3):e202310178.
- Gadner H, Minkov M, Grois N, Pötschger U, Thiem E, Aricó M, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013;121(25):5006-14.
- Instituto Nacional del Cáncer: Tratamiento de la Histiocitosis de células de Langerhans. [Accessed on: July 5, 2024]. Available from: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/langerhans/pro/tratamiento-langerhans-pdq#_180

Experiencia con denosumab en el tratamiento de enfermedades óseas en pediatría en un hospital de tercer nivel

Ana Feller¹ , Mariana Aziz¹ , Silvia Gil¹ , Daniela Fortunati² , Marianela Viso² ,
María de los Ángeles Insúa Beverina³ , Natalia Bermejo⁴ , Ianina Soria⁵ , Adriana Rosé² ,
Marta Ciaccio¹ , Gisela Viterbo¹ 

RESUMEN

Denosumab demostró mejorar la morbilidad posquirúrgica de neoplasias óseas líticas con alta expresión de RANK-L en formas resecables y detener la progresión en irresecables; se reportaron efectos adversos intra- y postratamiento.

Se realizó un estudio prospectivo y descriptivo, que incluyó 6 pacientes con neoplasias óseas líticas tratados con denosumab, con edad mediana de inicio de 7,4 años y relación masculino/femenino de 5/1. Cinco presentaron respuesta favorable. Todos presentaron hipocalcemia e hipofosfatemia intratratamiento que requirieron ajuste de los suplementos de calcio y ergo/colecalciferol (6/6), adición de calcitriol (5/6) y sales de fósforo (3/6).

Se evidenciaron bandas metafisarias en 4/6, no se registraron fracturas y en la mayoría no se observó compromiso del crecimiento.

Cuatro pacientes presentaron hipercalcemia postratamiento, siendo factores de riesgo la menor edad de inicio, mayor número de dosis y bandas metafisarias.

Palabras clave: denosumab; hipercalcemia; neoplasias óseas; quistes óseos aneurismáticos; tumor de células gigantes.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10708>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10708.eng>

Cómo citar: Feller A, Aziz M, Gil S, Fortunati D, Viso M, Insúa Beverina M, et al. Experiencia con denosumab en el tratamiento de enfermedades óseas en pediatría en un hospital de tercer nivel. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510708.

¹ Servicio de Endocrinología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ² Servicio de Hematología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ³ Servicio de Endocrinología, Hospital Materno Infantil, Salta, Argentina; ⁴ Servicio de Endocrinología, CEPSE Eva Perón, Santiago del Estero, Argentina; ⁵ Servicio de Endocrinología, Hospital de la Madre y el Niño, La Rioja, Argentina.

Correspondencia para Ana Feller: endocrinologia.feller@gmail.com.

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 31-3-2025

Aceptado: 26-6-2025



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

INTRODUCCIÓN

El receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK por sus siglas en inglés) es una proteína de membrana expresada en la superficie de los osteoclastos que interviene en su diferenciación, supervivencia y funcionalidad. Es estimulado por el ligando de RANK (RANK-L por sus siglas en inglés) favoreciendo la resorción¹⁻³ y es inhibido por la osteoprotegerina (OPG por sus siglas en inglés).

Denosumab es un anticuerpo monoclonal de administración subcutánea que actúa uniéndose a RANK-L e inhibiendo la interacción con RANK, lo que reduce la resorción ósea. Fue indicado inicialmente para el tratamiento de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y se ha expandido a otras condiciones óseas.²

El quiste óseo aneurismático (QOA), el tumor de células gigantes (TCG) y la lesión central de células gigantes (LCCG) son neoplasias óseas líticas caracterizadas por abundantes células gigantes multinucleadas con alta expresión de RANK-L^{4,5} que favorecen la expansión tumoral y la destrucción local, pudiendo atravesar la cortical ósea y causar fracturas.^{6,7} El TCG puede a su vez presentar transformación maligna y desarrollar metástasis.^{2,8}

El tratamiento con denosumab en estos tumores tiene por objetivo aumentar su osificación. Múltiples estudios demostraron su gran eficacia para mejorar la morbilidad posquirúrgica en formas resecables y detener la progresión en formas irreseables,^{6,7,9,10} con buena tolerancia. Existen datos limitados de su uso en pacientes en crecimiento. Se reportaron efectos adversos durante el tratamiento (hipocalcemia, hipofosfatemia y depósitos de calcio y fósforo metafisarios visibles en radiografías como bandas hiperdensas) y luego de su suspensión (hipercalcemia de rebote). Además, existe especial preocupación acerca del compromiso del crecimiento lineal y el riesgo de fracturas en la zona de interfase entre el hueso sano y los depósitos metafisarios.^{2,7}

A fines de 2023 se publicó una recomendación de expertos de seis países⁷ sobre el tratamiento con denosumab en desórdenes relacionados al RANK-L en niños y adolescentes. Se definieron protocolos de seguimiento y se incorporó el uso de bifosfonatos (pamidronato/zoledronato) como antirresortivos de acción prolongada para la prevención de la hipercalcemia de rebote.

En 2022 se extendió el uso de denosumab en el Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr.

Juan P. Garrahan para menores de 18 años con QOA, TCG y LCCG. Dada la escasa información reportada hasta ese momento, iniciamos un estudio prospectivo con el objetivo de evaluar la frecuencia de efectos adversos, así como las estrategias terapéuticas empleadas para su manejo. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Revisor y de Ética en Investigación (CREI) con el registro 1700. Se realizó el seguimiento desde febrero de 2022 hasta diciembre de 2024.

La indicación, dosis y posología de denosumab fueron decididas por Oncología según las recomendaciones bibliográficas.⁷ Se realizaron controles de crecimiento periódicos, laboratorios de perfil fosfocálcico previo a iniciar el tratamiento y antes de cada dosis, y radiografías de miembros inferiores (a los 12 meses o antes si se producía hipercalcemia).

Todos iniciaron dieta rica en lácteos, suplementación con carbonato de calcio (500-1000 mg/día de calcio elemental según la edad) y profilaxis con ergo/colecalciferol 1000-1500 UI/día en suficiencia de 25-hidroxi-vitamina D [25(OH)D] o tratamiento con 3000 UI/día en deficiencia.

Se realizaron ajustes de acuerdo a los laboratorios de control previos a cada infusión y los controles de 25(OH)D trimestrales. En hipocalcemia leve, se aumentaron suplementos de carbonato de calcio por 48-72 horas posinfusión. En hipocalcemia moderada, el aumento se indicó de forma permanente. En hipocalcemia persistente y/o con aumento de hormona paratiroidea (PTH), se adicionó calcitriol. En hipofosfatemia persistente, se indicó tratamiento con sales de fósforo. En hipocalcemia o hipofosfatemia graves, se indicó corrección intravenosa según normas CIME.¹¹

Al suspender el tratamiento, se dieron pautas de alarma e indicación de control de laboratorio mensual.

Se analizaron las siguientes variables:

- Demográficas: edad de inicio de tratamiento y suspensión, sexo, tipo de tumor primario y localización.
- Tratamiento con denosumab: dosis (en mg/m² y absoluta) y número de dosis recibidas.
- Bioquímicas: calcemia, fosfatemia, 25(OH)D y PTH.
- Clínicas: peso y talla al inicio y fin del tratamiento, reporte de fracturas, presencia de síntomas de hipocalcemia, hipercalcemia o hipofosfatemia.
- Imágenes: presencia de bandas metafisarias

visibles como zonas hiperdensas en radiografías.

- Terapéuticas: tipo de fármaco y dosis.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Datos demográficos y del tratamiento con denosumab

Se incluyeron 6 pacientes tratados con denosumab (*Tabla 1*), con edad mediana de inicio de tratamiento de 7,4 años (rango 3,25-15) y relación sexo masculino/femenino 5/1.

El paciente 5 presentó comportamiento maligno con metástasis pulmonar (con necesidad de quimioterapia sistémica) y el 6 tenía diagnóstico previo de síndrome de Noonan.

Las imágenes de los tumores primarios se observan en la *Figura 1*.

Los pacientes realizaron ciclos semanales durante el primer mes y mensuales durante los meses subsiguientes, a 70 mg/m²/dosis (máxima de 120 mg), con mediana de 18 dosis (rango 7-22).

Respuesta clínica e imagenológica al tratamiento con denosumab

Todos los pacientes, excepto el 5 con TCG, presentaron respuesta favorable al tratamiento con denosumab (*Tabla 1*). Dicha respuesta (por clínica y/o imágenes) se evidenció durante los primeros ciclos de tratamiento (entre 3 y 5). En 2 pacientes se alcanzó la reseccabilidad del tumor y en 3 pacientes, el control local con mejoría sintomática (*Figura 2*).

Ninguno presentó hasta el momento recidiva o progresión, con una mediana de seguimiento desde el inicio del tratamiento de 32 meses (rango 15-39).

Efectos adversos intratratamiento con denosumab

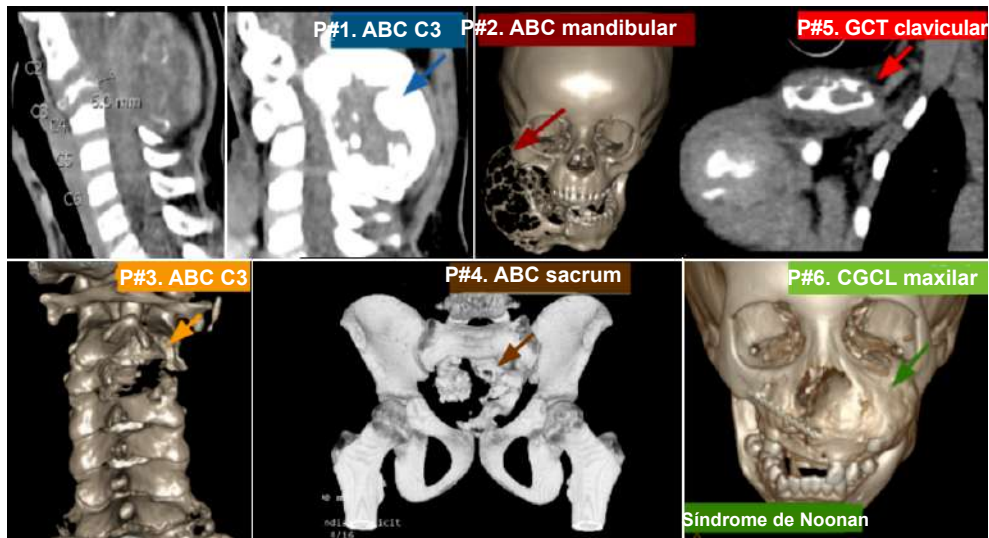
Todos los pacientes presentaron hipocalcemia e hipofosfatemia (valor mínimo de 7,5 mg/dl y 2,2 mg/dl respectivamente). La hipocalcemia se presentó luego de una mediana de 1,5 dosis (rango 1-6) y la hipofosfatemia luego de 1 dosis

TABLA 1. Variables demográficas y del tratamiento con denosumab

Paciente	Diagnóstico		Sexo	Edad de inicio de denosumab (años)	Edad de finalización de denosumab (años)	Tratamiento con denosumab		
	Tumor	Localización				Número de dosis (n)	Respuesta de imágenes	Respuesta clínica
P1	QOA	C3	M	5,83	7,58	22	Posciclo N.º 3 aumentó diámetro anteroposterior del canal espinal con estabilidad del tamaño tumoral y aumento de la densidad ósea periférica.	Posciclo N.º 3 retiro de halo chaleco.
P2	QOA	Mandibular	M	4,08	4,5	7	Posciclo N.º 4 leve incremento en la esclerosis/osificación excéntrica y de algunos tabiques de la lesión, sin cambios significativos en el volumen.	Posciclo N.º 2 mejoría del dolor y de la apertura bucal. Posciclo N.º 4 posibilidad de exéresis tumoral.
P3	QOA	C3	M	15	17,25	18	Posciclo N.º 5 reacción esclerótica ósea difusa y disminución del compromiso de partes blandas.	Posciclo N.º 5 retiro de halo chaleco.
P4	QOA	Sacro	M	9,08	10,75	18	ND	Mejoría del dolor.
P5	TCG	Clavicular	F	3,25	3,91	10	Posciclo N.º 3 progresión del tumor primario y de las lesiones metastásicas.	Aumento clínico del tamaño tumoral.
P6	LCCG	Maxilar	M	10,83	12,16	19	Posciclo N.º 6 leve reducción en el tamaño y marcado incremento de la densidad y leve incremento del espacio aéreo en ambas fosas nasales.	Posciclo N.º 2 reducción clínica del tamaño tumoral. Posciclo N.º 15 posibilidad de exéresis tumoral (aguarda resolución quirúrgica).

P: paciente; QOA: quiste óseo aneurismático; TCG: tumor de células gigantes; LCCG: lesión central de células gigantes; C3: tercera vértebra cervical; M: masculino; F: femenino; ND: no disponible.

FIGURA 1. Estudios de imágenes de los seis pacientes previo a iniciar denosumab



P: paciente; QOA: quiste óseo aneurismático; TCG: tumor de células gigantes; LCCG: lesión central de células gigantes; C3: tercera vértebra cervical. Las flechas señalan el tumor primario.

FIGURA 2. Tomografía axial computada del paciente 1 previo al tratamiento y a los 12 meses de denosumab



A la izquierda, se observa formación expansiva con epicentro en C3 que mide $56 \times 74,3 \times 54,8$ mm y compromete todo el cuerpo de la vértebra, disminuyendo el espacio del canal medular a 6 mm con desplazamiento de la médula hacia anterior. A la derecha, se observa marcado aumento en la densidad de los sectores periféricos de la lesión con incremento del diámetro anteroposterior del canal medular a 11,1 mm.

(rango 1-6). Fueron asintomáticos, exceptuando un paciente que presentó síntomas leves de hipocalcemia. La PTH durante la hipocalcemia se encontraba disponible en 3/6 pacientes con un rango 145-456 pg/ml (valor normal <95).

Estos efectos adversos requirieron el ajuste de los suplementos de carbonato de calcio y ergo/colecalciferol en todos los casos, la adición de calcitriol en 5/6 pacientes y sales de fósforo en 3/6. Las dosis medias de tratamiento fueron 79,6 mg/kg/día (41,9 DE) para calcio elemental, 3000 UI/día para ergo/colecalciferol, 56,7 ng/kg/día (22,7 DE) para calcitriol y 36 mg/kg/día

(7,6 DE) para sales de fósforo.

Efectos adversos postratamiento con denosumab

Cuatro pacientes presentaron hipercalcemia de rebote, de los cuales solo 1 había recibido bifosfonato preventivo siguiendo las normas publicadas a fines de 2023.⁷ Dos de seis pacientes nunca presentaron hipercalcemia y no habían recibido tratamiento preventivo.

Los pacientes que desarrollaron hipercalcemia iniciaron el tratamiento a una mediana de edad de 7,4 años (rango 3,25-10,83) y recibieron

una mediana de 18,2 dosis (rango 10-22). En todos los casos, los niveles de PTH durante la hipercalcemia fueron inferiores a 20 pg/ml.

Los 3 pacientes que desarrollaron hipercalcemia y no recibieron bifosfonatos preventivos presentaron hipercalcemia grave sintomática (mediana de 17 mg/dl, con rango estrecho de 16,4-17), detectada con una mediana de tiempo desde la suspensión del denosumab de 15 semanas (rango 6-16). Los síntomas más frecuentes fueron gastrointestinales, alteración de la función renal y astenia/adinamia. Todos fueron tratados con hiperhidratación, furosemida y bifosfonatos (entre 2 y 4 dosis) según respuesta.

En el paciente 6 se indicó tratamiento

preventivo con bifosfonatos (zoledronato 0,025 mg/kg/dosis) a las 4 y 8 semanas posteriores a la última administración de denosumab. Recibió la primera dosis correctamente, pero no la segunda debido a dificultades familiares en el acceso a la atención médica. A las 15 semanas del último denosumab, se detectó una hipercalcemia moderada asintomática (13,4 mg/dl), que respondió favorablemente a una nueva dosis de zoledronato, con normalización posterior de los valores de calcemia.

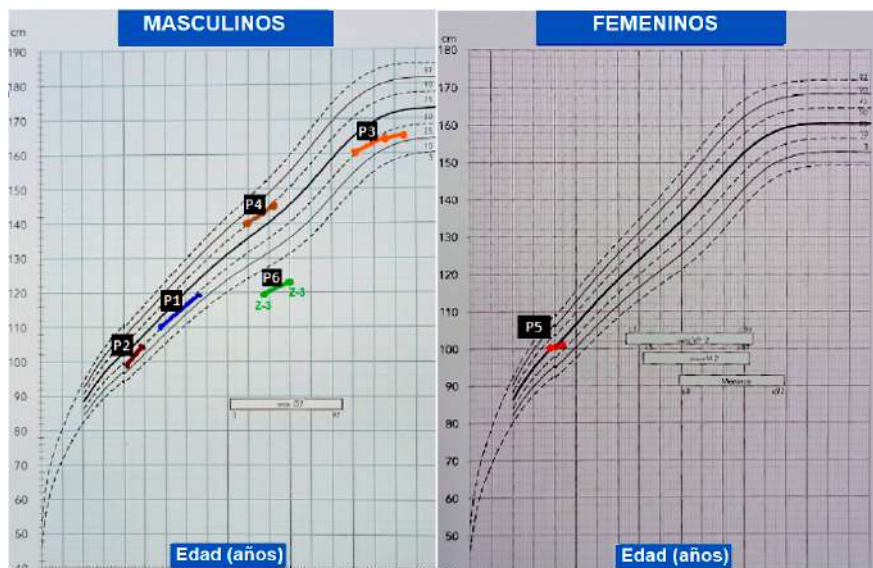
Las radiografías evidenciaron bandas metafisarias en 4/6 pacientes (Figura 3).

No se registraron fracturas intra- ni

FIGURA 3. Evidencia de bandas metafisarias en miembros inferiores en paciente 1



FIGURA 4. Evaluación del crecimiento lineal



postratamiento.

En la mayoría de los pacientes, no se observó compromiso del crecimiento durante el tratamiento con denosumab, excepto en el 5, que requirió quimioterapia debido al comportamiento metastásico (*Figura 4*). El paciente 6 presentó talla baja secundaria a síndrome de Noonan, manteniendo un valor de -3 DE tanto antes como después del tratamiento.

Los datos de evaluación del metabolismo fosfocálcico pre-, intra- y postratamiento se detallan en *Tabla 2*.

DISCUSIÓN

Como se reporta en la bibliografía, nuestra cohorte evidenció predominio masculino en QOA, pero no en TCG.^{12,13} Solo un paciente presentó un síndrome de predisposición (síndrome de Noonan, entidad que tiene asociación con LCCG).¹⁴

Las dosis y las posologías del denosumab fueron las recomendadas⁷ y los pacientes presentaron beneficios clínicos.

En el esqueleto pediátrico sano, existe un acoplamiento entre la formación y la resorción ósea, a favor de la primera, en un proceso denominado modelado.² Denosumab es un potente inhibidor de la resorción no solo a nivel intratumoral, sino también en el hueso sano, generando una profunda alteración en este

equilibrio. El aumento de los requerimientos de calcio y fósforo causados por la osificación del tumor y la imposibilidad de obtenerlos desde los depósitos en el esqueleto (por el efecto antirresortivo del fármaco) conducen a la necesidad de incorporar suplementos de estos minerales. A pesar de la suplementación recibida, todos nuestros pacientes presentaron hipocalcemia e hipofosfatemia, pero fueron en su mayoría asintomáticas, sin necesidad de correcciones intravenosas.

La adecuación del tratamiento para corregir la hipocalcemia, mediante el aumento del suplemento de calcio, ergo/colecalciferol y la adición de calcitriol, también permitió mejorar la hipofosfatemia. Esto podría atribuirse al descenso de los niveles de PTH, lo que reduce el efecto fosfatúrico de esta y favorece la normalización de la fosfatemia, requiriendo sales de fósforo solo en formas refractarias a estas medidas. No encontramos reportes en la bibliografía del uso de calcitriol para la prevención de hipocalcemia e hipofosfatemia, pero podría ser una estrategia prometedora en futuros pacientes.

Luego de la administración de denosumab, la etiología de la hipercalcemia es producida por la pérdida abrupta del efecto antirresortivo (dada su rápido efecto *on-off*) en pacientes con alto *turnover* óseo,⁷ que conduce a un aumento de la calcemia que excede la capacidad renal de

TABLA 2. Evaluación del metabolismo fosfocálcico pre-, intra- y postratamiento

Paciente (P)	PRETRATAMIENTO			INTRATRATAMIENTO								POSTRATAMIENTO			
	Déficit de 25(OH)D	Ergo/colecalciferol (UJ/día)	Calcio elemental (mg/día)	Déficit de 25(OH)D	25(OH)D mínima (ng/ml)	Hipocalcemia	Ciclos hasta primer hipocalcemia (n)	Calcemia mínima (mg/dl)	Hipofosfatemia	Ciclos hasta primer hipofosfatemia (n)	Fosfatemia mínima (mg/dl)	Hipercalcemia	Tiempo hasta primer hipercalcemia (semanas)	Bandas metafisarias	Fraduras
P1	SÍ	3000	1000	-	9,1	SÍ	3	8	SÍ	6	2,6	SÍ	15	SÍ	NO
P2	NO	1000	500	SÍ	17,3	SÍ	2	7,6	SÍ	1	3	NO	-	NO	NO
P3	SÍ	3000	500	-	10,1	SÍ	1	7,9	SÍ	1	2,4	NO	-	NO	NO
P4	NO	1500	1000	SÍ	ND	SÍ	1	7,5	SÍ	6	2,3	SÍ	16	SÍ	NO
P5	NO	1200	500	SÍ	16,5	SÍ	1	7,7	SÍ	1	2,2	SÍ	6	SÍ	NO
P6	NO	1000	1000	SÍ	16,2	SÍ	6	8,5	SÍ	1	2,5	SÍ	15	SÍ	NO

ND: no disponible.

excreción de calcio. Este fue el efecto adverso más grave en nuestra cohorte, con riesgo de vida. Los factores de riesgo parecen incluir menor edad al inicio del tratamiento, mayor número de dosis administradas y presencia de bandas metafisarias en radiografías que se correlacionan con el mayor depósito óseo. El tiempo de detección fue algo menor que los reportes previos y en pacientes sin zolodronato preventivo fue grave y sintomática, con necesidad de internación y uso de bifosfonatos.

Siguiendo las últimas recomendaciones, la administración preventiva de zoledronato fue indicada en el paciente 6. Dado el retraso en la administración de la segunda dosis, no se pudo evitar la hipercalcemia, pero esta se presentó con valores menores (13,6 vs. 17 mg/dl) y de manera asintomática. La hipercalcemia podría ser prevenible con un esquema adecuado de bifosfonatos en futuros pacientes.

La hipercalcemia de rebote y las bandas metafisarias no se presentaron en el paciente 2 (que solo recibió 7 dosis) ni en el 3 (con 15 años y fusión metafisaria al iniciar denosumab).

No observamos compromiso del crecimiento secundario a denosumab y no se registraron fracturas intra- ni postratamiento.

Aún se desconoce la duración óptima del tratamiento con denosumab. Existen reportes de tratamientos de tan solo 3 a 6 meses de duración que han sido eficaces para inducir una remisión sostenida.^{15,16} Un régimen de tratamiento menos intenso permitiría reducir el riesgo de hipercalcemia de rebote. Sin embargo, es necesario realizar más estudios, en particular estudios aleatorios multicéntricos.

Las limitaciones de nuestro trabajo fueron el escaso número de pacientes, las diferentes etiologías involucradas y la falta de seguimiento a largo plazo.

En nuestra experiencia, denosumab se asoció con efectos adversos intra- y postratamiento. Dados los buenos resultados oncológicos, creemos muy importante continuar desarrollando estrategias para minimizar los efectos adversos asociados a denosumab. ■

REFERENCIAS

- Jähn K, Bonewald LF. Bone Cell Biology: Osteoclasts, Osteoblasts, Osteocytes. In Glorieux FH, Pettifor JM, Jüppner H (edt). *Pediatric Bone*. 2nd ed. Waltham, MA: Academic Press, 2012:1-8.
- Boyce AM. Denosumab: An Emerging Therapy in Pediatric Bone Disorders. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(4):283-92.
- Choe M, Smith V, Okcu MF, Wulff J, Gruner S, Huisman T, et al. Treatment of central giant cell granuloma in children with Denosumab. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(3):e28778.
- Restrepo R, Zahrah D, Pelaez L, Temple HT, Murakami JW. Update on aneurysmal bone cyst: pathophysiology, histology, imaging and treatment. *Pediatr Radiol*. 2022;52(9):1601-14.
- Maximen J, Robin F, Tronchot A, Rossetti A, Ropars M, Guggenbuhl P. Denosumab in the management of Aneurysmal bone cyst. *Joint Bone Spine*. 2022;89(1):105260.
- Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, Stacchiotti S, Gelderblom H, Baldi GG, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone - Multicenter analysis outside clinical trial. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(9):1384-90.
- Vanderniet JA, Szymczuk V, Högl W, Beck-Nielsen SS, Uday S, Merchant N, et al. Management of RANKL-mediated disorders with Denosumab in children and adolescents: a global expert guidance document. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(5):1371-82.
- Borkowska AM, Szumera-Ciećkiewicz A, Szostakowski B, Pieńkowski A, Rutkowski PL. Denosumab in Giant Cell Tumor of Bone: Multidisciplinary Medical Management Based on Pathophysiological Mechanisms and Real-World Evidence. *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2290.
- Raux S, Bouhamama A, Gaspar N, Brugieres L, Entz-Werlé N, Mallet C, et al. Denosumab for treating aneurysmal bone cysts in children. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019;105(6):1181-5.
- Wang D, Tang X, Shi Q, Wang R, Ji T, Tang X, et al. Denosumab in pediatric bone disorders and the role of RANKL blockade: a narrative review. *Transl Pediatr*. 2023;12(3):470-86.
- Electrolitos (actualización 2022). *Boletín CIME*. 2022;VII(35). [Consulta: 17 de febrero de 2025]. Disponible en: [https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/cime/Electrolitos%20\(actualizacion%202022\).pdf](https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/cime/Electrolitos%20(actualizacion%202022).pdf)
- Carpenter TO. Disorders of Mineral Metabolism in Childhood. In Rosen CJ. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8th ed. Wiley-Blackwell, 2013: 651-8.
- Deventer N, Deventer N, Gosheger G, de Vaal M, Vogt B, Budny T. Current strategies for the treatment of solitary and aneurysmal bone cysts: A review of the literature. *J Bone Oncol*. 2021;30:100384.
- Mazo Amorós C, Encinas Bascones A, Camacho Leone R, De la Sen Corcuera Ó, Barone S, De Pedro Marina M. Central giant cell granuloma: Off-label treatment with Denosumab in a patient with Noonan syndrome. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2024;125(1):101640.
- Palmerini E, Ruggieri P, Angelini A, Boriani S, Campanacci D, Milano GM, et al. Denosumab in patients with aneurysmal bone cysts: A case series with preliminary results. *Tumori*. 2018;104(5):344-51.
- DENO Research Group, De la Calva C, Angulo M, Gonzalez Rojo P, Peiró A, Machado P, et al. Do Unresectable Giant Cell Tumors of Bone Treated With Denosumab Progress After Discontinuation of Treatment?. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2025;8(1):e70117.

Experience with denosumab in the treatment of bone diseases in pediatrics at a tertiary care hospital

Ana Feller¹ , Mariana Aziz¹ , Silvia Gil¹ , Daniela Fortunati² , Marianela Viso² ,
María de los Ángeles Insúa Beverina³ , Natalia Bermejo⁴ , Ianina Soria⁵ , Adriana Rosé² ,
Marta Ciaccio¹ , Gisela Viterbo¹ 

ABSTRACT

Denosumab has been shown to improve post-surgical morbidity in resectable lytic bone neoplasms with high RANK-L expression and to halt disease progression in unresectable cases. Intra- and post-treatment adverse effects have been reported.

We conducted a prospective, descriptive study including six patients with lytic bone neoplasms treated with denosumab. The median age at onset treatment was 7.4 years, and the male-to-female ratio was 5:1. Five patients showed a favorable response. All patients developed hypocalcemia and hypophosphatemia during treatment, requiring adjustments in calcium and ergocalciferol/cholecalciferol supplementation (6/6), the addition of calcitriol (5/6), and phosphate salts (3/6).

Metaphyseal bands were observed in 4 out of 6 patients. No fractures were reported, and most patients did not show evidence of impaired growth.

Four patients experienced post-treatment hypercalcemia. Risk factors included younger age, a higher number of doses, and the presence of metaphyseal bands.

Keywords: denosumab; hypercalcemia; bone neoplasms; aneurysmal bone cysts; giant cell tumor.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10708.eng>

To cite: Feller A, Aziz M, Gil S, Fortunati D, Viso M, Insúa Beverina M, et al. Experience with denosumab in the treatment of bone diseases in pediatrics at a tertiary care hospital. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510708.

¹ Endocrinology Service, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina;

² Hematology-Oncology Service, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina;

³ Endocrinology Service, Hospital Materno Infantil, Salta, Argentina; ⁴ Endocrinology Service, CEPSI Eva Perón, Santiago del Estero, Argentina; ⁵ Endocrinology Service, Hospital de la Madre y el Niño, La Rioja, Argentina.

Correspondence to Ana Feller: endocrinologia.feller@gmail.com.

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-31-2025

Accepted: 6-24-2025



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

INTRODUCTION

The receptor activator of nuclear factor kappa B (RANK) is a membrane protein expressed on the surface of osteoclasts, playing a crucial role in their differentiation, survival, and function. It is stimulated by RANK ligand (RANK-L), which promotes resorption,¹⁻³ and is inhibited by osteoprotegerin (OPG).

Denosumab is a subcutaneously administered monoclonal antibody that binds to RANK-L and inhibits its interaction with RANK, leading to reduction of bone resorption. It was initially indicated for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women and has been expanded to other bone conditions.²

Aneurysmal bone cyst (ABC), giant cell tumor (GCT), and central giant cell lesion (CGCL) are lytic bone neoplasms characterized by abundant multinucleated giant cells with high expression of RANK-L^{4,5} which promotes tumor expansion and local destruction.

These lesions can potentially penetrate the bone cortex and cause fractures.^{6,7} GCT may also undergo malignant transformation and develop metastases.^{2,8}

Treatment with denosumab in these tumors aims to increase ossification. Multiple studies have demonstrated its high efficacy in improving postoperative morbidity in resectable forms and halting progression in unresectable forms,^{6,7,9,10} with good tolerance. There is limited data on its use in growing patients. Adverse effects were reported during treatment (hypocalcemia, hypophosphatemia, and metaphyseal calcium and phosphorus deposits visible on radiographs as hyperdense bands) and after its discontinuation (rebound hypercalcemia). In addition, there is particular concern about the compromise of linear growth and the risk of fractures in the interface zone between healthy bone and metaphyseal deposits.^{2,7}

At the end of 2023, a recommendation on denosumab treatment for RANK-related disorders in children and adolescents was published by experts from six countries. Follow-up protocols were defined, and the use of bisphosphonates (pamidronate/zoledronate) was incorporated as long-acting antiresorptive agents for the prevention of rebound hypercalcemia.

In 2022, the use of denosumab was extended at the Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan for children under 18 years of age with ABC, CGT and CGCL.

Given the limited information available at

the time, we initiated a prospective study to evaluate the frequency of adverse effects and the therapeutic strategies employed to manage them. The research protocol was approved by the Institutional Review Board of Garrahan Hospital under registration number 1700. Follow-up was conducted from February 2022 to December 2024.

Oncology determined the indication, dose, and frequency of denosumab by bibliographic recommendations. Periodic growth checks, phosphocalcic profile laboratory tests were performed before starting treatment and before each dose, and lower limb X-rays were taken (at 12 months or earlier if hypercalcemia occurred).

All patients started a diet rich in dairy products, calcium carbonate supplementation (500-1000 mg/day of elemental calcium depending on age), and prophylaxis with ergo/cholecalciferol 1,000-1,500 IU/day in cases of 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) sufficiency, or treatment with 3,000 IU/day in cases of deficiency.

Adjustments were made according to the control laboratories' before each infusion and at quarterly 25(OH)D checks. In mild hypocalcemia, calcium carbonate supplements were increased by 48 to 72 hours post-infusion. In moderate hypocalcemia, the increase was indicated to be permanent. In persistent hypocalcemia and/or with increased parathyroid hormone (PTH), calcitriol was added. In persistent hypophosphatemia, treatment with phosphorus salts was indicated. In severe hypocalcemia or hypophosphatemia, intravenous correction was suggested according to CIME guidelines.¹¹

When treatment was discontinued, patients were informed about red flags and advised to have monthly laboratory monitoring.

The following variables were analyzed:

- Demographic: age at denosumab initiation and discontinuation, sex, type of primary tumor, and location.
- Treatment with denosumab: dose (in mg/m² and absolute) and number of doses received.
- Biochemical: serum calcium, serum phosphate, 25(OH)D, and PTH.
- Clinical: weight and height at the start and end of treatment, report of fractures, presence of symptoms of hypocalcemia, hypercalcemia, or hypophosphatemia.
- Imaging: presence of metaphyseal bands visible as hyperdense areas in radiographs.
- Therapeutic: type of drug and dose.

CASE DESCRIPTIONS

Demographic and treatment data with denosumab

Six patients treated with denosumab were included (*Table 1*), with a median age at treatment initiation of 7.4 years (range, 3.25-15 years) and a male-to-female ratio of 5:1.

Patient #5 presented malignant behavior with lung metastasis (requiring systemic chemotherapy), and patient #6 had a previous diagnosis of Noonan syndrome.

Images of the primary tumors are shown in *Figure 1*.

Patients underwent weekly cycles during the first month and monthly cycles during the subsequent months, at a dose of 70 mg/m² per dose (maximum 120 mg), with a median of 18 doses (range, 7-22).

Clinical and imaging response to treatment with denosumab

All patients, except #5 with GCT, had a favorable response to treatment with denosumab (*Table 1*). This response (clinical and/or imaging) was evident during the first treatment cycles (between 3 and 5). In 2 patients, tumor resectability was achieved, and in 3 patients, local control with symptomatic improvement was achieved (*Figure 2*).

None have presented with recurrence or progression to date, with a median follow-up from the start of treatment of 32 months (range, 15-39 months).

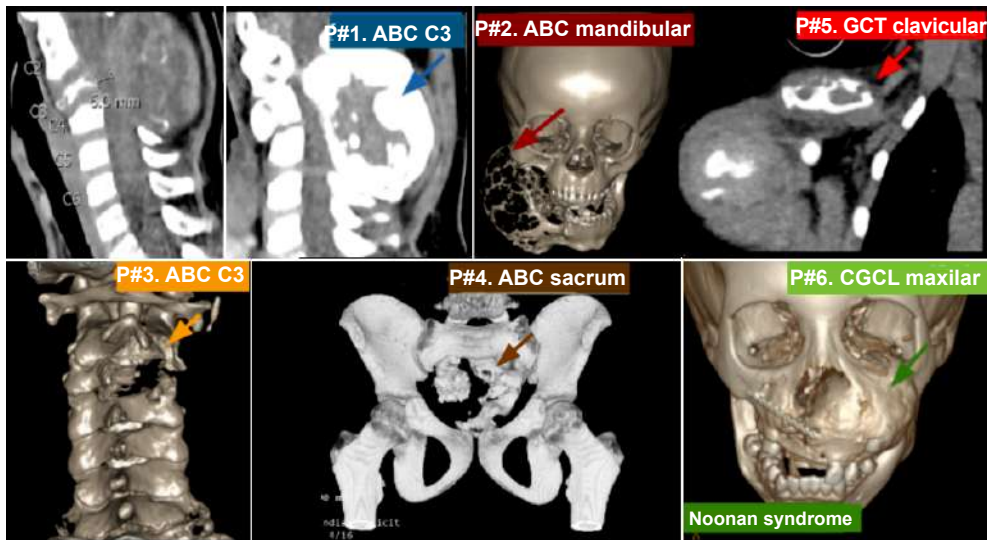
Intratreatment adverse effects with denosumab

All patients presented hypocalcemia and hypophosphatemia (minimum values of 7.5 mg/

TABLE 1. Demographic and treatment variables with denosumab

Patient	Diagnosis		Sex	Age at denosumab initiation (years)	Age at denosumab discontinuation (years)	Denosumab treatment		
	Tumor	Location				Number of doses (n)	Imaging response	Clinical response
#1	ABC	C3	M	5.83	7.58	22	Post-cycle No. 3: Increased the anteroposterior diameter of the spinal canal with stable tumor size and increased peripheral bone density.	Post-cycle No. 3: Removal of the halo vest.
#2	ABC	Mandibular	M	4.08	4.5	7	Post-cycle No. 4: Slight increase in sclerosis/eccentric ossification and some septa of the lesion, with no significant changes in volume.	Post-cycle No. 2: Improvement in pain and mouth opening. Postcycle no. 4: Possibility of tumor excision.
#3	ABC	C3	M	15	17.25	18	Post-cycle No. 5: Diffuse sclerotic reaction and decreased soft tissue involvement.	Post-cycle No. 5: Removal of the halo vest
#4	ABC	Sacrum	M	9.08	10.75	18	NA	Pain relief.
#5	GCT	Clavicular	F	3.25	3.91	10	Post-cycle No. 3: Progression of primary tumor and metastatic lesions.	Clinical increase in tumor size.
#6	CGCL	Maxilar	M	10.83	12.16	19	Post-cycle n.° 6: Slight size reduction and marked increase in density, and slight increase in air space in both nostrils.	Post-cycle n.° 2: Clinical reduction in size. Post-cycle n.° 15: Possibility of tumor excision (awaiting surgical resolution).

ABC: aneurysmal bone cyst; GCT: giant cell tumor; CGCL: central giant cell lesion; C3: third cervical vertebra; M: male; F: female; NA: not available.

FIGURE 1. Imaging studies of the six patients before starting denosumab

P: patient; ABC: aneurysmal bone cyst; GCT: giant cell tumor; CGCL: central giant cell lesion; C3: third cervical vertebra. The arrows indicate the primary tumor.

FIGURE 2. Computed tomography of patient #1 before treatment and 12 months after denosumab

On the left, an expansive formation is observed, with its epicenter at C3, measuring $56 \times 74.3 \times 54.8$ mm and compromising the entire vertebral body, thereby reducing the spinal canal space to 6 mm and causing anterior displacement of the spinal cord. On the right, there is a marked increase in the density of the peripheral sectors of the lesion, with an increase in the anteroposterior diameter of the spinal canal to 11.1 mm.

dl and 2.2 mg/dl, respectively). Hypocalcemia occurred after a median of 1.5 doses (range, 1-6), and hypophosphatemia occurred after a single dose (range, 1-6). They were asymptomatic, except for one patient who presented mild symptoms of hypocalcemia. PTH levels during hypocalcemia were available in 3 of 6 patients, with a range of 145-456 pg/mL (normal value <95).

These adverse effects required adjustments to calcium carbonate and ergo/colecalciferol supplements in all cases, the addition of calcitriol in 5 of 6 patients, and phosphorus salts in 3 of

6. The mean treatment doses were 79.6 mg/kg/day (41.9 SD) for elemental calcium, 3,000 IU/day for ergo/cholecalciferol, 56.7 ng/kg/day (22.7 SD) for calcitriol, and 36 mg/kg/day (7.6 SD) for phosphorus salts.

Post-treatment adverse effects with denosumab

Four patients developed rebound hypercalcemia, of whom only one had received preventive bisphosphonate therapy according to guidelines published in late 2023.⁷ Two of six patients never developed hypercalcemia and had

not received prophylactic treatment.

Patients who developed hypercalcemia started treatment at a median age of 7.4 years (range 3.25-10.83) and received a median of 18.2 doses (range 10-22). In all cases, PTH levels during hypercalcemia were less than 20 pg/mL.

The three patients who developed hypercalcemia and did not receive preventive bisphosphonates presented severe symptomatic hypercalcemia (median 17 mg/dl, with a narrow range of 16.4-17), detected with a median time from denosumab discontinuation of 15 weeks (range 6-16). The most common symptoms were gastrointestinal, renal function impairment, and asthenia/adynamia. All patients were treated with

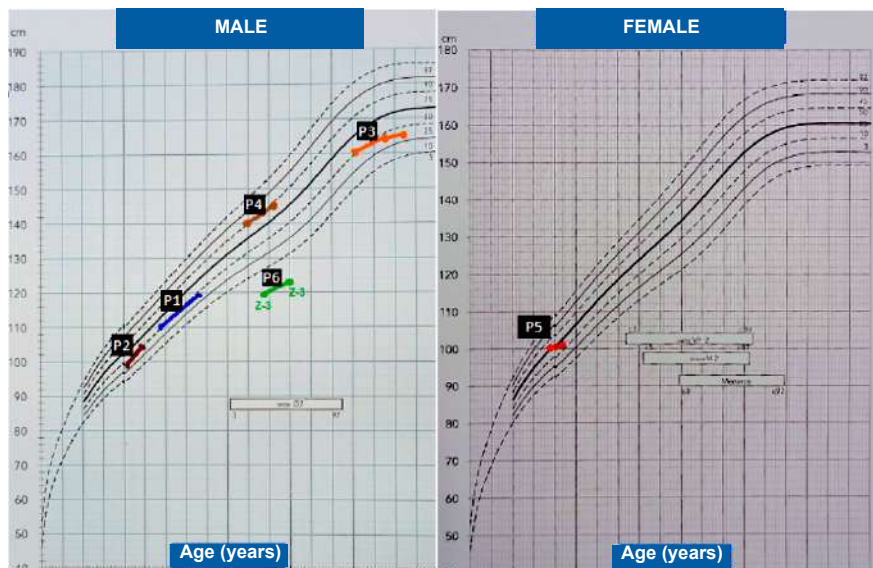
hyperhydration, furosemide, and bisphosphonates (administered between 2 and 4 doses) according to their response. In patient #6, preventive treatment with bisphosphonates (zoledronate 0.025 mg/kg/dose) was indicated 4 and 8 weeks after the last dose of denosumab. He received the first dose correctly, but not the second, due to family difficulties in accessing medical care. Fifteen weeks after the last denosumab dose, moderate asymptomatic hypercalcemia (13.4 mg/dL) was detected, which responded favorably to a new dose of zoledronate, resulting in subsequent normalization of calcium levels.

Radiographs showed metaphyseal bands in 4 of 6 patients (*Figure 3*).

FIGURE 3. Evidence of metaphyseal bands in the lower limbs in patient #1



FIGURE 4. Evaluation of the linear growth



No fractures were recorded during or post-treatment.

In most patients, no growth impairment was observed during treatment with denosumab, except in patient #5, who required chemotherapy due to metastatic behavior (*Figure 4*). Patient #6 had short stature secondary to Noonan syndrome, maintaining a value of -3 SD both before and after treatment.

Pre-, intra-, and post-treatment assessment data on phosphocalcic metabolism are detailed in *Table 2*.

DISCUSSION

As reported in the literature, our cohort showed a male predominance in ABC, but not in CGT.^{12,13} Only one patient presented a predisposing syndrome (Noonan syndrome, an entity associated with CGCL).¹⁴

The doses and dosages of denosumab were those recommended,⁷ and the patients showed clinical benefits.

In healthy pediatric skeletons, there is a coupling between bone formation and resorption, favoring the former, a process known as modeling.² Denosumab is a potent inhibitor of resorption, not only at the intratumoral level, but also in healthy bone, resulting in a profound alteration of this balance. The increased calcium and phosphorus requirements caused by tumor ossification and the inability to obtain them from skeletal deposits (due to the antiresorptive effect

of the drug) lead to the need for supplementation of these minerals. Despite supplementation, all our patients presented hypocalcemia and hypophosphatemia, but these were mainly asymptomatic, with no need for intravenous corrections.

The adjustment of treatment to correct hypocalcemia, by increasing calcium supplementation, ergo/cholecalciferol, and the addition of calcitriol, also improved hypophosphatemia. This can be attributed to the decrease in PTH levels, which reduces its phosphaturic effect and promotes the normalization of phosphatemia, requiring phosphorus salts only in forms that are refractory to these measures. We found no reports in the literature on the use of calcitriol for preventing hypocalcemia and hypophosphatemia; however, it could be a promising strategy for future patients.

After denosumab administration, the etiology of hypercalcemia is caused by the abrupt loss of the antiresorptive effect (given its rapid on-off effect) in patients with high bone turnover,⁷ which leads to an increase in calcemia that exceeds the renal capacity of calcium excretion. This was the most serious adverse effect in our cohort, with a risk to life. Risk factors appear to include younger age at the start of treatment, a higher number of doses administered, and the presence of metaphyseal bands on X-rays, which correlate with greater bone deposition. The time to detection was somewhat shorter than in previous reports, and

TABLE 2. Evaluation of phosphocalcic metabolism before, during, and after treatment

Patient	Pre-treatment			Intra-treatment								Post-treatment			
	25(OH)D deficiency	Ergo/cholecalciferol (U/day)	Elemental calcium (mg/day)	25(OH)D deficiency	25(OH)D minimum (ng/ml)	Hypocalcemia	Cycles until first hypocalcemia (n)	Minimum calcemia	Hypophosphatemia	Cycles until first hypophosphatemia (n)	Minimum phosphatemia (mg/dl)	Hypercalcemia	Time to first hypercalcemia (weeks)	Metaphyseal bands	Fractures
#1	Yes	3000	1000	-	9.1	Yes	3	8	Yes	6	2.6	Yes	15	Yes	No
#2	No	1000	500	Yes	17.3	Yes	2	7.6	Yes	1	3	No	-	No	No
#3	Yes	3,000	500	-	10.1	Yes	1	7.9	Yes	1	2.4	No	-	No	No
#4	No	1500	1000	Yes	NA	Yes	1	7.5	Yes	6	2.3	Yes	16	Yes	No
#5	No	1200	500	Yes	16.5	Yes	1	7.7	Yes	1	2.2	Yes	6	Yes	No
#6	No	1000	1000	Yes	16.5	Yes	6	8.5	Yes	1	2.5	Yes	15	Yes	No

NA: not available.

in patients without preventive zoledronate, it was severe and symptomatic, requiring hospitalization and the use of bisphosphonates.

Following the latest recommendations, preventive administration of zoledronate was indicated in patient #6. Given the delay in the administration of the second dose, hypercalcemia could not be avoided, but it occurred with lower values (13.6 vs. 17 mg/dl) and was asymptomatic. Hypercalcemia could be prevented with an appropriate bisphosphonate regimen in future patients.

Rebound hypercalcemia and metaphyseal bands did not occur in patient #2 (who received only seven doses) or in patient #3 (aged 15 years with metaphyseal fusion at the start of denosumab).

We did not observe secondary growth impairment secondary to denosumab, and no intra- or post-treatment fractures were reported.

The optimal duration of treatment with denosumab is still unknown. There are reports of treatments lasting only 3 to 6 months that have been effective in inducing sustained remission.^{15,16} A less intensive treatment regimen would reduce the risk of rebound hypercalcemia. However, further studies are needed, particularly randomized multicenter studies.

The limitations of our study were the small number of patients, the different etiologies involved, and the lack of long-term follow-up.

In our experience, denosumab was associated with intra- and post-treatment adverse effects. Given the favorable oncological results, we believe it is crucial to continue developing strategies to minimize the adverse effects associated with denosumab. ■

REFERENCES

- Jahn K, Bonewald LF. Bone Cell Biology: Osteoclasts, Osteoblasts, Osteocytes. In Glorieux FH, Pettifor JM, Jüppner H (edt). *Pediatric Bone*. 2nd ed. Waltham, MA: Academic Press, 2012:1-8.
- Boyce AM. Denosumab: An Emerging Therapy in Pediatric Bone Disorders. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(4):283-92.
- Choe M, Smith V, Okcu MF, Wulff J, Gruner S, Huisman T, et al. Treatment of central giant cell granuloma in children with Denosumab. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(3):e28778.
- Restrepo R, Zahrah D, Pelaez L, Temple HT, Murakami JW. Update on aneurysmal bone cyst: pathophysiology, histology, imaging and treatment. *Pediatr Radiol*. 2022;52(9):1601-14.
- Maximen J, Robin F, Tronchet A, Rossetti A, Ropars M, Guggenbuhl P. Denosumab in the management of Aneurysmal bone cyst. *Joint Bone Spine*. 2022;89(1):105260.
- Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, Stacchiotti S, Gelderblom H, Baldi GG, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone - Multicenter analysis outside clinical trial. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(9):1384-90.
- Vanderniet JA, Szymczuk V, Högler W, Beck-Nielsen SS, Uday S, Merchant N, et al. Management of RANKL-mediated disorders with Denosumab in children and adolescents: a global expert guidance document. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(5):1371-82.
- Borkowska AM, Szumera-Ciećkiewicz A, Szostakowski B, Pierkowski A, Rutkowski PL. Denosumab in Giant Cell Tumor of Bone: Multidisciplinary Medical Management Based on Pathophysiological Mechanisms and Real-World Evidence. *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2290.
- Raux S, Bouhamama A, Gaspar N, Brugieres L, Entz-Werlié N, Mallet C, et al. Denosumab for treating aneurysmal bone cysts in children. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019;105(6):1181-5.
- Wang D, Tang X, Shi Q, Wang R, Ji T, Tang X, et al. Denosumab in pediatric bone disorders and the role of RANKL blockade: a narrative review. *Transl Pediatr*. 2023;12(3):470-86.
- Electrolitos (actualización 2022). *Boletín CIME*. 2022;VII(35). [Accessed on: February 17, 2025]. Available at: [https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/cime/Electrolitos%20\(actualizacion%202022\).pdf](https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/cime/Electrolitos%20(actualizacion%202022).pdf)
- Carpenter TO. Disorders of Mineral Metabolism in Childhood. In Rosen CJ. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8th ed. Wiley-Blackwell, 2013: 651-8.
- Deventer N, Deventer N, Gosheger G, de Vaal M, Vogt B, Budny T. Current strategies for the treatment of solitary and aneurysmal bone cysts: A review of the literature. *J Bone Oncol*. 2021;30:100384.
- Mazo Amorós C, Encinas Bascones A, Camacho Leone R, De la Sen Corcuera Ó, Barone S, De Pedro Marina M. Central giant cell granuloma: Off-label treatment with Denosumab in a patient with Noonan syndrome. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2024;125(1):101640.
- Palmerini E, Ruggieri P, Angelini A, Boriani S, Campanacci D, Milano GM, et al. Denosumab in patients with aneurysmal bone cysts: A case series with preliminary results. *Tumori*. 2018;104(5):344-51.
- DENO Research Group, De la Calva C, Angulo M, Gonzalez Rojo P, Peiró A, Machado P, et al. Do Unresectable Giant Cell Tumors of Bone Treated With Denosumab Progress After Discontinuation of Treatment? *Cancer Rep (Hoboken)*. 2025;8(1):e70117.

Hipertransaminasemia idiopática por una nueva mutación homocigota en el gen *NR1H4*

Reyhan Kaya¹ , Meltem Gümüş² , Anna C. Ergani³ , Halil H. Emiroğlu² , Ebru Marzioğlu Özdemir⁴ 

RESUMEN

Se describe un paciente con una mutación homocigota con pérdida de función en el gen *NR1H4*, que presentaba hipertransaminemia leve idiopática. El cuadro clínico difiere de los pocos casos reportados de colestasis familiar intrahepática tipo 5 (PFIC5 por la sigla en inglés).

Caso clínico: un niño de 7 años de edad fue admitido en nuestro centro de atención ambulatoria, por hipertransaminasemia persistente desde los 12 meses de edad. La PFIC5 en su forma típica, es de progresión rápida y requiere trasplante hepático, pero en este paciente, los valores de gamma-glutamil transferasa, índice internacional normalizado, albúmina y alfa-fetoproteína fueron normales. La biopsia hepática mostró solo una fibrosis leve. Durante los dos años de seguimiento, el niño permaneció estable, con hipertransaminasemia leve.

En niños con enfermedad hepática criptogénica, se deben evaluar las mutaciones del gen *NR1H4* asociadas a la PFIC5. Esta mutación puede representar una nueva etiología metabólica de hipertransaminasemia leve idiopática.

Palabras clave: niño; transaminasas; mutación con pérdida de función; genes; *NR1H4*.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10617>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10617.eng>

Cómo citar: Kaya R, Gümüş M, Ergani AC, Emiroğlu HH, Marzioğlu Özdemir E. Hipertransaminasemia idiopática por una nueva mutación homocigota en el gen *NR1H4*. Arch Argent Pediatr. 2026;124(1):e202410617.

¹ University of Health Sciences Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital, Departamento de Gastroenterología Pediátrica, Estambul, Turquía; ² Selcuk University Faculty of Medicine, Departamento de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición, Konya, Turquía; ³ University of Health Sciences Konya City Hospital, Departamento de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición, Konya, Turkey; ⁴ Selcuk University Faculty of Medicine, Clínica de Genética Médica, Konya, Turquía.

Correspondencia para Reyhan Kaya: reyhan.ka@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-12-2024

Aceptado: 30-6-2025



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

INTRODUCCIÓN

La colestasis familiar progresiva intrahepática (PFIC por la sigla en inglés) es un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios poco frecuentes, caracterizados por defectos en el transporte y secreción de la bilis; provoca colestasis intrahepática en la infancia o la niñez.¹ Los tipos de PFIC se clasifican de 1 a 6 según el gen afectado.^{2,3} Las mutaciones en los genes transportadores de ATP, *ATP8B1*, *ABCB11* y *ABCB4* son responsables de los subtipos más comunes, PFIC tipo 1, 2 y 3 respectivamente.^{3,4} Otros subtipos fueron descritos en forma más reciente, e incluyen PFIC4 (mutación de la proteína 2 de unión firme *TJP2*), PFIC5 (mutaciones de *NR1H4*), y PFIC6 (colestasis relacionada con *MYO5B*), así como otras formas indefinidas asociadas con mutaciones en *SLC51A*, *USP53*, *KIF12*, *LSR*, y *WDR83OS*.²

La PFIC5, una de las variantes de PFIC, fue descrita por primera vez en 2016; es causada por mutaciones en el gen *NR1H4* que codifica el receptor farnesoide X (FXR por la sigla en inglés), un receptor de transcripción activado por los ácidos biliares, necesario para la homeostasis de los ácidos biliares.⁵ Sin embargo, los datos sobre PFIC5 relacionados con el FXR son escasos, con solo unos pocos casos publicados.⁴⁻⁶ Este es el reporte de un paciente con una mutación homocigota con pérdida de función del gen *NR1H4*, diagnosticada por estudios de panel genético.

CASO CLÍNICO

Un niño de 7 años de edad fue admitido en nuestro centro de atención ambulatoria, por hipertransaminemia persistente desde los 12 meses de edad. Había nacido de padres consanguíneos (primos hermanos). Su hermana mayor tuvo una historia de colestasis neonatal, alfa-fetoproteína (AFP) elevada, esplenomegalia, ascitis, hidronefrosis bilateral y nefrocalcinosis. En aquel momento, no se hicieron estudios genéticos y la niña murió a los 8,5 meses de edad por insuficiencia hepática terminal (*Tabla 1*). Los primeros estudios de laboratorio de este paciente, mostraron alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) elevadas, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) baja y valores normales de bilirrubina total, bilirrubina conjugada, albúmina y AFP. La pesquisa de toxoplasmosis y de infecciones virales que incluyó hepatitis A, B y C, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus del herpes simplex, virus

de la rubeola, y virus de la inmunodeficiencia humana, fue negativa. Se descartó hepatitis autoinmune por los títulos normales a repetición de los anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimicrosomas de hígado y riñón, como así también por los niveles normales de inmunoglobulina G sérica para la edad. La biopsia hepática mostró inflamación portal mixta, hepatitis en la interface periportal, y necrosis focal y confluyente. No se observó acumulación hepatocelular con la tinción peryódica de Schiff. La tinción de reticulina mostró una estructura trabecular normal. La tinción tricrómica de Masson, reveló áreas de fibrosis portal con septos fibrosos cortos. Según el sistema de puntuación de Ishak, la actividad necroinflamatoria fue de 5/18 y la fibrosis, de 2/6 (*Tabla 1*).

Por el antecedente de la hermana que presentó colestasis neonatal, se decidió solicitar un estudio de secuenciación de nueva generación (NGS por la sigla en inglés) y de exoma completo (WES por la sigla en inglés). Se identificó la variante sin sentido homocigota c.526C>T (p.Arg176*, NM_001206979.2, dbSNP rs113090017) en el gen *NR1H4*. Esta variante introduce un codón de terminación prematuro y se considera como perjudicial en la literatura. En la base de datos ClinVar del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI por la sigla en inglés), esta mutación figura como patogénica. Las secuencias de los genes *ATP8B1* y *ABCB11* fueron normales. No hubo deterioro clínico durante el seguimiento. Aunque ambos padres tenían mutaciones heterocigotas en la misma región, presentaban una función hepática normal y en ninguno de los embarazos maternos hubo signos de colestasis. Se solicitó consentimiento informado escrito a la familia para la publicación de este caso.

DISCUSIÓN

La mutación heterocigota en el gen *NR1H4* fue descrita por primera vez en 2012 en un paciente de China, que presentaba niveles elevados de bilirrubina, ALT y GGT, cirrosis y ascitis. Los datos sugieren que las mutaciones de *NR1H4* pueden producir pérdida de la función del FXR y regulación deficiente de la producción y secreción de bilis. Sin embargo, los padres de nuestro paciente, heterocigotas para esta mutación, tenían estudios bioquímicos hepáticos normales, sin signos de disfunción. La madre no experimentó colestasis en ninguno de sus dos embarazos. Nuestros hallazgos difieren de un

TABLA 1. Hallazgos clínicos y de laboratorio del paciente y su hermana

	Paciente		Hermana del paciente
Sexo	Masculino		Femenino
Edad de comienzo	12 meses		2 días
Primera evaluación	7 años		28 días
Signos	Hipertransaminasemia leve		Nefrocalcinosis, esplenomegalia, ascitis, encefalopatía
Síntomas	-		Ictericia
Laboratorio	<i>Inicial</i>	<i>Actual</i>	<i>Etapa terminal</i>
ALT (U/L)	87	182	109
AST (U/L)	58	93	390
GGT (U/L)	9	9	31
Bilirrubina directa (mg/dl)	0,15	0,1	16
AFP (ng/ml)	2,16	2	425 572
INR	1,06	1,05	3,3
PLT (/mL)	295 000	336 000	99 000
Histopatología	Inflamación inespecífica, fibrosis leve		Ductopenia, fibrosis
Evolución	Vivo; 9 años de edad		Murió a los 8,5 meses, antes del trasplante hepático

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferasa; AFP: alfa-fetoproteína; INR: índice internacional normalizado; PLT: plaquetas.

reporte previo de colestasis infantil grave en un individuo heterocigota con la misma mutación.^{5,6}

En 2016 se asoció por primera vez las variantes patogénicas del gen *NR1H4* con la colestasis con niveles bajos de GGT, más tarde clasificada como PFIC5.⁵ Hasta la actualidad, solo se han reportado 13 pacientes de 10 familias no relacionadas. La mayoría de los casos presentaron insuficiencia hepática rápidamente progresiva, coagulopatía no dependiente de la vitamina K y niveles elevados de AFP; finalmente se requirió el trasplante hepático para preservar la vida. Ocho de los pacientes fueron varones, cuatro mujeres y en un caso se desconoce el sexo. Todos nacieron de embarazos de término, sin complicaciones maternas ni fetales. Doce de los trece pacientes presentaron ictericia neonatal con comienzo a una edad mediana de 7 días de vida.^{3-5,7} En la evaluación inicial, todos los pacientes tenían hiperbilirrubinemia conjugada, niveles elevados de transaminasas y AFP, GGT normal o baja y prolongación del INR.^{3,5,7}

Las manifestaciones clínicas incluyeron colestasis (13/13), niveles elevados en forma persistente de AFP (11/11), coagulopatía (11/11), hipoglucemia (9/13), esplenomegalia (7/13), hiperamonemia (7/13), crecimiento insuficiente (8/13) y hepatomegalia (6/13). Seis pacientes requirieron trasplante hepático a una edad mediana de 6,2 meses. Solo un paciente murió por una infección aguda un año después

del trasplante, mientras que los otros siete que no recibieron trasplante, murieron a una edad mediana de 5 meses (rango 1,2-8). Ocho pacientes tuvieron genotipo homocigota y cinco, genotipos compuestos heterocigotas.^{3-5,7} Nuestro paciente muestra características diferentes de los otros casos reportados. La PFIC5 ha sido descrita como una enfermedad de progresión rápida, cuya historia natural no se modifica por las intervenciones médicas y requiere trasplante hepático. Sin embargo, este niño de 9 años de edad no presentó colestasis neonatal, retardo en el crecimiento, dificultad respiratoria ni insuficiencia hepática. Los hallazgos de laboratorio mostraron en forma permanente niveles normales de GGT, INR, albúmina y AFP; solo persistía una hipertransaminasemia leve. Permaneció clínicamente estable en los últimos 2 años. Estos hallazgos sugieren que no en todos los casos existe una estricta correlación genotipo-fenotipo.

El diagnóstico preciso de PFIC5 es fundamental para el manejo óptimo, la intervención terapéutica oportuna y la prevención de las complicaciones antes del desarrollo de una enfermedad hepática terminal. Los niños con enfermedad hepática criptogénica deberían ser evaluados para las mutaciones del gen *NR1H4*. Esta mutación puede representar una nueva causa metabólica genética que provoca elevación leve de las transaminasas.

REFERENCIAS

1. Vinayagamoorthy V, Srivastava A, Sarma MS. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatology*. 2021;13(12):2024-2038.
2. McKiernan P, Bernabeu JQ, Girard M, Indolfi G, Lurz E, Trivedi P. Opinion paper on the diagnosis and treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis. *JHEP Rep*. 2023;6(1):100949.
3. Bull LN, Thompson RJ. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):657-669.
4. Himes RW, Mojarrad M, Eslahi A, Finegold MJ, Maroofian R, Moore DD. NR1H4-related progressive familial intrahepatic cholestasis 5: further evidence for rapidly progressive liver failure. *JPediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(6):e111-e113.
5. Gomez-Ospina N, Potter CJ, Xiao R, Manickam K, Kim MS, Kim KH, et al. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Commun*. 2016;7:10713.
6. Chen XQ, Wang LL, Shan QW, Tang Q, Deng YN, Lian SJ, et al. A novel heterozygous NR1H4 termination codon mutation in idiopathic infantile cholestasis. *World J Pediatrics*. 2012;8:67-71.
7. Li ZD, Li YC, Jing-Zhao Wang JS, Xie XB. NR1H4 disease: rapidly progressing neonatal intrahepatic cholestasis and early death. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):171.

A novel homozygous *NR1H4* mutation in idiopathic elevated transaminases

Reyhan Kaya¹ , Meltem Gümüş² , Anna C. Ergani³ , Halil H. Emiroğlu² , Ebru Marzioğlu Özdemir⁴ 

ABSTRACT

We describe a patient with a homozygous loss-of-function mutation in *NR1H4*, presenting with idiopathic mild elevation of transaminases. His presentation differs from the limited previously reported cases of progressive familial intrahepatic cholestasis type 5 (PFIC5).

Case report: A 7-year-old boy was admitted to our outpatient clinic due to persistently elevated transaminases since 12 months of age. While PFIC5 is typically a rapidly progressive disease requiring liver transplantation, this patient's laboratory results showed normal gamma-glutamyl transferase (GGT), international normalized ratio (INR), albumin, and alpha-fetoprotein (AFP) levels. Liver biopsy revealed only mild fibrosis. Over a two-year follow-up, he has remained stable with mild transaminase elevation.

Conclusion: Infants with cryptogenic liver disease should be evaluated for *NR1H4* mutations-associated PFIC5. This mutation may represent a novel metabolic etiology of idiopathic, mildly elevated transaminases.

Keywords: child; transaminases; loss of function mutation; genes; NR1H4.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10617.eng>

To cite: Kaya R, Gümüş M, Ergani AC, Emiroğlu HH, Marzioğlu Özdemir E. A novel homozygous *NR1H4* mutation in idiopathic elevated transaminases. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202410617.

¹University of Health Sciences Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital, Department of Pediatric Gastroenterology, İstanbul, Turkey;

²Selcuk University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Konya, Turkey;

³University of Health Sciences Konya City Hospital, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Konya, Turkey; ⁴Selcuk University Faculty of Medicine, Clinic of Medical Genetics, Konya, Turkey

Correspondence to Reyhan Kaya: reyhan.ka@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 12-9-2024

Accepted: 6-30-2025



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

INTRODUCTION

Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) is a heterogeneous group of rare inherited disorders characterized by defects in bile transport and secretion, leading to intrahepatic cholestasis during infancy or childhood.¹ PFIC types are classified from 1 to 6 based on the affected gene.^{2,3} Mutations in the ATP-transporter genes *ATP8B1*, *ABCB11*, and *ABCB4* are responsible for the most common subtypes, PFIC types 1, 2, and 3, respectively.^{3,4} More recently described subtypes include PFIC4 (tight junction protein 2 mutation, *TJP2*), PFIC5 (*NR1H4* mutations), and PFIC6 (*MYO5B* related cholestasis), as well as undefined forms associated with *SLC51A*, *USP53*, *KIF12*, *LSR*, and *WDR83OS* mutations.² PFIC5, one of the PFIC variants, was first described in 2016 and is caused by mutations in *NR1H4* gene, which encodes the farnesoid X receptor (FXR), a bile acid-activated transcription factor required for bile acid homeostasis.⁵ However, data on FXR-related PFIC5 in children are scarce, with only a few case reports in the literature.^{4,6} Here, we report a patient with homozygous *NR1H4* loss-of-function mutation diagnosed through genetic panel testing.

CASE REPORT

A 7-year-old boy was admitted to our outpatient clinic with persistently elevated transaminase levels since he was 12 months old. He was born to consanguineous parents (first cousins). His older sister had a history of neonatal cholestasis, elevated alpha-fetoprotein (AFP), splenomegaly, ascites, bilateral hydronephrosis, and nephrocalcinosis. Genetic testing was not performed at the time, and she died at 8.5 months due to end-stage liver failure (*Table 1*). Initial laboratory findings for the patient showed elevated alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), low gamma-glutamyltranspeptidase (GGT), and normal total bilirubin (TB), conjugated bilirubin (CB), albumin (ALB), and alpha-fetoprotein (AFP) levels. Screening for toxoplasmosis and viral infections, including hepatitis A, B, and C, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus, rubella, and human immunodeficiency virus (HIV), was negative. Autoimmune hepatitis was ruled out due to repeatedly normal titers of antinuclear antibodies, anti-smooth muscle antibodies, and anti-liver/kidney microsome antibodies, as well as normal serum immunoglobulin G levels for age. Liver

histology revealed mixed portal inflammation, periportal interface hepatitis, confluent and focal necrosis. No hepatocellular accumulation was seen with periodic acid–Schiff stain. Reticulin staining showed a normal reticulin roof. Masson's trichrome staining showed portal area fibrosis with short fibrous septa. According to the Ishak score system, necroinflammatory activity was 5/18, and fibrosis was scored 2/6 (*Table 1*). Due to the family history, Next-Generation Sequencing (NGS) and Whole Exome Sequencing (WES) analysis were performed, identifying a homozygous c.526C>T (p.Arg176*, NM_001206979.2, dbSNP rs113090017) nonsense variant in *NR1H4* gene. This variant introduces a premature stop codon and is classified as a pathogenic mutation in the National Center for Biotechnology Information (NCBI) ClinVar database. Sequencing of *ATP8B1* and *ABCB11* genes was normal. Despite the homozygous mutation, the patient has not shown clinical deterioration in the follow-up. Both parents were heterozygous for the variant but had normal liver function, and there were no signs of cholestasis during either maternal pregnancy. Written informed consent was obtained from the parents for publication of this case.

DISCUSSION

A heterozygous *NR1H4* mutation was first described in 2012 in a patient from China. That patient presented with high levels of bilirubin, alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, cirrhosis, and ascites. The data suggest that *NR1H4* mutations may lead to FXR loss of function and impaired regulation of bile production and secretion. However, the heterozygous parents of our patient had normal liver biochemistry and showed no signs of liver dysfunction. The mother did not experience cholestasis in either of her two pregnancies. Our findings differ from a previous report of severe infantile cholestasis in an individual heterozygous for the same mutation.^{5,6} In 2016, pathogenic variants in *NR1H4* were first associated with low GGT cholestasis and later classified as PFIC5.⁵ To date, only 13 patients from 10 unrelated families have been reported. Most cases presented as rapidly progressive liver failure, vitamin K-independent coagulopathy, high AFP levels, and ultimately required liver transplantation to preserve their life. Eight patients were male, four were female, and one patient's sex was unknown. All were born at term without maternal or fetal complications. Twelve of the 13 patients

TABLE 1. Summary of clinical and laboratory findings of the patient and his sister

	Patient		Patient's sister
Sex	Male		Female
Age at onset	12 months		2 days
First evaluation	7 years		28 days
Signs	Mildly elevated transaminases		Nefrocalcinosis, splenomegaly, ascites, encephalopathy
Symptoms	-		Jaundice
Laboratory	<i>Initial</i>	<i>Actual</i>	<i>Before death</i>
ALT (U/L)	87	182	109
AST (U/L)	58	93	390
GGT (U/L)	9	9	31
Direct bilirubin (mg/dl)	0.15	0.1	16
AFP (ng/ml)	2.16	2	425 572
INR	1.06	1.05	3.3
PLT (/mL)	295 000	336 000	99 000
Histopathology	Non-specific inflammation, mild fibrosis		Ductopeny, fibrosis
Outcome	Alive; 9-year-old		Died at 8.5-month-old before liver transplantation

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferase; AFP: alpha-fetoprotein; INR: international normalized ratio; PLT: platelet.

presented with neonatal jaundice, with a median age of onset of 7 days after birth.^{3-5,7} At initial evaluation, all reported patients had conjugated hyperbilirubinemia, elevated aminotransferases, elevated AFP, low to normal GGT, and prolonged INR.^{3-5,7}












Clinical manifestations included cholestasis (13/13), persistently elevated AFP (11/11), coagulopathy (11/11), hypoglycemia (9/13), splenomegaly (7/13), hyperammonemia (7/13), failure to thrive (8/13), and hepatomegaly (6/13). Six patients underwent liver transplantation at a median age of 6.2 months. Only one patient died from acute infection one year after transplantation, while the other seven, who did not receive transplantation, died at a median age of 5 months (range 1.2-8). Eight patients had homozygous genotype and five had compound heterozygous genotypes.^{3-5,7} Our case shows different characteristics from the previously reported cases. PFIC5 has been described as a rapidly progressive disease, whose natural history is unaffected by medical interventions and leading to liver transplantation. However, our 9-year-old patient did not experience neonatal cholestasis, developmental delay, respiratory distress, or liver failure. His laboratory findings have consistently shown normal GGT, INR, albumin, and AFP levels, with only persistent mild hypertransaminasemia. He has remained clinically stable over the past two years. These

findings suggest that a strict genotype-phenotype correlation may not be present in all cases. Accurate diagnosis of PFIC5 is critical for optimal management, timely therapeutic intervention, and prevention of complications before end-stage liver disease develops. Infants with cryptogenic liver disease should be evaluated for *NR1H4* mutations. This mutation may represent a novel metabolic genetic cause of idiopathic mild transaminase elevation. ■

REFERENCES

- Vinayagamoorthy V, Srivastava A, Sarma MS. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol.* 2021;13(12):2024-38.
- McKiernan P, Bernabeu IQ, Girard M, Indolfi G, Lurz E, Trivedi P. Opinion paper on the diagnosis and treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis. *JHEP Rep.* 2023;6(1):100949.
- Bull LN, Thompson RJ. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2018;22(4):657-69.
- Himes RW, Mojarrad M, Eslahi A, Finegold MJ, Maroofian R, Moore DD. NR1H4-related progressive familial intrahepatic cholestasis 5: further evidence for rapidly progressive liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(6):e1111-3.
- Gomez-Ospina N, Potter CJ, Xiao R, Manickam K, Kim MS, Kim KH, et al. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Commun.* 2016;7:10713.
- Chen XQ, Wang LL, Shan QW, Tang Q, Deng YN, Lian SJ, et al. A novel heterozygous NR1H4 termination codon mutation in idiopathic infantile cholestasis. *World J Pediatr.* 2012;8(1):67-71.
- Li ZD, Li YC, Jing-Zhao, Wang JS, Xie XB. NR1H4 disease: rapidly progressing neonatal intrahepatic cholestasis and early death. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):171.

Síndrome de Cushing cíclico y alteraciones endocrinas en dos niños con complejo de Carney

Ana Feller¹ , Lincolns Mendoza¹ , Cynthia Ferrari² , María C. Mattone¹ , Mariana Aziz¹ , Julieta Strambach³ , Carolina Pérez Espinosa³ , Paula Flores³ , Laura Galluzzo Mutti⁴ , Pablo Ramírez² , Mariana Costanzo¹ 

RESUMEN

El complejo de Carney (CC) se caracteriza por mixomas, lesiones cutáneas pigmentadas e hiperactividad endocrina, con predisposición a tumores. Se destaca la hiperplasia adrenocortical micronodular pigmentada primaria (PPNAD por sus siglas en inglés) que se manifiesta con cuadros subclínicos, progresivos o cíclicos de síndrome de Cushing (SC) causados por hipercortisolismo endógeno independiente de la hormona adrenocorticotrópica, y se caracteriza por un aumento paradójico del cortisol libre urinario tras una prueba de inhibición con corticoides.

Se debe sospechar PPNAD en pacientes con SC cíclico y considerar su asociación con CC. Ante fuerte sospecha clínica, se debe realizar prueba de supresión para evidenciar la respuesta paradójica característica y realizar un diagnóstico precoz que permita evitar las repercusiones a largo plazo del hipercortisolismo.

Se describen dos pacientes con diagnóstico clínico y molecular de CC que presentaron PPNAD con patrón bioquímico característico y tratamiento con suprarrenalectomía bilateral en ambos casos.

Palabras clave: complejo de Carney; síndrome de Cushing.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10743>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10743.eng>

Cómo citar: Feller A, Mendoza L, Ferrari C, Mattone MC, Aziz M, Strambach J, et al. Síndrome de Cushing cíclico y alteraciones endocrinas en dos niños con complejo de Carney. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510743.

¹ Servicio de Endocrinología; ² Servicio de Biología Molecular; ³ Servicio de Cirugía General; ⁴ Servicio de Anatomía Patológica; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Ana Feller: endocrinologia.feller@gmail.com.

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 7-5-2025

Aceptado: 1-7-2025



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

INTRODUCCIÓN

El complejo de Carney (CC) se caracteriza por la tríada de mixomas, lesiones cutáneas pigmentadas e hiperactividad endocrina, con predisposición a tumores. Presenta herencia autosómica dominante; el 70 % son familiares.¹ Variantes inactivantes en el gen *PRKAR1A* se identifican en el 70-80 % de los casos.^{1,2}

Su diagnóstico se basa en criterios clínicos; el estudio molecular es un criterio complementario (*Tabla 1*). Entre sus manifestaciones endocrinológicas, se destaca la hiperplasia adrenocortical micronodular pigmentada primaria (PPNAD por sus siglas en inglés), presente en el 25 % de los pacientes, que se manifiesta con cuadros subclínicos, progresivos o cíclicos de síndrome de Cushing (SC) por hipercortisolismo independiente de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH).³ Esta condición se caracteriza por un aumento paradójico del cortisol libre urinario (CLU) superior al 50 % tras una prueba de inhibición con corticoides,⁴ un fenómeno que estaría dado por un aumento de la expresión de los receptores de glucocorticoides⁴ o un acoplamiento aberrante en la vía intracelular dependiente de la proteína quinasa A (PKA).⁵

Otras manifestaciones incluyen elevaciones asintomáticas de hormona de crecimiento (GH), factor de crecimiento insulinosímil tipo 1 (IGF1) o prolactina; adenomas hipofisarios, tumores testiculares de células grandes calcificadas de Sertoli (LCCSCT por sus siglas en inglés), entre otros.

Nuestro objetivo es describir dos casos con diagnóstico clínico y molecular de CC que presentaron PPNAD; analizar sus características clínicas, bioquímicas y los tratamientos instaurados; identificar alteraciones endocrinas asociadas.

CASO CLÍNICO 1

Niño de 5 años y 3 meses que consultó derivado por Dermatología por sospecha de CC. Se trataba de un nacido a término, que presentó mixomas en piel y tejido celular subcutáneo resecaados a los 2 años; con una tía materna con mixomas cardíacos y cutáneos, cáncer ovárico y uterino, con sospecha de CC.

Se encontraba eutrófico, con peso y talla normales, prepuberal, máculas hiperpigmentadas en cara y labios compatibles con lentiginosis, mixomas preauriculares y torácicos, y cicatrices de resecciones previas. Traía ecocardiograma, ecografía testicular y tiroidea sin alteraciones; y laboratorio con perfil tiroideo, cortisol y prolactina normales, sin signos clínicos de compromiso endocrino.

Fue evaluado por Genética, que solicitó panel de genes asociados a tumor hereditario, identificando una variante heterocigota clasificada como probablemente patogénica en el gen *PRKAR1A*, NM_002734.5:c.781A>T;p.(Lys261Ter). Se indicó seguimiento conforme a las recomendaciones establecidas.^{2,5}

Nueve meses después, consultó por aumento del apetito y del peso, acompañado

TABLA 1. Criterios diagnósticos del complejo de Carney. Basado en Stratakis³

CRITERIOS MAYORES	<ul style="list-style-type: none"> • Lentiginosis cutánea en labios, conjuntivas y mucosas. • Mixomas cutáneo-mucosos o cardíacos. • Hiperplasia adrenocortical micronodular pigmentada primaria o aumento paradójico de CLU tras dexametasona. • Acromegalia asociada a adenoma hipofisario productor de GH. • Tumor testicular de células grandes calcificadas de Sertoli o calcificaciones en ecografía testicular • Carcinoma de tiroides o múltiples nódulos hipoecoicos prepuberales. • Schwannomas melanocíticos psammatosos. • Nevos azules. • Mixomatosis mamaria. • Múltiples adenomas mamarios ductales. • Osteocondromixoma.
CRITERIOS COMPLEMENTARIOS	<ul style="list-style-type: none"> • Familiar de primer grado afectado. • Mutaciones inactivantes en gen <i>PRKAR1A</i>. • Mutaciones activantes en gen <i>PRKACA</i> o <i>PRKACB</i>.

CLU: cortisol libre urinario; GH: hormona de crecimiento.

El complejo de Carney se define por 2 criterios mayores, 1 mayor + 1 familiar afectado o 1 mayor + variante confirmada.

de hiperactividad. Mantenía velocidad de crecimiento e índice de masa corporal (IMC) normales, y tensión arterial (TA) de 108/66 mmHg (pc 90: 110/70). Presentaba facies redondeada con rubicundez, ocupación de huecos supraclaviculares, aumento de grasa abdominal y vello en dorso.

Con sospecha de SC, se realizaron estudios hormonales iniciales normales, prueba de inhibición con dexametasona 1 mg sin inhibición del cortisol, y prueba con dexametasona 2 mg que evidenció un aumento paradójico del cortisol (46 %), confirmando hipercortisolismo endógeno (Tabla 2).

Dada la asociación de CC con PPNAD, se solicitó tomografía axial computada (TAC) con cortes finos de abdomen sin lesiones (Figura 1A). Evolucionó con disminución del apetito y peso, con menor rubicundez, confirmando el SC cíclico.

Se decidió realizar adrenalectomía bilateral guiada con contraste verde de indocianina. El análisis histopatológico confirmó PPNAD en ambas glándulas adrenales (Figura 1B). El paciente evolucionó favorablemente; se inició suplementación con hidrocortisona y fludrocortisona.

Durante el seguimiento, se detectaron calcificaciones testiculares bilaterales asociadas a lesión nodular en el testículo izquierdo (Figura 1C), con niveles normales prepuberales de hormona antimülleriana (AMH) y testosterona. Por crecimiento del nódulo se realizó biopsia que confirmó LCCSCT (Figura 1D). Presentó elevación transitoria y asintomática en los niveles de hormona de crecimiento (GH) y factor insulinosímil (IGF) 1.

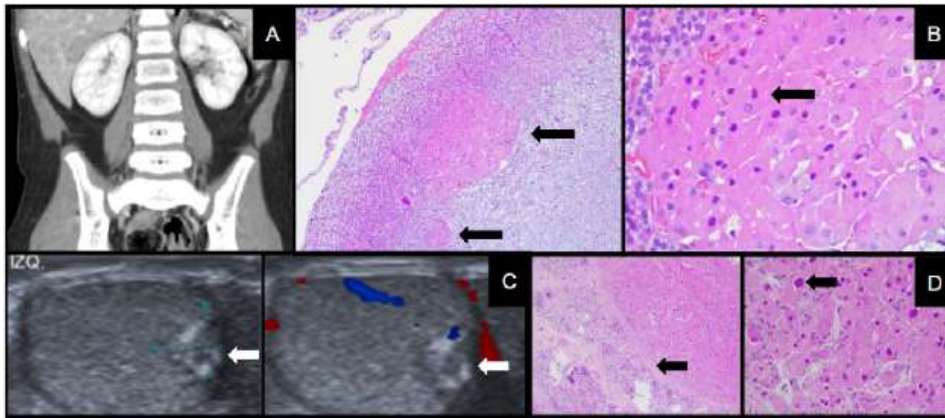
Actualmente continúa con controles clínicos y ecográficos periódicos.

TABLA 2. Estudios hormonales al debut del cuadro clínico

	CASO 1	Referencia	CASO 2	Referencia
Eje adrenal				
ACTH (pg/ml)	11,3	5-46	7,5	5-46
Cortisol basal (µg/dl)	16,1	3,9-24	4,9	5-30
Cortisol en prueba de inhibición - dexametasona 1 mg (µg/dl)	8,3	<1,8	9,3	<1,8
Cortisol en prueba de inhibición - dexametasona 2 mg (µg/dl)	11,9	<1,8	21,3	<1,8
Cortisol en prueba de inhibición - dexametasona 8 mg (µg/dl)	-	-	31,1	<1,8
Cortisol salival nocturno (µg/dl)	0,14	0,14	0,39	<0,14
Sulfato de dehidroepiandrosterona (ng/ml)	<150	80-870	<150	73-991
Delta 4 androstenediona (ng/ml)	<0,4	0,05-0,45	<0,3	0,05-0,45
17OH progesterona (ng/ml)	0,54	0,33-1,2	0,54	0,33-1,2
CLU basal 1 (µg/m ²)	64	<72	8,8	<72
CLU basal 2 (µg/m ²)	70,4	<72	32,8	<72
CLU luego de prueba de inhibición 2 mg (µg/m ²)	118	<72	282	<72
CLU luego de prueba de inhibición 8 mg (µg/m ²)	-	-	418	<72
Eje somatotropo				
GH (ng/ml)	3,1	0,09-2,5	6,7	0,16-5,4
IGF1 (ng/ml, DE)	209 (+1,9)	22-208	315 (+2,3)	57-277
BP3 (mg/l)	-	-	6,3 (+2,3)	2,6-4,8
Eje tirotrópico				
TSH (mIU/ml)	1,26	0,82-4,74	1,68	0,92-4,38
T4 (ug/dl)	8,9	6,1-10,9	9,7	6-16,4
T4 libre (ng/dl)	1,1	0,91-1,91	1,08	1,01-2,08
T3 (ng/ml)	1,1	0,99-2,14	2,74	0,93-2,3
Eje gonadal				
LH (mIU/ml)	0,06	<0,3	0,2	<0,3
FSH (mIU/ml)	0,14	<0,3	2,3	<0,3
Testosterona (ng/ml)	0,09	<0,36	0,06	<0,28
AMH (pmol/l)	726	238-1108	299	96-1131
Estradiol (pg/ml)	<13	<13-19	<13	<13-19

ACTH: hormona adrenocorticotrópica; CLU: cortisol libre urinario; GH: hormona de crecimiento; IGF1: factor de crecimiento insulinosímil tipo 1; BP3: proteína transportadora 3; DE: desviación estándar; TSH: tirotrópica; T3: triyodotironina; T4: tiroxina; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante; AMH: hormona antimülleriana.

FIGURA 1. Estudios complementarios del caso 1



A. Tomografía axial computada de abdomen: Sin alteraciones.

B. Anatomía patológica de adrenalectomía bilateral: A la izquierda, lesión nodular microscópica (flecha), bien delimitada, sin cápsula inmersa en la corteza adrenal. Una lesión de menor tamaño y similares características se evidencia en la cercanía (flecha). A la derecha, mayor aumento de la lesión donde resalta el citoplasma amplio y eosinófilo de las células del nódulo (flecha), que contrastan con las células normales de la corteza adrenal adyacente.

C. Ecografía testicular: Se evidencia una imagen nodular (flecha) de 5 × 4,5 mm con calcificaciones periféricas y escasa vascularización.

D. Anatomía patológica de lesión testicular: A la izquierda, proliferación de células de gran tamaño y amplio citoplasma eosinófilo con cápsula irregular (flecha) que la contiene y separa del parénquima testicular sano adyacente. A la derecha, mayor aumento que permite visualizar algunos núcleos grandes e hiper cromáticos (flecha), sin calcificaciones en el material estudiado.

CASO CLÍNICO 2

Niño de 7 años y 9 meses, previamente sano, que consultó espontáneamente en Endocrinología por presentar obesidad y aumento de peso. Refería que un año previo a la consulta presentó aumento de peso, cara redondeada y rubicundez facial durante 3 meses, seguido de un período asintomático de 9 meses, orientando el diagnóstico de SC cíclico.

Presentaba talla en pc 25-50 y obesidad central (peso Z 2,3), facie *cushingoide* (Figura 2A), estadio de Tanner G1 VP2 con testículos de 2 ml, hirsutismo y TA en límite superior (109/69 para pc 95 111/72).

Los estudios hormonales evidenciaron cortisol salival nocturno elevado, prueba de inhibición con dexametasona 1 mg sin inhibición del cortisol y prueba de inhibición con dexametasona 2 mg con aumento paradójico del CLU (859 %) confirmando el hipercortisolismo endógeno (Tabla 2).

La ecografía y la TAC abdominales evidenciaron ambas glándulas adrenales visibles, heterogéneas, aumentadas de tamaño (Figura 2B).

Con alta sospecha de PPNAD, se solicitaron estudios para evaluar si cumplía los criterios para CC, que fueron normales, con la excepción de los niveles de GH e IGF1 que se encontraban elevados en condiciones basales. Se solicitó una prueba de tolerancia oral a la glucosa con

ausencia de supresión de GH indicando secreción autónoma y una resonancia magnética (RM) que identificó una lesión de 2 mm compatible con microadenoma hipofisario.

Se interpretó como CC que se confirmó con la identificación de una delección que involucra parte del gen *PRKAR1A* NM_002734.5:c.348+314_709-699 del clasificado como probablemente patogénica.

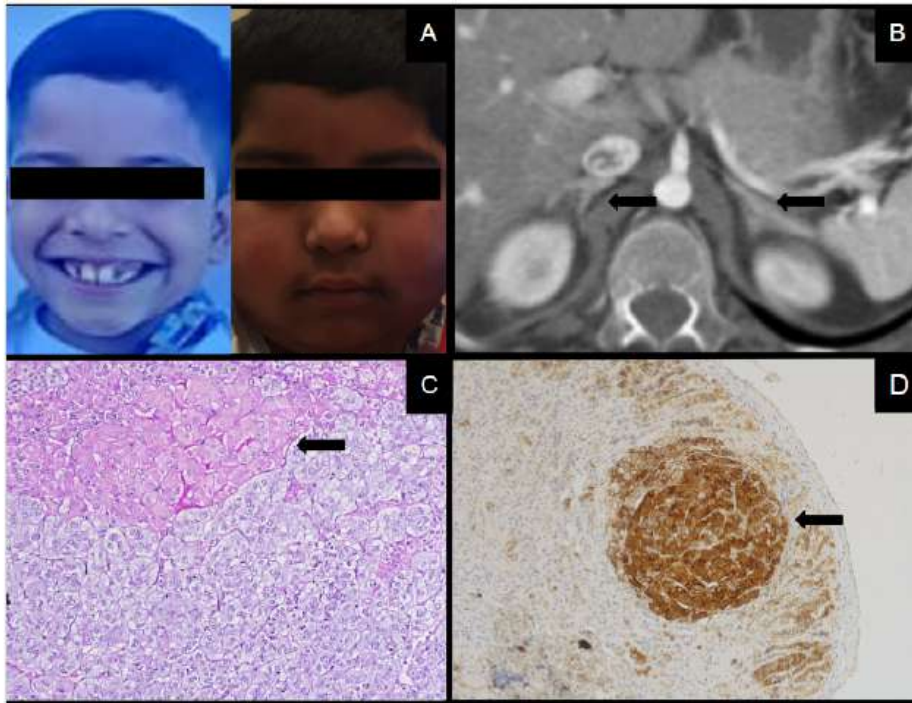
Se indicó la adrenalectomía bilateral y se confirmó PPNAD en ambas glándulas adrenales (Figura 2C y 2D). El paciente evolucionó de forma favorable, y se suplementó con hidrocortisona y fludrocortisona.

En la reevaluación del eje somatotro po quirúrgico, los valores de GH e IGF1 fueron normales, por lo que se mantuvo conducta expectante. Durante el seguimiento, se evidenciaron microcalcificaciones testiculares bilaterales sin nódulos asociados. El paciente continúa en controles clínicos y ecográficos periódicos con buena evolución general.

DISCUSIÓN

Describimos dos pacientes con CC, un síndrome poco frecuente que pudo ser confirmado por estudio molecular.

Ambos casos ilustran manifestaciones clásicas como SC cíclico asociado a PPNAD, un cuadro clínico grave y potencialmente

FIGURA 2. Imágenes y estudios complementarios del caso 2

A. Fotografías del paciente: A la izquierda, un año previo al diagnóstico y, a la derecha, en la primera consulta al servicio.

B. Tomografía axial computada de abdomen con contraste donde se observa aumento de tamaño de ambas glándulas suprarrenales (flechas), la derecha de 3,5 mm y la izquierda de 7,98 mm de diámetro anteroposterior, con ligera heterogeneidad en el refuerzo del contraste.

C. Anatomía patológica de adrenalectomía bilateral: Se observan varios focos nodulares bien circunscritos (flecha), no encapsulados y menores de 1 mm a nivel cortical, constituidos por células de gran tamaño, de citoplasma eosinófilo y núcleos vesiculosos, y aisladas células muestran un pigmento granular pardo-claro.

D. Anatomía patológica de adrenalectomía bilateral: Se observa inmunohistoquímica sinaptofisina positiva (flecha).

mortal. En el primer caso, el diagnóstico se hizo oportunamente, ya que el paciente se encontraba en seguimiento por CC; pero en el segundo caso, el diagnóstico de SC no fue sospechado inicialmente.

En el hipercortisolismo, el retraso de crecimiento es un signo que acompaña a la obesidad y la distingue de la obesidad simple. Sin embargo, en PPNAD la hipersecreción concomitante de andrógenos, sumado a la ciclicidad del hipercortisolismo, puede mitigar este signo clínico.

En el caso 1, el estudio molecular logró confirmar el diagnóstico de CC, brindar pautas de alarma y organizar el seguimiento estrecho, lo que permitió un diagnóstico precoz luego de un único ciclo compatible de SC. En el caso 2, el primer ciclo no fue identificado, demorando el diagnóstico hasta el segundo ciclo.

El diagnóstico de SC endógeno se realiza por la detección de CLU elevado, pérdida del ritmo

circadiano con elevación del cortisol salival nocturno (en caso 2) y la falta de inhibición en pruebas (en ambos pacientes). Sin embargo, el patrón bioquímico característico de PPNAD es la respuesta paradójica con elevación del CLU en la prueba de inhibición.

La suprarrenalectomía bilateral en un tiempo es el tratamiento de primera línea,² aunque no se observen las imágenes características en “collar de perlas” generadas por la presencia de nódulos menores de 1 cm rodeados de áreas atróficas^{6,7} (solo visibles en el caso 2).

En cuanto a las alteraciones endocrinas asociadas, ambos presentaron alteración del eje somatotrofo. Se reporta elevación de GH, IGF1 o respuesta anormal de GH en la prueba de tolerancia oral a la glucosa en un 75 %, con un 10-12 % de adenomas hipofisarios. Estos cuadros suelen ser transitorios y asintomáticos, por lo que la conducta recomendada es la observación.⁸

Los LCCSCT constituyen alrededor del 1 % de los tumores testiculares, caracterizándose por la producción de AMH y actividad aromatasa con aumento de estradiol (que puede ocasionar ginecomastia), pero no siempre son evidentes, como sucedió en ambos casos. Las últimas recomendaciones lo consideran un tumor benigno, por lo que la conducta recomendada es expectante,⁹ excepto que existan síntomas compresivos o sospecha de malignidad. En el caso 1, el aumento de tamaño y la presencia de nódulo asociado llevó a la realización de biopsia, y se descartó transformación maligna.

La vigilancia a largo plazo es esencial en pacientes con CC, particularmente ante el riesgo de complicaciones como tumores testiculares o alteraciones endocrinas adicionales. Estos casos refuerzan la necesidad de un enfoque personalizado y el seguimiento continuo en pacientes con CC, contribuyendo al conocimiento sobre esta entidad poco frecuente y su variabilidad fenotípica.

Se debe sospechar PPNAD en pacientes con Cushing cíclico y considerar su asociación con CC. Ante fuerte sospecha clínica, realizar prueba de supresión para evidenciar la respuesta paradójica característica y realizar un diagnóstico precoz que permita evitar las repercusiones a largo plazo del hipercortisolismo. ■












Agradecimientos

A las Dras. Marta Ciaccio y Gabriela Guercio, que participaron activamente en la discusión de los pacientes. A las Bioq. Roxana Marino y Natalia Perez Garrido, que participaron en el análisis molecular de esta entidad.

REFERENCIAS

1. Bosco Schamun MB, Correa R, Graffigna P, De Miguel V, Fainstein Day P. Carney complex review: Genetic features. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018;65(1):52-9.
2. Kamilaris CDC, Rueda Faucz F, Voutetakis A, Stratakis CA. Carney Complex. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(2-03):156-64.
3. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4041-6.
4. Louiset E, Stratakis CA, Perraudin V, Griffin KJ, Libé R, Cabrol S, et al. The paradoxical increase in cortisol secretion induced by dexamethasone in primary pigmented nodular adrenocortical disease involves a glucocorticoid receptor-mediated effect of dexamethasone on protein kinase A catalytic subunits. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2406-13.
5. Kaltsas G, Kanakis G, Chrousos G. Carney Complex. [Updated 2023 Jul 13]. In: Feingold KR, Ahmed F, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al (eds). *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. [Consulta: 30 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279117/#6>. Sun J, Ding L, He L, Fu H, Li R, Feng J, et al. The clinical characteristics and pathogenic variants of primary pigmented nodular adrenocortical disease in 210 patients: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1356870.
7. Memon SS, Thakkar K, Patil V, Jadhav S, Lila AR, Fernandes G, et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD): single centre experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(4):391-7.
8. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M85-97.
9. Gourgari E, Saloustros E, Stratakis CA. Large-cell calcifying Sertoli cell tumors of the testes in pediatrics. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(4):518-22.

Cyclic Cushing syndrome and endocrine disorders in two children with Carney complex

Ana Feller¹ , Lincolns Mendoza¹ , Cynthia Ferrari² , María C. Mattone¹ , Mariana Aziz¹ , Julieta Strambach³ , Carolina Pérez Espinosa³ , Paula Flores³ , Laura Galluzzo Mutti⁴ , Pablo Ramírez² , Mariana Costanzo¹ 

ABSTRACT

Carney complex (CC) is characterized by myxomas, pigmented skin lesions, and endocrine hyperactivity, with a predisposition to tumors. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) is notable, manifesting with subclinical, progressive, or cyclical symptoms of Cushing's syndrome (CS) caused by endogenous adrenocorticotrophic hormone-independent hypercortisolism, and characterized by a paradoxical increase in urinary free cortisol after a corticosteroid suppression test.

PPNAD should be suspected in patients with cyclic CS, and its association with CC should be considered. In cases of strong clinical suspicion, a suppression test should be performed to demonstrate the characteristic paradoxical response and ensure an early diagnosis to avoid the long-term repercussions of hypercortisolism.

We describe two patients with clinical and molecular diagnosis of CC who presented with PPNAD with a characteristic biochemical pattern treated with bilateral adrenalectomy in both cases.

Keywords: *Carney complex; Cushing syndrome.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10743.eng>

To cite: Feller A, Mendoza L, Ferrari C, Mattone MC, Aziz M, Strambach J, et al. Cyclic Cushing syndrome and endocrine disorders in two children with Carney complex. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510743.

¹ Endocrinology Department; ² Molecular Biology Department; ³ General Surgery Department; ⁴ Pathology Department; Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Ana Feller: endocrinologia.feller@gmail.com.

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-7-2025

Accepted: 7-1-2025



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

INTRODUCTION

Carney's complex (CC) is characterized by the triad of myxomas, pigmented skin lesions, and endocrine hyperactivity, with a predisposition to tumors. It follows an autosomal dominant pattern of inheritance, with 70% of cases occurring within families.¹ Inactivating variants in the *PRKAR1A* gene are identified in 70-80% of cases.^{1,2}

Diagnosis is based on clinical criteria; molecular testing is a complementary criterion (*Table 1*). Among its endocrinological manifestations, primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) stands out, present in 25% of patients, which manifests with subclinical, progressive, or cyclical symptoms of Cushing's syndrome (CS) due to adrenocorticotropin hormone (ACTH)-independent hypercortisolism.³ This condition is characterized by a paradoxical increase in urinary free cortisol (UFC) of more than 50% after a corticosteroid suppression test,⁴ a phenomenon that would be caused by an increase in the expression of glucocorticoid receptors⁴ or an aberrant coupling in the intracellular protein kinase A (PKA)-dependent pathway.⁵ Other manifestations include asymptomatic elevations of growth hormone (GH), insulin-like growth factor 1 (IGF1), or prolactin; pituitary adenomas, large-cell calcifying Sertoli cell tumors (LCCST), among others.

Our aim is to describe two cases with clinical and molecular diagnosis of CC who presented PPNAD; to analyze the clinical and biochemical characteristics and the treatments instituted; and

to identify associated endocrine disorders.

CLINICAL CASE 1

A 5-year-old boy was referred by the Dermatology Service for suspected CC. He was born at term and presented with cutaneous and subcutaneous myxomas resected at age 2 years. He had a maternal aunt with cardiac and cutaneous myxomas, ovarian and uterine cancer, and suspected CC.

He was eutrophic, with normal weight and height, prepubertal, with hyperpigmented macules on the face and lips compatible with lentiginosis, preauricular and thoracic myxomas, and scars from previous resections. He had an echocardiogram, testicular and thyroid ultrasound without abnormalities, and laboratory tests with normal thyroid profile, cortisol, and prolactin, with no clinical signs of endocrine involvement.

He was evaluated by Genetics, which requested a panel of genes associated with hereditary tumors, identifying a heterozygous variant classified as probably pathogenic in the *PRKAR1A* gene, NM_002734.5:c.781A>T;p.(Lys261Ter). Follow-up was recommended according to established guidelines.^{2,5}

Nine months later, he consulted for increased appetite and weight gain, accompanied by hyperactivity. He maintained normal growth velocity and body mass index (BMI). Blood pressure (BP) was 108/66 mmHg (PC 90:110/70). He showed a rounded and flushed face, supraclavicular space occupation, increased

TABLE 1. Diagnostic criteria for Carney complex. Based on Stratakis³

MAJOR CRITERIA	<ul style="list-style-type: none"> • Cutaneous lentiginosis on the lips, conjunctiva, and mucous membranes. • Cutaneous-mucosal or cardiac myxomas. • Primary pigmented micronodular adrenocortical hyperplasia or paradoxical increase in UFC after dexamethasone. • Acromegaly associated with a GH-producing pituitary adenoma. • Testicular large-cell calcifying Sertoli cell tumor or calcifications on testicular ultrasound. • Thyroid carcinoma or multiple prepubertal hypoechoic nodules. • Psammomatous melanocytic schwannomas. • Blue nevi. • Mammary myxomatosis. • Multiple ductal mammary adenomas. • Osteochondromyxoma.
ADDITIONAL CRITERIA	<ul style="list-style-type: none"> • Affected first-degree relative. • Inactivating mutations in the <i>PRKAR1A</i> gene. • Activating mutations in the <i>PRKACA</i> or <i>PRKACB</i> gene.

UFC: urinary free cortisol; GH: growth hormone.

Carney complex is defined by two major criteria, one major criterion + one family member affected, or one major criterion + a confirmed variant.

abdominal fat, and dorsal hair growth.

With suspected CS, initial hormone studies were normal, however a 1 mg dexamethasone suppression test showed no cortisol suppression, and a 2 mg dexamethasone test showed a paradoxical increase in cortisol (46%), confirming endogenous hypercortisolism (Table 2).

Given the association between CC and PPNAD, an abdominal computed tomography (CT) scan with thin slices was requested, showing no lesions (Figure 1A).

Over time, the patient had reduced appetite and weight loss, with less facial flushing, confirming cyclical CS.

We decided to perform bilateral adrenalectomy guided by indocyanine green contrast. Histopathological analysis confirmed PPNAD in both adrenal glands (Figure 1B). The patient recovered favorably; supplementation with

hydrocortisone and fludrocortisone was initiated.

During follow-up, bilateral testicular calcifications associated with a nodular lesion in the left testicle were detected (Figure 1C), with normal prepubertal levels of antimüllerian hormone (AMH) and testosterone. Due to the nodule growth, a biopsy was performed, confirming LCCSCT (Figure 1D). He presented with transient and asymptomatic elevation in growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels.

The patient continues under regular clinical and ultrasonographic monitoring.

CLINICAL CASE 2

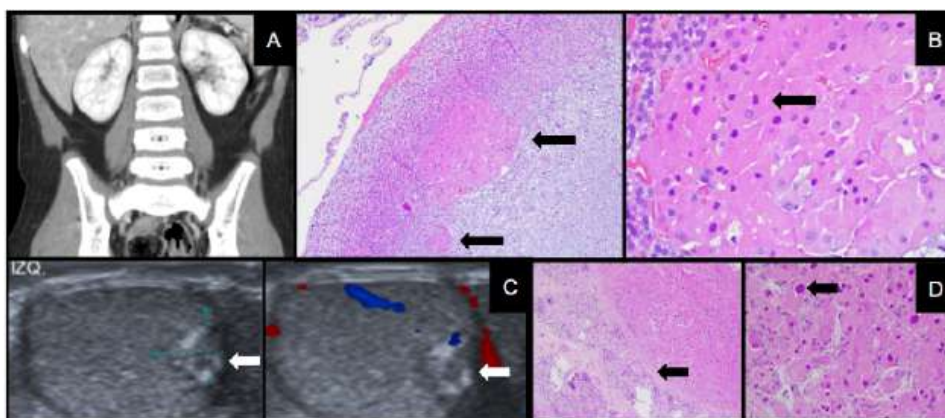
A 7-year-old boy, previously healthy, presented spontaneously to the Endocrinology Department with obesity and weight gain. He reported that, one year prior to presentation, he

TABLE 2. Hormonal studies at the onset of clinical symptoms

	CASE 1	Reference	CASE 2	Reference
Adrenal axis				
ACTH (pg/ml)	11.3	5-46	7.5	5-46
Basal cortisol (µg/dl)	16.1	3.9-24	4.9	5-30
Cortisol in suppression test - dexamethasone 1 mg (µg/dl)	8.3	<1.8	9.3	<1.8
Cortisol in suppression test - dexamethasone 2 mg (µg/dl)	11.9	<1.8	21.3	<1.8
Cortisol in suppression test - dexamethasone 8 mg (µg/dl)	-	-	31.1	<1.8
Nocturnal salivary cortisol (µg/dl)	0.14	0.14	0.39	<0.14
Dehydroepiandrosterone sulfate (ng/ml)	<150	80-870	<150	73-991
Delta 4 androstenedione (ng/ml)	<0.4	0.05-0.45	<0.3	0.05-0.45
17OH progesterone (ng/ml)	0.54	0.33-1.2	0.54	0.33-1.2
Basal UFC 1 (µg/m ²)	64	<72	8.8	<72
Baseline UFC 2 (µg/m ²)	70.4	<72	32.8	<72
UFC after 2 mg suppression test (µg/m ²)	118	<72	282	<72
UFC after 8 mg suppression test (µg/m ²)	-	-	418	<72
Somatotropic axis				
GH (ng/ml)	3.1	0.09-2.5	6.7	0.16-5.4
IGF-1 (ng/ml. SD)	209 (+1.9)	22-208	315 (+2.3)	57-277
BP3 (mg/L)	-	-	6.3 (+2.3)	2.6-4.8
Thyrotropic axis				
TSH (mIU/ml)	1.26	0.82-4.74	1.68	0.92-4.38
T4 (ug/dl)	8.9	6.1-10.9	9.7	6-16.4
Free T4 (ng/dl)	1.1	0.91-1.91	1.08	1.01-2.08
T3 (ng/ml)	1.1	0.99-2.14	2.74	0.93-2.3
Gonadal axis				
LH (mIU/ml)	0.06	<0.3	0.2	<0.3
FSH (mIU/ml)	0.14	<0.3	2.3	<0.3
Testosterone (ng/ml)	0.09	<0.36	0.06	<0.28
AMH (pmol/l)	726	238-1108	299	96-1131
Estradiol (pg/ml)	<13	<13-19	<13	<13-19

ACTH: adrenocorticotropic hormone; UFC: urinary free cortisol; GH: growth hormone; IGF-1: insulin-like growth factor 1; BP3: binding protein 3; SD: standard deviation; TSH: thyrotropin; T3: triiodothyronine; T4: thyroxine; LH: luteinizing hormone; FSH: follicle-stimulating hormone; AMH: antimüllerian hormone.

FIGURA 1. Additional studies for case 1



A: Abdominal Computer Tomography: No abnormalities.

B: Histologic sections of bilateral adrenalectomy: On the left, a microscopic nodular lesion (arrow), well defined, without capsule, immersed in the adrenal cortex. A smaller lesion with similar characteristics is evident nearby (arrow). On the right, a larger magnification of the lesion shows the large, eosinophilic cytoplasm of the nodule cells (arrow), which contrasts with the normal cells of the adjacent adrenal cortex.

C: Testicular ultrasound: A nodular image (arrow) measuring 5 × 4.5 mm with peripheral calcifications and poor vascularization is evident.

D: Histologic sections of testicular lesion: On the left, proliferation of large cells with extensive eosinophilic cytoplasm and an irregular capsule (arrow) containing them and separating them from the adjacent healthy testicular parenchyma. On the right, greater magnification shows some large, hyperchromatic nuclei (arrow), with no calcifications in the material studied.

had experienced weight gain, facial rounding, and facial flushing lasting three months, followed by a 9-month asymptomatic period, suggesting a diagnosis of cyclical Cushing syndrome (CS).

His height was between the 25 and 50 percentiles, he had central obesity (weight Z score 2.3), Cushingoid facies, Tanner stage G1 PH2, 2 ml testicles, hirsutism, and BP at the upper limit (109/69 mmHg, 95 BP percentile for height: 111/72).

Hormonal studies showed elevated nocturnal salivary cortisol, a 1 mg dexamethasone suppression test with no cortisol suppression, and a 2 mg dexamethasone suppression test with a paradoxical increase in UFC (859%), confirming endogenous hypercortisolism (Table 2).

Abdominal ultrasound and CT scans showed both adrenal glands visible, heterogeneous, and enlarged (Figure 2B).

With a strong suspicion of PPAD, further tests were requested to assess whether he met the criteria for CC. Results were normal, except for elevated baseline GH and IGF1 levels. An oral glucose tolerance test showed lack of GH suppression, indicating autonomous secretion, and a brain MRI identified a 2 mm lesion compatible with a pituitary microadenoma.

The results were interpreted as CC, and confirmed by the identification of a deletion involving part of the *PRKAR1A* gene

NM_002734.5:c.348+314_709-699del, classified as likely pathogenic.

Bilateral adrenalectomy was indicated, and PPAD was confirmed in both adrenal glands (Figures 2C and 2D). The patient progressed favorably and was supplemented with hydrocortisone and fludrocortisone.

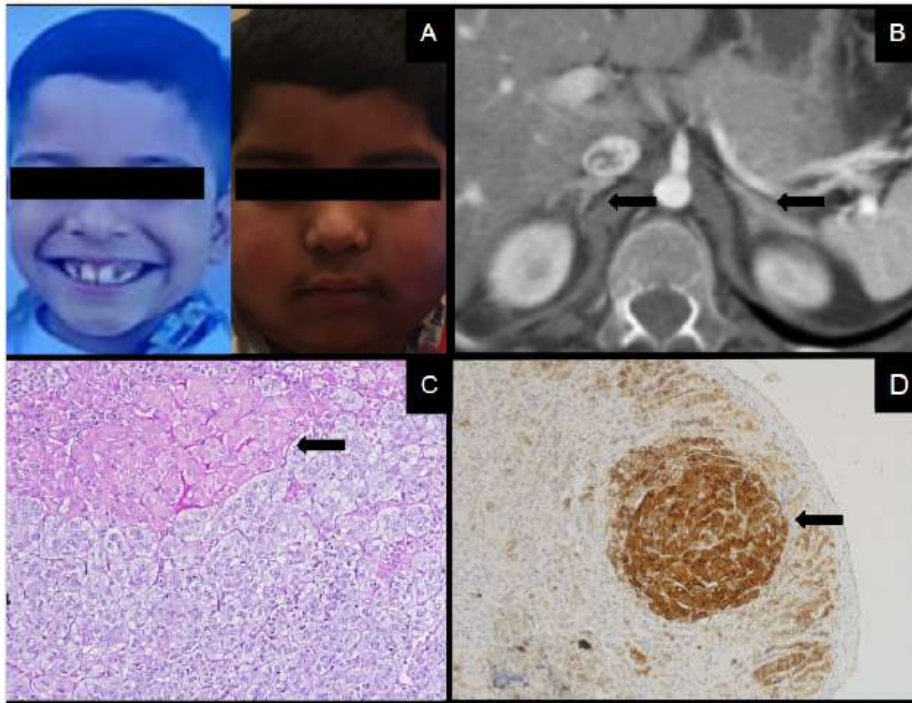
On reassessment of the somatotrophic axis after surgery, GH and IGF1 values were normal, so a watchful waiting approach was maintained. During follow-up, bilateral testicular microcalcifications without associated nodules were detected. The patient remains under periodic clinical and ultrasound monitoring with good overall progress.

DISCUSSION

We describe two patients with CC, a rare syndrome that was confirmed by molecular testing.

Both cases illustrate classic manifestations such as cyclic CS associated with PPAD, a severe and potentially life-threatening clinical condition. In the first case, the diagnosis was made promptly, as the patient was being monitored for CC; however, in the second case, CS was not initially suspected.

In hypercortisolism, growth retardation is a sign that accompanies obesity and distinguishes it from simple obesity. However, in PPAD, concomitant androgen hypersecretion, combined

FIGURE 2. Images and complementary studies of case 2

A: Photographs of the patient: Left, one year before diagnosis, and right, at the first consultation at the service.

B: Computed axial tomography of the abdomen with contrast showing enlargement of both adrenal glands (arrows), the right one measuring 3.5 mm and the left one 7.98 mm in anteroposterior diameter, with slight heterogeneity in contrast enhancement.

C: Pathological anatomy of bilateral adrenalectomy: Several well-circumscribed nodular foci (arrow) are observed, unencapsulated and less than 1 mm in size at the cortical level, consisting of large cells with eosinophilic cytoplasm and vesicular nuclei, and isolated cells show a light brown granular pigment.

D: Pathological anatomy of bilateral adrenalectomy: Synaptophysin-positive immunohistochemistry is observed (arrow).

with the cyclical nature of hypercortisolism, can mitigate this clinical sign.

In case 1, molecular testing confirmed the diagnosis of CC, provided warning signs, and allowed close monitoring, leading to early diagnosis after a single cycle compatible with CS. In case 2, the first cycle was not recognized, delaying diagnosis until the second cycle.

Endogenous CS is diagnosed by detecting elevated UFC, loss of circadian rhythm with elevated nocturnal salivary cortisol (as seen in case 2), and lack of suppression in tests (in both patients). However, the biochemical hallmark of PPNAD is a paradoxical increase in UFC during the dexamethasone suppression test.

Bilateral adrenalectomy in one stage is the first-line treatment,² even if the characteristic “pearl necklace” images generated by the presence of nodules smaller than 1 cm surrounded by atrophic areas^{6,7} (only visible in case 2) are not observed.

Regarding associated endocrine disorders,

both patients presented with altered somatotrophic axis. Elevations in GH, IGF-1, or abnormal GH suppression in oral glucose tolerance testing have been reported in up to 75% of cases, with 10–12% of pituitary adenomas. These findings are usually transient and asymptomatic, so the recommended approach is observation.⁸

LCCSCT represent about 1% of testicular tumors and are characterized by AMH production and aromatase activity with increased estradiol levels (which can lead to gynecomastia), though they are not always clinically evident, as seen in both of our patients. Current guidelines classify LCCSCTs as benign, and the recommended management is expectant,⁹ unless compressive symptoms or signs of malignancy are present. In case 1, the increase in size and the presence of an associated nodule led to a biopsy, and malignant transformation was ruled out.

Long-term surveillance is essential in patients with CC, particularly given the risk

of complications such as testicular tumors or additional endocrine disorders. These cases reinforce the need for a personalized approach and ongoing follow-up in patients with CC, contributing to a better understanding of this rare entity and its phenotypic variability.

PPNAD should be suspected in patients with cyclic Cushing syndrome, and its association with CC should be considered. In cases of strong clinical suspicion, a suppression test should be performed to demonstrate the characteristic paradoxical response and allow an early diagnosis to avoid the long-term repercussions of hypercortisolism. ■

Acknowledgments

Marta Ciaccio and Gabriela Guercio actively participated in the discussion of the patients. Roxana Marino and Natalia Pérez Garrido participated in the molecular analysis of this entity.

REFERENCES

1. Bosco Schamun MB, Correa R, Graffigna P, De Miguel V, Fainstein Day P. Carney complex review: Genetic features. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018;65(1):52-9.
2. Kamilaris CDC, Rueda Faucz F, Voutetakis A, Stratakis CA. Carney Complex. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(2-03):156-64.
3. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4041-6.
4. Louiset E, Stratakis CA, Perraudin V, Griffin KJ, Libé R, Cabrol S, et al. The paradoxical increase in cortisol secretion induced by dexamethasone in primary pigmented nodular adrenocortical disease involves a glucocorticoid receptor-mediated effect of dexamethasone on protein kinase A catalytic subunits. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2406-13.
5. Kaltsas G, Kanakis G, Chrousos G. Carney Complex. [Updated 2023 Jul 13]. In: Feingold KR, Ahmed F, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al (eds). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. [Accessed on: June 30, 2025]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279117/#>
6. Sun J, Ding L, He L, Fu H, Li R, Feng J, et al. The clinical characteristics and pathogenic variants of primary pigmented nodular adrenocortical disease in 210 patients: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1356870.
7. Memon SS, Thakkar K, Patil V, Jadhav S, Lila AR, Fernandes G, et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD): single centre experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(4):391-7.
8. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M85-97.
9. Gourgari E, Saloustros E, Stratakis CA. Large-cell calcifying Sertoli cell tumors of the testes in pediatrics. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(4):518-22.

Hiperplasia adrenal primaria nodular pigmentada: reflexiones a partir de un caso y el legado del Dr. Carney

Primary pigmented nodular adrenal disease: reflections from a case and the legacy of Dr. Carney

El artículo recientemente publicado en esta revista, "Síndrome de Cushing cíclico y alteraciones endocrinas en dos niños con complejo de Carney" por la Dra. Feller y colaboradores, aporta valiosa información al resaltar la complejidad clínica y diagnóstica de estas entidades.^{1,2} La comunicación de ambos casos resulta fundamental para la comunidad médica, ya que amplía la experiencia colectiva en un campo donde los reportes individuales son esenciales.

Ese trabajo me llevó a evocar un caso que presentamos hace 25 años, en la XIV Reunión de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (Ushuaia, 2000) con las Dras. S. Bengolea, C. Calvar y L. Contreras. En esa oportunidad comunicamos una paciente con hiperplasia adrenal primaria nodular pigmentada (PPNAD por sus siglas en inglés), una causa infrecuente de síndrome de Cushing, que nunca llegó a ser publicada en extenso.

La primera descripción clínica del síndrome de Cushing fue realizada por Harvey W. Cushing en 1932.¹ El hipercortisolismo endógeno continúa siendo un desafío diagnóstico, dada su rareza (aproximadamente 10 casos por millón), la superposición con otras enfermedades y la ausencia de signos patognomónicos. Dentro de las causas, la de origen adrenal representa cerca del 20 %, y la PPNAD constituye una de las variantes más infrecuentes, reconocida como entidad clínica diferente en 1952,² y posteriormente caracterizada en detalle en relación con el complejo de Carney.³⁻⁶

Nuestra paciente, de 17 años, consultó en 1997 con signos clásicos de Cushing. Los estudios endocrinos y de imágenes descartaron dependencia de ACTH y neoplasia adrenal, y la resonancia mostró engrosamiento micronodular en una glándula. Sin hallazgos compatibles con complejo de Carney ni mutación confirmada en el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos por el Dr. C Stratakis, se realizó una adrenalectomía laparoscópica unilateral en el Hospital Fernández de la Ciudad de Buenos Aires, quedando pendiente para un segundo tiempo la

contralateral, que no requirió hasta la actualidad.

A pesar que la PPNAD se considera típicamente bilateral, la evolución clínica fue sorprendentemente favorable: regresión de los signos de hipercortisolismo, normalización bioquímica, descenso ponderal, y embarazos posteriores con cuatro hijos sanos. Tras más de dos décadas de seguimiento, la paciente se mantiene sin recurrencia.

En el año 2000 tuve la oportunidad de realizar una pasantía en la Clínica Mayo en Rochester MN, Estados Unidos, donde fui recibida personalmente por el Dr. J. Aidan Carney, quien confirmó el diagnóstico histológico de nuestra paciente y compartió valiosas reflexiones sobre la enfermedad.⁶ Desde entonces mantuvimos una comunicación a distancia que se prolongó durante varios años, en la que él reiteraba que, aunque la PPNAD es casi siempre bilateral, algunos pacientes pueden beneficiarse clínicamente de una adrenalectomía unilateral, aunque la imprevisibilidad de la enfermedad limita establecer criterios de selección.

Sus comentarios –críticos y a la vez alentadores– reforzaban la necesidad de reportar casos individuales para valorar la heterogeneidad de esta patología rara.

La experiencia descrita subraya el valor del seguimiento prolongado en entidades poco frecuentes y el aporte insustituible de los reportes clínicos para ampliar nuestro entendimiento. El artículo de Feller y colaboradores se suma en esta misma línea, resaltando la importancia de comunicar casos que, aunque infrecuentes, aportan enseñanzas fundamentales.

También refleja la importancia de la mentoría y visión del Dr. Carney, gran patólogo anatómico e investigador endocrino, cuyo legado científico y humano permanece vigente tras su fallecimiento en 2024. En memoria de él, comparto este caso como ejemplo del impacto que un solo paciente, una observación clínica y un diálogo académico pueden tener en la construcción del conocimiento médico.

Viviana RËPipman[©]

Comité Endocrinología SAP

Ex Servicio de Pediatría

Hospital General de Agudos E. Tornú

Correspondencia para Viviana RËPipman:

vivipipman@gmail.com

REFERENCIAS

1. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophylism). *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1932;50:137-95.
2. Rose EK, Enterline HT, Rhoads JE, Rose E. Adrenal cortical hyperfunction in childhood: report of a case with adrenocortical hyperplasia and testicular adrenal rests. *Pediatrics.* 1952;9(4):475-84.
3. Carney JA, Young WF. Primary pigmented nodular adrenocortical disease and its associated conditions. *Endocrinologist.* 1992;2(1):6-21.
4. Perry R, Nieman LK, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Loriaux JL, Doppman JL, et al. Primary adrenal causes of Cushing's syndrome. Diagnosis and surgical management. *Ann Surg.* 1989;210(1):59-68. doi: 10.1097/00000658-198907000-00010.
5. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore).* 1985;64(4):270-83.
6. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4041-6. doi: 10.1210/jcem.86.9.7903.

Actualidad

LA PUNCIÓN BIOPSIA HEPÁTICA

POR EL

DR. HECTOR O. RINALDI

La punción hepática es un método antiguo. Esta idea fué introducida por aquellos que practicaban punciones en abscesos de hígados, los que notaron que era posible recoger pequeños fragmentos de este tejido.

Erlich en 1883, relata ya la importancia de este procedimiento. Luego otros autores citan casos aislados; pero a partir de 1930, después del trabajo de los autores escandinavos Iversen y Roholm, los cuales estudiaron las alteraciones hepáticas en la ictericia catarral, que se generaliza el procedimiento y adquiere gran importancia.

Se ha destacado su valor como medio de diagnóstico. Para conocer la participación hepática en distintas enfermedades, seguir su evolución y valorar los medios terapéuticos empleados. Como también para relacionar el estado hepático con los resultados de las pruebas funcionales.

MATERIAL.—La mayoría de los que la practican, utilizan agujas de punciones comunes con ligeras modificaciones personales, relativas al largo, a la forma y al filo del bisel, que debe ser punzante y filoso, de manera que permita atravesar fácilmente los tegumentos y reducir al mínimo el trauma hepático.

Las distintas agujas se pueden sintetizar en dos tipos: uno, en las que para la extracción del tejido hepático, es necesario efectuar una aspiración con una jeringa; y el otro, en que no es necesario este paso, ya que por sí misma lo extrae.

Entre las primeras, la más usada es la que introdujeron Iversen y Roholm, que consta de un trócar de 18 cm de largo y 2 mm de diámetro, cuya extremidad no es biselada, pero sí filosa, presentando dos muescas, de manera que su circunferencia formaría una línea ondulada; y de un mandril más largo que el trócar y punzante.

Entre las segundas se destaca la de Vim Sylverman, que se compone de una aguja de 7 cm de largo y 2 mm de diámetro, de bisel corto; un mandril; y una pinza de biopsias, 2 cm más larga que la aguja, formada por dos ramas elásticas ligeramente separadas; lo cual permite al atravesar el tejido hepático, retener entre ellas la porción de parénquima que atraviesa.

ELECCIÓN DEL PUNTO DE PUNCIÓN.—Se puede abordar al hígado por dos vías: la abdominal y la torácica.

La más común es la vía abdominal, para preferirla es indispensable que el hígado sea palpable. Algunos eligen hacerla justamente debajo del reborde costal sobre la línea axilar anterior a la medio clavicular; otros, como J. Meneghello, inmediatamente por debajo del borde inferior hepático, dirigiendo la aguja oblicuamente hacia arriba para evitar atravesar la lengüeta hepática de una cara a la otra.

En caso de no palpase el hígado, Barón recomienda efectuarla debajo del reborde costal derecho del epigastrio, dirigiendo la aguja hacia la axila del mismo lado.

Por la vía torácica, se aconseja hacerla en el noveno espacio, sobre la línea axilar anterior (J. Chaptal) o posterior (Iversen y Roholm), las cuales presentan la ventaja de permitir la punción por pequeño que sea el volumen hepático; pero tiene el inconveniente que atraviesa el fondo de saco pleural, el diafragma y que la aguja queda fija, pudiendo el movimiento del hígado, con la respiración, provocar una desgarradura grave. Cuando se utiliza esta vía, debe hacerse efectuar previamente al paciente una espiración forzada, y que permanezca en apnea hasta que la aguja penetre en el hígado.

TÉCNICA.—Como medidas previas a la punción se aconseja: la administración de un sedante suave; anestesia local de los distintos planos desde la piel hasta el peritoneo inclusive, con lo cual se consigue que esta maniobra sea indolora, evitando así, la reacción del paciente; y hacer una incisión pequeña de la piel, para facilitar la introducción del trócar.

Si se utiliza la aguja de Iversen y Roholm, se recomienda seguir las normas siguientes: 1º Se introduce el trócar con su mandril efectuando un movimiento de barreno, hasta llegar al hígado. Una vez en él, se retira el mandril. Se coloca la jeringa, y aspirando fuertemente se hunde la aguja un mm, dándole un movimiento de rotación; luego, cambiando de dirección, se introduce unos milímetros más. Con la primera de estas maniobras, se consigue tomar una cantidad de tejido, y con la otra, separarlo definitivamente del resto. El tejido hepático extraído puede estar formado por una columna de medio y un centímetro de largo y un milímetro de diámetro, o por pequeños fragmentos mezclados con sangre, cuya coagulación se evita diluyéndolos en el momento con suero fisiológico.

La técnica con la aguja de Vim Sylverman es la siguiente: una vez efectuada la pequeña incisión, se introduce el trócar munido de su mandril, hasta llegar al hígado. Se saca éste, y se pone la pinza bivalva. Luego manteniéndola fija, se hunde unos 2 cm el trócar efectuando un movimiento rotatorio; con lo que se consigue desprender la porción contenida entre las dos hojas de la pinza, del resto del tejido. El trozo extraído mide de 2 a 3 cm de largo y 2 mm de ancho.

El uso del mandril no es indispensable, y algunos lo contraindican por aumentar el tiempo de permanencia de la aguja en el hígado. Cuando

no se usa se efectúa la punción directamente con el trocar y la pinza bivalva parcialmente introducida.

CONTRAINDICACIONES.—Antes de efectuar una punción hepática, hay que investigar: el tiempo de protrombina, de sangría y coagulación. En el caso de estar alterados deben efectuarse los tratamientos correspondientes a obtener su normalización. Algunos, pese a ser el tiempo de protrombina normal, hacen vitamina K a dosis de 100 a 200 miligramos, los tres días que anteceden a la punción.

Por percusión es necesario asegurarse que no haya interposición cólica; lo mismo que ascitis, en cuyo caso hay que efectuar previamente una punción evacuadora.

El borde posterior, la cara inferior y el surco transversal, se consideran zonas peligrosas por ser muy vascularizadas.

En los casos de quiste hidático, abscesos o colangitis no debe efectuarse, porque existe el peligro de complicaciones posteriores.

La fiel observación de estas contraindicaciones, unido a una buena técnica y rapidez en las maniobras, hacen a la punción hepática un método inocuo. Así lo demuestran en niños, los trabajos de J. Meneghelli y J. Chaptal, que han efectuado cada uno más de un centenar de punciones, sin ningún accidente fatal, y en más de un 90 % sin ninguna consecuencia inmediata ni ulterior.

COMPLICACIONES.—La principal complicación es la hemorragia. Estudios efectuados bajo control óptico con el peritoneoscopio, demuestran que todos los hígados sangran en forma de pequeñas gotas, durante unos 30 a 60 segundos, tiempo que se hace más largo en caso de congestión crónica. Hemorragia de mayor magnitud puede producirse por herida de algún vaso (subdiafragmáticos, hepáticos); se manifiesta por síntomas de hemorragia interna, y signos de ascitis. Por esto, se aconseja que todo paciente guarde reposo absoluto, con vigilancia médica cada 6 horas, durante dos días. Al que precozmente, ante el menor cambio notado en el pulso y tensión arterial se le debe efectuar, como principal medida, una transfusión sanguínea.

Dolor localizado en la zona hepática, a veces irradiado al hemitórax, u hombro derecho, se presenta en algunos enfermos. En general es bien tolerado, ya que es poco intenso, y cede con analgésicos.

La perforación del colon y vesícula biliar, son complicaciones raras; y no producen accidentes mortales tratándolas convenientemente.

El colapso del lóbulo inferior pulmonar, espasmo de glotis, enfisema subcutáneo y neumotórax se han observado en casos de punción trans-torácica.

Otras complicaciones son reacción febril y meteorismo.

IMPORTANCIA.—Siendo el hígado un órgano uniformemente estruc-

turado, en el cual la mayoría de las alteraciones son difusas, el valor del estudio histológico de una pequeña porción de parénquima, es de extraordinario valor para efectuar una investigación diagnóstica.

Son muchos los casos descriptos por los que utilizan este método, en los cuales, él fué decisivo para el diagnóstico; que con el estudio clínico y los procedimientos corrientes, no había podido ser establecido.

En pediatría es de indudable valor para diagnosticar algunos casos de ictericia (del recién nacido, del lactante o del niño mayor), en tesaurismosis; tumores benignos o malignos primitivos; simpatomas; cirrosis; enfermedad cística, etc.

J. Chaptal y colaboradores, estudiaron el estado hepático en distintas enfermedades del niño, así en 47 casos con toxicosis encuentran solamente tres estructuras normales, 36 con una esteatosis hepática y los demás con hepatitis mesenquimatosa o parenquimatosa. Esta esteatosis, la mayoría de las veces evoluciona paralelamente con el cuadro de toxicosis, otras veces es posterior, produciendo un segundo estado gravísimo, frecuentemente mortal; y en sólo dos casos establecieron que era primitiva, interpretando a la toxicosis como un cuadro terminal.

En miliare pulmonares, asociadas o no con signos cavitarios, describen en más de un 50 % folículos tuberculosos, asociándose a veces una degeneración parenquimatosa.

Tratados con estreptomycin y quimioterapias, los elementos foliculares desaparecieron sin dejar lesiones cicatrizales. Los hígados en su mayoría retornaron a la normalidad, quedando algunos con una degeneración parenquimatosa parcial.

En sífilis congénita encuentran un infiltrado celular de histiocitos, plasmocitos y linfocitos, en los espacios porta y en el mesénquima lobular. Una reacción metaplásica mioide con predominio eritroblástico, y dilataciones linfáticas y vasculares con neoformaciones. Además, en algunos casos, se asocia una degeneración parenquimatosa.

El tratamiento a base de penicilina resultó eficaz, volviendo los hígados prontamente hacia la normalidad, quedando algunas cicatrices fibrosas. Sin embargo, en algunos tratados tardíamente, se observó una mejoría clínica, evolucionaron hacia la cirrosis.

En niños con cirrosis hepáticas se pudo establecer el origen (obstrutivo, inflamatorio, por factores Rh y sífilis); en otros punzados tardíamente, se encontró una esclerosis terminal, no siendo posible determinar su agente etiológico.

Estos autores describen también alteraciones típicas en: hepatitis brucelósica, enfermedad de Von Gierke, síndrome de Mauriac, Kala-Azar, y linfocitosis infecciosas.

En niños dstróficos con signos de pelagra, Gillman y Gillman observaron en la mayoría de ellos una esteatosis hepática. Establecieron distintos grados (I-II-III), usando como criterio, la cantidad y forma de

depositarse la grasa (glóbulos ocupando toda la célula, gotas gruesas, finas partículas), el estado de los sinusoides cerrados o no, la presencia de vacuolas, el estado de citoplasma, etc. Notando que a medida que mejoraba el estado general, el hígado pasaba de un grado a otro, hasta conseguir su normalización.

J. Meneghello, en Chile, encontró las mismas alteraciones hepáticas, en niños desnutridos. Estudió en ellos las distintas pruebas de floculación (oro coloidal, rojo escarlata, timol, cefalino colesterol, Takata-Ara); observando que si bien están alteradas, no guarda relación su intensidad, con el grado de esteatosis, ni con la condición general.

Los resultados obtenidos por numerosos investigadores, que efectuaron punciones hepáticas al comienzo de las diversas hepatitis establecen que cada una de ellas tiene un cuadro histológico típico, que permite efectuar un diagnóstico seguro acerca de su etiología. Comparando estos resultados con los de las pruebas funcionales notaron que, si bien éstas son de gran valor prestando eficaz colaboración a la clínica para establecer el diagnóstico, en algunos casos sus resultados son dudosos y la interpretación se hace difícil sin el empleo de la biopsia.

Iversen y Roholm en estudios efectuados en hepatitis a virus describen distintos estados hepáticos de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y los cambios que se producen con la evolución, ya hacia la curación, atrofia o cirrosis.

Siendo el hígado, metabólicamente la más compleja de todas las vísceras, donde su fisiología normal y patológica no está aún completamente conocida; la punción biopsia abre por intermedio de estudios histológicos e histoquímicos, un gran campo de experimentación para un mejor conocimiento.

Su aporte a la clínica es de gran importancia, como establecen los distintos trabajos mencionados, ya sea utilizándola para efectuar una investigación diagnóstica; en algunos casos único medio para poder establecerlo, y en otros para confirmarlo. Para poder efectuar un estudio completo del estado hepático en distintas enfermedades que lo alteran directa o indirectamente, seguir los cambios que se producen con la evolución, valorar los tratamientos efectuados, y al mismo tiempo tener un conocimiento más exacto de las relaciones existentes entre el estado hepático y las alteraciones de las pruebas funcionales.

BIBLIOGRAFIA

- Baron.—Aspiration for removal of biopsy material from the liver. "Arch. of Int. Med.", 1939; 63, 276.
- Iversen y Roholm.—Changes in the liver in acute epidemic hepatitis "Acta Path. et Microb. Scand.", 1939; 16, 427.
- Iversen y Roholm.—On aspiration biopsy of the liver with remarks on its diagnosis. "Acta Med. Scand.", 1939; vol. CII, I, 16.
- Hofebauer, F. W.—Needle biopsy of the liver. "J. A. M. A.", June 21, 1947; 134, 666-670.

- Sherlock, S.*—Technic and diagnostic application of aspiration biopsy cases. "El Día Méd.", abril 1949, 19, 458-464.
- Mac Michel, J.*—Disease of liver review of clinical of biochemical problems as revealed by sistematic biopsy studies. "J. A. M. A.", may 15, 1948; 137, 234-236.
- Popper, H. y Franklin, J. M.*—Diagnose of hepatitis by histologic and funtional laboratory methods. "J. A. M. A.", may 15, 1948; 137, 230-234.
- Gillman, T. y Gillman, J.*—Hepatic damage in infantile pellagra and its response to vitamin, liver, and dried stomach therapy as determined by repeated liver biopsies.
- Meneghello, J.*—Biopsia hepática. Análisis critico de su importancia en clínica. "Rev. Chil. de Ped.", 1947; 18, 322.
- Meneghello, J.*—Desnutrición en el lactante mayor. Central de Public., Santiago de Chile. 1949.
- Cazal, P.*—La potion biopsie du foie methode et resultats. "Union Med. du Canada", april 1948; 77, 426-432.
- Lambotte.*—La punción biopsia en el diagnóstico de afecciones hepáticas. "Rev. Belge de Sc. Méd.", 1946, t. XVI, p. 189.
- Chaptal, J.; Cazal, P.; Brunel, D. y Jean, R.*—La punción biopsia en pediatria. "Arch. Franç. de Ped.", 1950; t. VII, n° 15, p. 449.
- Chaptal, J.; Cazal, P.; Brunel, D. y Jean, R.*—El higado en el curso de la toxicosis. "Arch. Franç. de Ped.", 1950; t. VII, n° 15, p. 465.

Revisores de los trabajos recibidos durante el año 2025

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 2025.

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>Abdo Ferez, María Marta</i>	<i>Cortassa, Carina</i>	<i>González Gabelloni, Verónica</i>
<i>Affranchino, Pablo</i>	<i>Corti, Marcelo</i>	<i>Granados, Natalia</i>
<i>Aguirre, Juan</i>	<i>Costanzo, Mariana</i>	<i>Grandi, Carlos</i>
<i>Alonso, Guillermo</i>	<i>Cudeiro, Patricia</i>	<i>Grappasonno, Silvia</i>
<i>Álvarez, Fernando</i>	<i>Cuestas, Eduardo</i>	<i>Gryngarten, Mirta</i>
<i>Araujo, María Beatriz</i>	<i>Cuestas, Giselle</i>	<i>Guelbert, Guillermo</i>
<i>Armando, Adela Margarita</i>		<i>Guinot, María</i>
<i>Avalos, Vanesa</i>	<i>D'Alessandro, Virginia</i>	<i>Gurmandi, María Elisa</i>
<i>Aziz, Mariana</i>	<i>D'Agostino, Daniel</i>	
	<i>Dayan, Patricia</i>	<i>Heinen, Fernando</i>
<i>Balestracci, Alejandro</i>	<i>De Grandis, Elizabeth</i>	
<i>Barría, Sandra</i>	<i>De Lillo, Leonardo</i>	<i>Ingrata, Adriana</i>
<i>Basack, Nora</i>	<i>Del Pino, Mariana</i>	<i>Intruvini, Silvia</i>
<i>Beaudoin, Laura</i>	<i>Del Río, Ramiro</i>	<i>Iolster, Tomás</i>
<i>Bellomo, María Mercedes</i>	<i>Dicembrino, Manuela</i>	
<i>Bermúdez, Carolina</i>	<i>Duran, Pablo</i>	<i>Jorro Barón, Facundo</i>
<i>Bertini, Carolina</i>	<i>Dvorkin, Julia</i>	<i>Juárez, María del Valle</i>
<i>Bokser, Vivian</i>		<i>Juchli, Mariana</i>
<i>Bresso, Paula</i>	<i>Ellis, Alejandro</i>	<i>Justich, Pablo</i>
<i>Brunetto, Oscar</i>	<i>Esandi, María Eugenia</i>	
<i>Buamscha, Daniel</i>	<i>Eymann, Alfredo</i>	<i>Kaminker, Patricia</i>
<i>Bujan, María</i>		<i>Kelmansky, Diana</i>
<i>Busaniche, Julio</i>	<i>Faifman, Ruth</i>	<i>Kleppe, Soledad</i>
<i>Busquet, Laura</i>	<i>Fernández, Adriana</i>	
	<i>Fernández Gallardo, María</i>	<i>Landry, Luis</i>
<i>Caballero, Marta</i>	<i>Ferola, Fausto</i>	<i>Larcade, Ramón</i>
<i>Cacchiarelli, Nicolás</i>	<i>Ferraro, Mabel</i>	<i>Lejarraga, Horacio</i>
<i>Cammarata-Scalisi, Francisco</i>	<i>Finkelstein, Juliana</i>	<i>Lentini, Eduardo</i>
<i>Cannizzaro, Claudia</i>	<i>Fraquelli, Lidia</i>	<i>Leschinsky, Viviana</i>
<i>Cantón, Cecilia</i>		<i>López, Paula</i>
<i>Casanovas, Alejandra</i>	<i>García Barthe, Mónica</i>	<i>López Luro, Juan</i>
<i>Casanueva, Enrique</i>	<i>García Bournissen, Facundo</i>	<i>Lución, María Florencia</i>
<i>Cavalieri, María</i>	<i>Garnero, Analía</i>	
<i>Ceballos, Gabriela</i>	<i>Gervasoni, María</i>	<i>Maffey, Alberto</i>
<i>Cecchi, Griselda</i>	<i>Giacomone, Delfor</i>	<i>Malla, Ivone</i>
<i>Ceriotto, Mariana</i>	<i>Gigliotti, Emiliano</i>	<i>Mangialavori, Guadalupe</i>
<i>Cervio, Andrés</i>	<i>Giménez, Vanesa</i>	<i>Martínez, Luis Marcelo</i>
<i>Chang, Daniel</i>	<i>Goldfarb, Guillermo</i>	<i>Maxit, Clarisa</i>
<i>Ciaccio, Marta</i>	<i>Gómez, Karina</i>	<i>Molina, María Paz</i>
<i>Cinquegrani, Karina</i>	<i>Gómez Garrido, Pablo</i>	<i>Mónaco, María Julia</i>
<i>Ciocca, Mirta</i>	<i>Gómez Saldaño, Ana María</i>	<i>Monteverde, Gabriela</i>
<i>Cocucci, Cecilia</i>	<i>González, Fernando</i>	<i>Monteverde, Marta</i>
<i>Cohen Arazí, Laura</i>	<i>González, Horacio</i>	<i>Moreno, Laura</i>
<i>Conde, Fernanda</i>	<i>González, Natalia</i>	<i>Mouesca, Juan Pablo</i>
<i>Contrera, Pamela</i>	<i>González, Norma</i>	<i>Muntadas Rausei, Javier</i>

Navarro, Lucas
Negrette, Claudia

Ocampo, Dolores
Ormaechea, María
Ortiz, Gonzalo
Ossorio, Fabiana
Otaño, Lucas

Palermo Bataille, Silvia
Panattieri, Néstor
Parra, Adriana
Pérez, Guadalupe
Pérez, Lucía
Petracca, Pablo
Pose, José
Pringe, Alejandra
Pujadas, Mónica

Quesada, Javier
Quintero, Fabián

Rampi, María Gabriela
Rodríguez, Estela

Rodríguez, Hugo
Rodríguez, María Gabriela
Rolón, Eduardo Daniel
Rossetti, Estefanía
Rosso, Diego
Ruíz, Javier

Sabban, Martín
Sala, María Cecilia
Salim, Maximiliano
Sánchez, Susana
Sánchez Andrés, Antonio
Sánchez Antelo, Victoria
Schteinschnaider, Angeles
Scrigni, Adriana
Selzer Soria, Erika
Sevilla, María Eugenia
Silvera Ruiz, Silene
Sinopoli, Nora
Soto Conti, Constanza

Tabacco, Omar
Taffarel, Pedro
Tenenbaum, Silvia
Tonietti, Miriam

Torres, Fernando
Torres, Silvio
Toso, Paulina
Trentadue, Julio
Turina, Deborah

Uribe M, Mario

Vaccari, Marina
Valdivieso, Adriano
Valerio, Andrea
Vaucheret Paz, Esteban
Vaz Ferreira, Catalina
Vecchiarelli, Carmen
Vera García, Manuel
Vinderola, Gabriel

Wedde, Gabriela
Wetling, Ignacio

Yulitta, Horacio

Zubiri, Cecilia
Zubizarreta, Pedro

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 2025 y hacen posible la presencia de esta sección.

Caprotta, Gustavo
Ceriotto, Mariana
Chiolo, María José

Melamud, Ariel
Otero, Paula

Parisi, Claudio
Pedrouzo, Silvina

Reviewers of manuscript received during 2025

The following list includes those who reviewed the manuscripts submitted to *Archivos Argentinos de Pediatría*, from January 1 to December 31, 2025

The editorial team deeply thanks all of you for the very important task you have accomplished, with dedication and responsibility.

<i>Abdo Ferez, María Marta</i>	<i>Cortassa, Carina</i>	<i>González Gabelloni, Verónica</i>
<i>Affranchino, Pablo</i>	<i>Corti, Marcelo</i>	<i>Granados, Natalia</i>
<i>Aguirre, Juan</i>	<i>Costanzo, Mariana</i>	<i>Grandi, Carlos</i>
<i>Alonso, Guillermo</i>	<i>Cudeiro, Patricia</i>	<i>Grappasonno, Silvia</i>
<i>Álvarez, Fernando</i>	<i>Cuestas, Eduardo</i>	<i>Gryngarten, Mirta</i>
<i>Araujo, María Beatriz</i>	<i>Cuestas, Giselle</i>	<i>Guelbert, Guillermo</i>
<i>Armando, Adela Margarita</i>		<i>Guinot, María</i>
<i>Avalos, Vanesa</i>	<i>D'Alessandro, Virginia</i>	<i>Gurmandi, María Elisa</i>
<i>Aziz, Mariana</i>	<i>D'Agostino, Daniel</i>	
	<i>Dayan, Patricia</i>	<i>Heinen, Fernando</i>
<i>Balestracci, Alejandro</i>	<i>De Grandis, Elizabeth</i>	
<i>Barría, Sandra</i>	<i>De Lillo, Leonardo</i>	<i>Ingrata, Adriana</i>
<i>Basack, Nora</i>	<i>Del Pino, Mariana</i>	<i>Intruvini, Silvia</i>
<i>Beaudoin, Laura</i>	<i>Del Río, Ramiro</i>	<i>Iolster, Tomás</i>
<i>Bellomo, María Mercedes</i>	<i>Dicembrino, Manuela</i>	
<i>Bermúdez, Carolina</i>	<i>Duran, Pablo</i>	<i>Jorro Barón, Facundo</i>
<i>Bertini, Carolina</i>	<i>Dvorkin, Julia</i>	<i>Juárez, María del Valle</i>
<i>Bokser, Vivian</i>		<i>Juchli, Mariana</i>
<i>Bresso, Paula</i>	<i>Ellis, Alejandro</i>	<i>Justich, Pablo</i>
<i>Brunetto, Oscar</i>	<i>Esandi, María Eugenia</i>	
<i>Buamscha, Daniel</i>	<i>Eymann, Alfredo</i>	<i>Kaminker, Patricia</i>
<i>Bujan, María</i>		<i>Kelmansky, Diana</i>
<i>Busaniche, Julio</i>	<i>Faifman, Ruth</i>	<i>Kleppe, Soledad</i>
<i>Busquet, Laura</i>	<i>Fernández, Adriana</i>	
	<i>Fernández Gallardo, María</i>	<i>Landry, Luis</i>
<i>Caballero, Marta</i>	<i>Ferola, Fausto</i>	<i>Larcade, Ramón</i>
<i>Cacchiarelli, Nicolás</i>	<i>Ferraro, Mabel</i>	<i>Lejarraga, Horacio</i>
<i>Cammarata-Scalisi, Francisco</i>	<i>Finkelstein, Juliana</i>	<i>Lentini, Eduardo</i>
<i>Cannizzaro, Claudia</i>	<i>Fraquelli, Lidia</i>	<i>Leschinsky, Viviana</i>
<i>Cantón, Cecilia</i>		<i>López, Paula</i>
<i>Casanovas, Alejandra</i>	<i>García Barthe, Mónica</i>	<i>López Luro, Juan</i>
<i>Casanueva, Enrique</i>	<i>García Bournissen, Facundo</i>	<i>Lución, María Florencia</i>
<i>Cavalieri, María</i>	<i>Garnero, Analía</i>	
<i>Ceballos, Gabriela</i>	<i>Gervasoni, María</i>	<i>Maffey, Alberto</i>
<i>Cecchi, Griselda</i>	<i>Giacomone, Delfor</i>	<i>Malla, Ivone</i>
<i>Ceriotto, Mariana</i>	<i>Gigliotti, Emiliano</i>	<i>Mangialavori, Guadalupe</i>
<i>Cervio, Andrés</i>	<i>Giménez, Vanesa</i>	<i>Martínez, Luis Marcelo</i>
<i>Chang, Daniel</i>	<i>Goldfarb, Guillermo</i>	<i>Maxit, Clarisa</i>
<i>Ciaccio, Marta</i>	<i>Gómez, Karina</i>	<i>Molina, María Paz</i>
<i>Cinquegrani, Karina</i>	<i>Gómez Garrido, Pablo</i>	<i>Mónaco, María Julia</i>
<i>Ciocca, Mirta</i>	<i>Gómez Saldaño, Ana María</i>	<i>Monteverde, Gabriela</i>
<i>Cocucci, Cecilia</i>	<i>González, Fernando</i>	<i>Monteverde, Marta</i>
<i>Cohen Arazí, Laura</i>	<i>González, Horacio</i>	<i>Moreno, Laura</i>
<i>Conde, Fernanda</i>	<i>González, Natalia</i>	<i>Mouesca, Juan Pablo</i>
<i>Contrera, Pamela</i>	<i>González, Norma</i>	<i>Muntadas Rausei, Javier</i>

Navarro, Lucas
Negrette, Claudia

Ocampo, Dolores
Ormaechea, María
Ortiz, Gonzalo
Ossorio, Fabiana
Otaño, Lucas

Palermo Bataille, Silvia
Panattieri, Néstor
Parra, Adriana
Pérez, Guadalupe
Pérez, Lucía
Petracca, Pablo
Pose, José
Pringe, Alejandra
Pujadas, Mónica

Quesada, Javier
Quintero, Fabián

Rampi, María Gabriela
Rodríguez, Estela
Rodríguez, Hugo

Rodríguez, María Gabriela
Rolón, Eduardo Daniel
Rossetti, Estefanía
Rosso, Diego
Ruíz, Javier

Sabban, Martín
Sala, María Cecilia
Salim, Maximiliano
Sánchez, Susana
Sánchez Andrés, Antonio
Sánchez Antelo, Victoria
Schteinschnaider, Angeles
Scrigni, Adriana
Selzer Soria, Erika
Sevilla, María Eugenia
Silvera Ruiz, Silene
Sinopoli, Nora
Soto Conti, Constanza

Tabacco, Omar
Taffarel, Pedro
Tenenbaum, Silvia
Tonietti, Miriam

Torres, Fernando
Torres, Silvio
Toso, Paulina
Trentadue, Julio
Turina, Deborah

Uribe M, Mario

Vaccari, Marina
Valdivieso, Adriano
Valerio, Andrea
Vaucheret Paz, Esteban
Vaz Ferreira, Catalina
Vecchiarelli, Carmen
Vera García, Manuel
Vinderola, Gabriel

Wedde, Gabriela
Wetling, Ignacio

Yulitta, Horacio

Zubiri, Cecilia
Zubizarreta, Pedro

Contributors for the 2025 Selected Articles section

The *Archivos Argentinos de Pediatría* editorial team deeply thanks those authors who collaborate with their comments published during 2025, making possible this section.








Caprotta, Gustavo
Ceriotto, Mariana
Chiolo, María José

Melamud, Ariel
Otero, Paula

Parisi, Claudio
Pedrouzo, Silvina

Consenso sobre gastrostomías en pediatría: un enfoque multidisciplinario

Consensus on gastrostomies in pediatrics: a multidisciplinary approach

Jimena Fraga¹, Cecilia E. Zubiri² , Juan Varón¹, Silvia del C. Intruvini¹, Vanesa E. Zaslavsky³ ,
Judith Cohen Sabban² , Ana M. Rocca² , Guillermo P. Alarcón², Karina A. Leta² ,
Horacio Bignón⁴, Pablo E. Aubone¹ , Hernán Gaviño³, Florencia Vans Landschoot³ 

RESUMEN

La gastrostomía (GTT) es un procedimiento que conecta quirúrgica o endoscópicamente el estómago con el exterior del abdomen, proporcionando una vía de alimentación enteral a largo plazo. Es una alternativa nutricional esencial para niños, niñas y adolescentes (NNyA) con dificultad para alimentarse oralmente, ya que mejora significativamente su calidad de vida física, psicológica y social, y también la de sus cuidadores.

Este consenso tiene varios objetivos clave: identificar a los NNyA que son candidatos a esta intervención, describir los diferentes tipos de procedimientos, unificar criterios diagnósticos, promover un uso racional de los recursos, detallar las complicaciones asociadas, mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias y fomentar el trabajo interdisciplinario. Para lograrlo, se realizó una exhaustiva revisión de la literatura científica, seleccionando la mejor evidencia disponible para desarrollar recomendaciones prácticas específicas para pediatras y adaptables al contexto local.

Palabras clave: pediatría; gastrostomía; alimentación enteral; procedimientos quirúrgicos endoscópicos.

ABSTRACT

Gastrostomy (GTT) is a procedure that surgically or endoscopically connects the stomach to the outside of the abdomen, providing a long-term enteral feeding route. It is an essential nutritional alternative for children and adolescents with oral feeding difficulties, as it significantly improves their physical, psychological, and social quality of life, as well as that of their caregivers. This consensus has several key objectives: to identify children and adolescents who are candidates for this intervention, to describe the different types of procedures, to unify diagnostic criteria, to promote rational use of resources, to detail associated complications, to improve the quality of life of patients and their families and to foster interdisciplinary collaboration. To achieve this, a comprehensive review of the scientific literature was conducted, selecting the best available evidence to develop practical recommendations specific to pediatricians and adaptable to the local context.

Keywords: pediatrics; gastrostomy; enteral nutrition; endoscopic surgical procedures.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10789>

Cómo citar: Fraga J, Zubiri CE, Varón J, Intruvini SC, Zaslavsky VE, Cohen Sabban J, et al. Consenso sobre gastrostomías en pediatría: un enfoque multidisciplinario. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(1):e202510789.

¹ Grupo de Trabajo en Discapacidad de la Sociedad Argentina de Pediatría; ² Comité Nacional de Gastroenterología de la Sociedad Argentina de Pediatría; ³ Comité Nacional de Medicina Interna de la Sociedad Argentina de Pediatría; ⁴ Asociación Civil Argentina de Cirugía Pediátrica.

Correspondencia para Jimena Fraga: jimefraga@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-6-2025

Aceptado: 12-8-2025



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

INTRODUCCIÓN

La gastrostomía (GTT) es un procedimiento que conecta quirúrgica o endoscópicamente la cámara gástrica con el exterior a través de la pared abdominal. Esta vía se usa para la alimentación enteral a largo plazo, ofreciendo una vía alternativa de nutrición e hidratación a niños, niñas y adolescentes (NNyA) con dificultades para alimentarse oralmente.¹ Su implementación mejora la calidad de vida física, psicológica y social tanto para los niños como para sus cuidadores. Ofrece ventajas sobre las sondas nasogástricas en términos de seguridad, comodidad y mantenimiento prolongado,^{2,3} favoreciendo el crecimiento de niños con parálisis cerebral grave.⁴

Este consenso ofrece recomendaciones prácticas para pediatras sobre el abordaje de NNyA con requerimientos de nutrición enteral por GTT, integrando la mejor evidencia científica con la experiencia local.

Sus objetivos principales se detallan a continuación:

- Actualizar información relevante sobre el tema publicada desde 2014.
- Identificar a NNyA que requieren alimentación enteral prolongada.
- Unificar criterios diagnósticos previos a la GTT.
- Promover el uso racional de recursos.
- Describir complicaciones asociadas.
- Optimizar la calidad de vida de los niños con GTT y sus familias.
- Fomentar el trabajo interdisciplinario.

Este documento no profundiza en soporte nutricional, técnicas quirúrgicas específicas ni brinda recomendaciones de cuidado para la comunidad.

PROCESO DEL CONSENSO

Para elaborar este consenso, se conformó un panel de expertos del Grupo de Trabajo en Discapacidad, el Comité de Medicina Interna y el Comité de Gastroenterología de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), junto con miembros de la Asociación Civil Argentina de Cirugía Pediátrica (ACACIP).

1. Cada participante declaró posibles conflictos de intereses a través de la plataforma web de la SAP.
2. Se plantearon preguntas y se asignó a un miembro de cada grupo para analizarlas basándose en la literatura.
3. Se realizó una búsqueda bibliográfica en

Medline/PubMed, Cochrane Library y Lilacs, además de bases de datos de guías de práctica clínica y bibliografía recomendada por expertos. Se usaron los términos MeSH “pediatría, gastrostomía, alimentación enteral, gastrostomía endoscópica percutánea (PEG), gastrostomía endoscópica, yeyunostomía endoscópica”. Se incluyeron publicaciones en español e inglés de los últimos 10 años (enero 2014 a diciembre 2024), con algunos artículos más antiguos si eran pertinentes.

4. La búsqueda se redujo a 50 publicaciones, seleccionando la mejor evidencia para las recomendaciones.

INDICACIONES

La GTT busca optimizar la nutrición, el crecimiento y el confort, ofreciendo una vía segura para la alimentación a largo plazo y mejorando la calidad de vida del NNyA y su familia. La decisión de indicarla requiere una evaluación y seguimiento por un equipo interdisciplinario (pediatra, gastroenterólogo, fonoaudiólogo, nutricionista, cirujano infantil, entre otros), considerando aspectos médicos, éticos, psicológicos y la adherencia familiar⁵ (*Figura 1*).

El primer paso es evaluar el estado clínico del paciente y las estrategias nutricionales alternativas:⁵

- Cambios en la alimentación oral.
- Administración de suplementos nutricionales.
- Uso de sonda nasogástrica.
- Rehabilitación sensorial de la deglución.
- Acompañamiento psicológico.
- Acceso y adherencia al equipo tratante.

La mayoría de las GTT (90 %) se realizan en NNyA con enfermedades neurológicas (neuromusculares, degenerativas, encefalopatía crónica) que causan disfagia orofaríngea, riesgo de aspiración con complicaciones pulmonares y déficit nutricional.^{6,7} Por ejemplo, en NNyA con parálisis cerebral (PC), la GTT es la indicación más frecuente.⁸ Estos pacientes pueden presentar problemas orales y faríngeos como cierre labial reducido, función lingual deficiente, protrusión lingual, reflejo de mordida exagerado, hipersensibilidad táctil, retraso en el inicio de la deglución, reducción de la motilidad faríngea y babeo.⁹ Los problemas con los líquidos son comunes debido a un déficit de sincronización con un retraso en el inicio de la deglución faríngea. En la alimentación con semisólidos, existe el riesgo de que residuos se filtren a la vía aérea tras la deglución. Si bien los alimentos y líquidos más

FIGURA 1. Consideraciones para tener en cuenta al evaluar la colocación de una gastrostomía



Fuente: elaboración propia.

espesos a veces parecen mejor tolerados al dar más tiempo para la deglución, esta no es una regla general. La aspiración crónica representa una preocupación importante en este grupo de pacientes, complicándose su detección por la ausencia de tos.¹⁰

Los problemas de deglución varían según el deterioro sensoriomotor, limitaciones motoras, y déficits cognitivos y de comunicación. Niños con deterioro motor grave, como cuadriparesia espástica (grados IV y V del sistema de clasificación de la función motriz),^{11,12} tienden a experimentar mayores déficits de deglución,¹² aunque la disfagia orofaríngea es prevalente incluso en PC leve.¹³

En algunos casos, la alimentación por sonda es necesaria, temporal o a largo plazo.^{14,15} Se espera que, con raras excepciones, estos niños puedan tolerar un mínimo de gustos por placer, lo que puede impactar positivamente en el manejo de saliva y secreciones, manteniendo la función oral y la deglución.

Es fundamental que la fisiología faríngea de la deglución se defina mediante estudios complementarios, no solo por observación clínica.

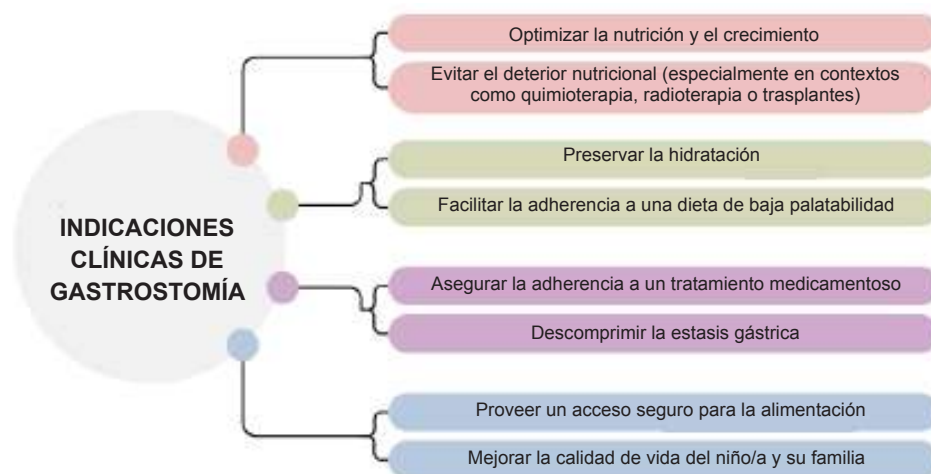
Otras indicaciones incluyen NNYA sin PC con deglución conservada, pero insuficiente para cubrir necesidades nutricionales (ej., fibrosis

quística, cardiopatías congénitas),¹⁶ o cuando la alimentación oral no es posible por lesiones en la cavidad oral, faringe, laringe o esófago tales como neoplasias, fístulas, malformaciones o perforación esofágica.¹⁷ También se indica en enfermedades oncológicas para prevenir la pérdida de peso o en caso de requerir descompresión paliativa.^{16,17} Otras alteraciones como la falta de apetito por dolor o mala posición, por ejemplo, por una escoliosis grave, reflujo gastroesofágico grave o uso de presión positiva donde la sonda nasogástrica crónica no es segura, también pueden requerir GTT.¹⁸

En todas aquellas situaciones en donde el aporte nutricional oral no es posible por un período mayor a 3-6 semanas, debe considerarse su indicación. La decisión final debe ser individualizada, considerando a todos los actores y factores que influyen en la calidad de vida del paciente y su familia^{19,20} (Figura 2).

El asesoramiento previo es crucial para apoyar a las familias en la toma de decisiones, explorando expectativas y asegurando la comprensión de indicaciones, justificación, riesgos y beneficios, priorizando la mejora en la calidad de vida. Es fundamental que las decisiones sobre alimentación y deglución prioricen una vía aérea estable, nutrición e

FIGURA 2. Indicaciones de gastrostomía en pediatría



Fuente: elaboración propia.

hidratación adecuadas, y que cualquier intervención sea placentera y sin estrés.^{21,22}

Es crucial que la GTT no implique descuidar la alimentación oral ni abandonar el objetivo de volver a la ingesta oral normal. Si la GTT se inicia en el período neonatal o en la primera infancia, o se prolonga, deben proporcionarse medidas para estimular o mantener la alimentación oral siempre que sea posible, junto con apoyo proactivo de fonoaudiólogos, psicólogos y terapeutas ocupacionales.²³

CONTRAINDICACIONES

Según detalla la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN, 2015 y 2021), las contraindicaciones de la colocación de botón gástrico deben ser evaluadas y consideradas por el equipo tratante. Estas pueden agruparse en:

Relativas: gastritis activa, úlcera péptica, trastornos menores en la coagulación, cirugías abdominales previas, hipertensión portal con várices esofágicas/gástricas, ascitis graves, escoliosis, diálisis peritoneal, psicosis, anorexia nerviosa.

Absolutas: coagulopatía grave incorregible (INR >1,5, Quick <50 %, KPTT >50 s, recuento de plaquetas <50 000/mm³), interposición clara de órganos agrandados (p. ej., hígado, colon), peritonitis franca.

Se recomienda posponer el procedimiento en pacientes con infecciones intraabdominales o de la pared abdominal anterior.

TIPOS DE PROCEDIMIENTOS

La GTT puede ser realizada de forma quirúrgica ya sea por laparotomía o laparoscopia, o por gastrostomía endoscópica percutánea (GEP).²⁴

Gastrostomías quirúrgicas

Los tipos de gastrostomías quirúrgicas (GQ) se pueden clasificar principalmente en dos técnicas: abierta y laparoscópica. A continuación, se hace una breve descripción general de cada una de ellas.

1. Gastrostomía quirúrgica abierta: Método tradicional que implica una incisión abierta para acceder al estómago y colocar la sonda de alimentación. Aunque es efectiva, esta técnica se asocia a mayor incidencia de complicaciones posoperatorias como fuga del contenido gástrico e irritación de la pared abdominal. Pueden ser temporarias (tipo Stamm, tubular de Witzel) o permanentes (de Janeway) (Tabla 1).

2. Gastrostomía quirúrgica laparoscópica: Técnica menos invasiva que usa pequeñas incisiones y equipo especializado. Reduce complicaciones, como la fuga gástrica e irritación de la pared abdominal.

Botón de gastrostomía: existen dos tipos, expansible y con balón.

Ambas técnicas quirúrgicas buscan un acceso seguro y duradero al estómago para nutrición enteral; la elección depende de la condición del paciente, la experiencia del cirujano y los recursos disponibles.

TABLA 1. Gastrostomía quirúrgica abierta. Características de las diferentes técnicas

Técnica de gastrostomía	Principio de la técnica	Tipo de cierre	Ventajas principales	Uso recomendado
Witzel	Creación de un túnel en la pared gástrica para envolver la sonda.	Cierre espontáneo al retirar el catéter.	Excelente prevención del reflujo.	Uso temporal.
Stamm	Invaginación del orificio con dos suturas en bolsa de tabaco alrededor de la sonda.	Cierre espontáneo al retirar el catéter.	Fácil fijación y buena impermeabilidad.	Uso temporal, menos continencia que Witzel.
Janeway	Creación de un tubo gástrico a partir de la pared del estómago.	Creación de un estoma (abertura permanente).	El orificio no se cierra, ideal para uso prolongado.	Uso permanente o a largo plazo.

Fuente: elaboración propia.

Gastrostomía endoscópica percutánea (GEP)

La GEP es la colocación de una sonda o tubo en el estómago a través de la pared abdominal mediante endoscopia digestiva alta, creando una comunicación. Ha sustituido a las GQ por ser un procedimiento rápido, de bajo costo y con menos complicaciones.^{25,26}

COMPLICACIONES DE LA GASTROSTOMÍA (CON CUALQUIER TÉCNICA)

Algunos pacientes pueden experimentar un empeoramiento del reflujo gastroesofágico (RGE) después de la GTT, que puede mejorar con alimentación continua o requerir cirugía antirreflujo.²⁷ La GTT puede promover más episodios de reflujo no ácido, aunque rara vez es relevante.²⁸ También pueden desarrollar síndrome de vaciamiento gástrico rápido (*dumping*), caracterizado por taquicardia posprandial, diaforesis, letargo, rechazo a la alimentación, distensión gaseosa y diarrea acuosa asociada a la alimentación en bolo, generalmente por lesión del vago durante la funduplicatura simultánea y no por la GTT en sí.²⁹

Con respecto a la clínica respiratoria previa al procedimiento, no se ha evidenciado empeoramiento.³⁰

COMPLICACIONES DE LA GASTROSTOMÍA ENDOSCÓPICA PERCUTÁNEA

Las complicaciones de la GEP son escasas y generalmente fáciles de resolver. Las más frecuentes son infección local de la herida, granulomas, fuga periestomal y desprendimiento del tubo. La mortalidad relacionada con el procedimiento es inferior al 1%.³¹ En condiciones como escoliosis graves o deformidades torácicas que desplazan el estómago, se recomienda, previo al abordaje percutáneo, realizar un estudio contrastado del tracto gastrointestinal

superior con marcación con el fin de prevenir riesgos.^{31,32} Una complicación rara es la fístula gastrocolocutánea, que puede estar asociada con la hiperinflación gástrica durante el procedimiento, las adherencias posoperatorias asociadas con una cirugía abdominal previa y la deformación de la columna.^{31,32} Puede manifestarse como una peritonitis aguda o neumoperitoneo posprocedimiento, aunque suele ser asintomático hasta que la fístula madura. Si la sonda GEP migra a través de la fístula, puede causar diarrea, vómitos fecaloides y drenaje de heces por la sonda.³³ Su manejo y tratamiento no están claramente definidos en la literatura actual.³⁴

Algunos estudios muestran que la alimentación temprana (dentro de las 4 horas pos-GEP) reduce las complicaciones.^{35,36} Según Watanabe *et al.*, la incidencia de complicaciones fue del 25% con realimentación precoz vs. el 37% con realimentación tardía.³⁷

CUÁNDO CONSIDERAR ACOMPAÑAR LA GASTROSTOMÍA CON CIRUGÍA ANTIRREFLUJO

Antiguamente, la funduplicatura de Nissen (FN) se realizaba simultáneamente con la GQ, creyendo que la GTT predisponía a la enfermedad por RGE con riesgo de vómitos y broncoaspiración.^{38,39}

Sin embargo, la FN tiene sus propias complicaciones y morbilidad, especialmente en pacientes neurológicos. Puede alterar permanentemente la anatomía y función gastroesofágica, dañar el nervio vago (sensibilizando el reflejo emético), alterar la función sensoriomotora, reducir el volumen gástrico y causar síndrome de distensión gaseosa (incapacidad para eructar o vomitar, conocido como “*gas bloat*”), alteración de la acomodación

gástrica, hipersensibilidad gástrica, vaciamiento gástrico rápido o síndrome de *dumping*, arcadas o disfagia.⁴⁰

En nuestro medio, un estudio evaluó complicaciones funcionales y motoras pos-FN en 35 niños con daño neurológico, presentes en el 25,7 % (9 pacientes). Dos niños manifestaron síndrome de *dumping*; cuatro, trastornos de acomodación; y otros cuatro, recidiva de reflujo. Tres pacientes requirieron reoperación de Nissen (8,5 %).⁴⁰

No debemos olvidar que, dado el potencial de crecimiento de los niños, la anatomía del tubo digestivo también se modifica, lo que podría complicar una cirugía antirreflujo. Otras complicaciones pueden estar relacionadas con afecciones subyacentes; por ejemplo, las convulsiones o la enfermedad pulmonar pueden provocar un aumento de la presión abdominal o ser consecuencia de la propia cirugía.⁴¹ Afecciones asociadas, como la escoliosis y la epilepsia, pueden obstaculizar el éxito de cualquier intervención antirreflujo.⁴¹ La FN se asocia con una alta tasa de recurrencia de reflujo (12-30 %), en niños con deterioro neurológico, con mayor necesidad de reoperación (15,4 %) comparada con niños sin alteración neurológica (7 %).^{40,41}

Yap BK y col. compararon las complicaciones presentadas en niños con trastornos neurológicos en quienes se realizó GTT con FN versus GTT sola, y concluyeron que esta última se asocia con menos complicaciones. Observaron, además, que pocos pacientes requirieron FN posgastrostomía, apoyando la evidencia actual de no realizar la funduplicatura de rutina.⁴²

De acuerdo con las revisiones de ESPGHAN (2015 y 2021), los niños con RGE significativo o grave (vómitos persistentes, esofagitis erosiva, enfermedad respiratoria crónica o deterioro neurológico progresivo) requieren evaluaciones previas como endoscopia o pH-impedanciometría esofágica de 24 horas para discutir la necesidad de una FN simultánea a la GTT.⁴³ En cambio, aquellos pacientes sin síntomas digestivos ni trastornos deglutorios no requieren estudio rutinario para evaluar reflujo ni indicación de FN simultánea; solo un estudio contrastado del tracto digestivo superior con marcación para la gastrostomía.⁴⁴

Tener en cuenta que, en los niños con PC grado IV y V del sistema de clasificación de la función motriz, el origen de los síntomas suele ser confuso y debería confirmarse la presencia de

enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) con un estudio complementario, considerando, además, que tienen trastorno deglutorio grave y enlentecimiento del *clearance* esofágico.^{45,46}

Ulman y col. observaron que el estudio de pacientes con daño neurológico y síntomas de ERGE versus pacientes sin síntomas, previo a la gastrostomía, condujo a reducir la frecuencia de FN de manera considerable (14,8 % vs. 38,2 %).⁴⁷

TRATAMIENTO DEL REFLUJO POSGASTROSTOMÍA

No existe consenso acerca del tratamiento ideal para los síntomas de RGE luego de la realización de una GTT.⁴⁷

Aunque algunos autores optan por el tratamiento médico, una revisión de Cochrane no encontró evidencias que permitan recomendar tratamiento médico o quirúrgico en estos casos.

En casos de RGE grave, sin mejoría con el tratamiento médico, una alternativa podría ser la alimentación por vía transpilórica, a través de la GTT con una extensión yeyunal (PEG-J) o yeyunostomía por vía laparoscópica-endoscópica (LAPEG-J).⁴⁷

Vómitos en el paciente con enfermedad neurológica con antecedente de cirugía antirreflujo de Nissen

Si un paciente con GTT y FN presenta vómitos, es prioritario determinar la causa. En pacientes con patología neurológica, pueden deberse a trastornos digestivos funcionales, patologías sistémicas graves, problemas metabólicos, neurológicos, convulsiones o lesiones ocupantes. Una anamnesis detallada y un examen físico son fundamentales para arribar al diagnóstico.⁴⁸

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

La profilaxis antibiótica preoperatoria reduce significativamente las infecciones periestomales en pacientes que reciben una GEP o GTT quirúrgica.⁴⁹ Un análisis Cochrane de 12 ensayos aleatorios (1271 pacientes sometidos a PEG) mostró que la profilaxis antibiótica redujo las infecciones periestomales en comparación con los que no la recibieron.⁵⁰

CONCLUSIONES

La decisión de realizar una gastrostomía en pediatría es compleja y requiere una evaluación interdisciplinaria junto con la familia. La indicación debe ser individualizada, considerando la patología de base, la edad, el entorno

socioeconómico y los cuidadores.

La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN 2021) recomienda considerar la GEP en niños/as en las siguientes situaciones:

- Prevención de desnutrición en enfermedades crónicas graves.
- Trastornos deglutorios con riesgo de aspiración.
- Cuando el aporte nutricional oral no sea posible por un período mayor a 3-6 semanas o cuando la sonda nasogástrica no es segura. El momento oportuno y la adherencia al tratamiento dependen en gran medida de la relación del trinomio médico-paciente-cuidadores/familia.

La GEP es la técnica de elección para nutrición enteral prolongada en niños, por ser mínimamente invasiva y ofrecer ventajas sobre otras técnicas.

La FN en niños con daño neurológico puede asociarse a complicaciones motoras, funcionales y recaídas. Se debe considerar la FN simultánea a la GTT solo en casos de síntomas de reflujo manifiestos y graves (vómitos recurrentes, esofagitis erosiva, enfermedad respiratoria crónica o deterioro neurológico progresivo), realizando estudios previos para aclarar la etiología.

Para pacientes asintomáticos, la FN no está indicada al momento de la GTT, ni se requieren estudios de RGE previos, solo un estudio contrastado superior.

No existe en la actualidad un consenso sobre el tratamiento ideal del RGE posgastrostomía. Se sugiere iniciar tratamiento médico o considerar alimentación transpilórica, siempre buscando mejorar el bienestar y la calidad de vida del NNyA y sus cuidadores. ■

Afiliaciones de los autores: Sanatorio Güemes, CABA (JF); Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata (CZ); Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA (JV, HB); Hospital General de Niños Pedro Elizalde, CABA (VZ); Hospital Italiano, CABA (JCS); Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, CABA (AMR); Hospital Castro Rendón, Neuquén (GA); Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA (KL); Hospital Infante-Juvenil Tobar García, CABA (PA); Hospital General de Agudos Carlos G. Durand, CABA (HG, FVL).

REFERENCIAS

1. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. Directrices de la ESPEN sobre definiciones y terminología de nutrición clínica. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49-64.
2. Ferluga ED, Sathe NA, Krishnaswami S, Mcpheeters ML. Surgical intervention for feeding and nutrition difficulties in cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(1):31-43.
3. Gomes CA, Jr, Andriolo RB, Bennett C, Lustosa SAS, Matos D, Waisberg DR, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(5):CD008096.
4. Dahseng MO, Andersen GL, Andrada MdG, Arnaud C, Balu R, De la Cruz J, et al. Gastrostomy tube feeding of children with cerebral palsy: variation across six European countries. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(10):938-44.
5. Homan M, Hauser B, Romano C, Tzivnikos C, Torroni F, Gottrand F, et al. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy in Children: An Update to the ESPGHAN Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(3):415-26.
6. Neto JAF, Liu PMF, Queiroz TCN, Bittencourt PFS, Carvalho SD, Ferreira AR, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy in children and adolescents: 15-years' experience of a tertiary center. *Arq Gastroenterol.* 2021;58(3):281-8.
7. González Jiménez D, Díaz Martín J, Bousoño García C, Jiménez Treviño S. Patología gastrointestinal en niños con parálisis cerebral infantil y otras discapacidades neurológicas. *An Pediatr (Barc).* 2010;73(6):361.e1-6.
8. Polack S, Adam M, O'Banion D, Baltussen M, Asante S, Kerac M, et al. Children with cerebral palsy in Ghana: malnutrition, feeding challenges, and caregiver quality of life. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(9):914-21.
9. Santos MT, Batista R, Previtali E, Ortega A, Nascimento O, Jardim J. Oral motor performance in spastic cerebral palsy individuals: are hydration and nutritional status associated? *J Oral Pathol Med.* 2012;41(2):153-7.
10. Arvedson J, Rogers B, Buck G, Smart P, Msall M. Silent aspiration prominent in children with dysphagia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1994;28(2-3):173-81.
11. Carnahan KD, Arner M, Häggglund M. Association between gross motor function (GMFCS) and manual ability (MACS) in children with cerebral palsy. A population based study of 359 children. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:50.
12. Calis EA, Veugelers R, Sheppard JJ, Tibboel D, Evenhuis HM, Penning C. Dysphagia in children with severe generalized cerebral palsy and intellectual disability. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(8):625-30.
13. Benfer KA, Weir KA, Bell KL, Ware RS, Davies PSW, Boyd RN. Oropharyngeal dysphagia and gross motor skills in children with cerebral palsy. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1553-62.
14. Vermon-Roberts A, Wells J, Grant H, Alder N, Vadamalayan B, Eltumi M, et al. Gastrostomy feeding in cerebral palsy: enough and no more. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(12):1099-105.
15. Dahseng MO, Andersen GL, Graca Amrdrada M, Arnaud C, Balu R, De la Cruz J, et al. Gastrostomy tube feeding of children with cerebral palsy: variation across six European countries. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(10):938-44.
16. Crespo Zamora MV, Parrales Vidal IN, Romoleroux Quillas GC, Coello Vergara JS. Gastrostomía endoscópica percutánea indicaciones clínicas. *RECIMUNDO.* 2020;4(1

- Esp);219-28.
17. Espinós Pérez JC. Gastrostomía Endoscópica Percutánea (GEP): indicaciones clínicas y resultados. *Gastroenterol Hepatol.* 1999;22(8):408-14.
 18. Backman E, Granlund M, Karlsson AK. Parental perspectives on family mealtimes related to gastrostomy tube feeding in children. *Qual Health Res.* 2021;31(9):1596-608.
 19. Mårtensson U, Cederlund M, Jenholt Nolbris M, Mellgren K, Wijk H, Nilsson S. Experiences before and after nasogastric and gastrostomy tube insertion with emphasis on mealtimes: a case study of an adolescent with cerebral palsy. *Int J Qual Stud Health Well-being.* 2021;16(1):1942415.
 20. Lucendo A, Frigonal-Ruiz A. Gastrostomía endoscópica percutánea: actualización de sus indicaciones, tratamiento, complicaciones y cuidados. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106(8):529-39.
 21. Petersen MC, Kedia S, Davis P, Newman L, Temple C. Eating and feeding are not the same: caregivers' perceptions of gastrostomy feeding for children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(9):713-7.
 22. Sullivan PB, Juszcak E, Bachlet A, Thomas A, Lambert B, Vernon-Roberts A, et al. Impact of gastrostomy tube feeding on the quality of life of carers of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(12):796-800.
 23. Heuschkel RB, Gottrand F, Devarajan K, Poole H, Callan J, Dias JA, et al. ESPGHAN position paper on management of percutaneous endoscopic gastrostomy in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(1):131-41.
 24. Novak I, Velazco NK. Gastrostomy tubes: indications, types, and care. *Pediatr Rev.* 2024;45(4):175-87.
 25. Rahnemai-Azar AA, Rahnemai-azar AA, Naghshizadian R, Kurtz A, Farkas DT. Percutaneous endoscopic gastrostomy: indications, technique, complications and management. *World J Gastroenterol.* 2014;20(24):7739-51.
 26. DeLong CG, Pauli EM. Enteral feeding: percutaneous endoscopic gastrostomies, tubes, and formulas. *Adv Surg.* 2020;54:231-49.
 27. Romano C, van Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, Bronsky J, Dall'Oglio L, 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.
 28. Thomson M, Rao P, Rawat D, Wenzl TG. Percutaneous endoscopic gastrostomy and gastroesophageal reflux in neurologically impaired children. *World J Gastroenterol.* 2011;17(2):191-6.
 29. Di Leo G, Pascolo P, Hamadeh K, Trombetta A, Ghirardo S, Schleef J, et al. Gastrostomy placement and management in children: a single-center experience. *Nutrients.* 2019;11(7):1555.
 30. Sullivan PB, Morrice JS, Vernon-Roberts A, Grant H, Eitumi M, Thomas AG. Does gastrostomy tube feeding in children with cerebral palsy increase the risk of respiratory morbidity? *Arch Dis Child.* 2006;91(6):478-82.
 31. Cha BH, Park MJ, Baeg JY, Lee S, Jeon EY, Alsalamy WS, et al. How often should percutaneous gastrostomy feeding tubes be replaced? A single-institute retrospective study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2022;9(1):e000881.
 32. Balogh B, Kovács T, Saxena AK. Complications in children with percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) placement. *World J Pediatr.* 2019;15(1):12-6.
 33. Lee J, Kim J, Kim HI, Oh CR, Choi S, Noh S, et al. Gastrocolocutaneous Fistula: An Unusual Case of Gastrostomy Tube Malfunction with Diarrhea. *Clin Endosc.* 2018;51(2):196-200.
 34. Nunes G, de Oliveira GP, Cruz J, Santos CA, Fonseca J. Long-Term Gastrocolocutaneous Fistula after Endoscopic Gastrostomy: How Concerned Should We Be? *GE Port J Gastroenterol.* 2019;26(6):441-7.
 35. Kakade M, Coyle D, McDowell DT, Gillick J. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) does not worsen vomiting in children. *Pediatr Surg Int.* 2015;31(6):557-62.
 36. Szary NM, Arif M, Matteson ML, Choudhary A, Puli SR, Bechtold ML. Enteral feeding within three hours after percutaneous endoscopic gastrostomy placement: A meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(4):e34-8.
 37. Watanabe J, Kotani K. Early versus Delayed Feeding after Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Placement in Children: A Meta-Analysis. *Children (Basel).* 2020;7(9):124.
 38. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):516-54.
 39. Lim JH, Choi SH, Lee C, Seo JY, Kang HY, Yang JI, et al. Thirty-day mortality after percutaneous gastrostomy by endoscopic versus radiologic placement: A systematic review and meta-analysis. *Intest Res.* 2016;14(4):333-42.
 40. Mortarini MA, Neder D, Rocca A. Enfermedad por reflujo gastroesofágico y enfermedades neurológicas en pediatría: complicaciones funcionales y motoras post funduplicatura de Nissen. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2020;50(4):453-8.
 41. Martin K, Deshaies C, Emil S. Outcomes of Pediatric Laparoscopic Fundoplication: A Critical Review of Literature. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28(2):97-102.
 42. Yap BK, Nah SA, Chen Y, Low Y. Fundoplication with gastrostomy vs gastrostomy alone: a systematic review and meta-analysis of outcomes and complications. *Pediatr Surg Int.* 2017;33(2):217-28.
 43. Pop RS, Farcău D, Chiperi LE, Dumitrașcu DL. The Utility of Novel pH-Impedance Monitoring Parameters (PSPW Index and MNBI) in Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease Phenotypes—A Systematic Review. *J Clin Med.* 2024;13(11):3351.
 44. Aumar M, Lalanee A, Guimber D, Coopman S, Turck D, Michaud L, et al. Influence of percutaneous endoscopic gastrostomy on gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr.* 2018;197:116-20.
 45. Plocek A, Gebora-Kowalska B, Fendler W, Toporowska-Kowalska E. Oesophageal pH-Impedance for the Diagnosis of Gastro-Oesophageal Reflux Disease: Validation of General Population Reference Values in Children with Chronic Neurological Impairments. *J Clin Med.* 2021;10(15):3351.
 46. Lorenzo C, Zubiri C, Zosi A, Miculan S, Neder D, Rocca A, et al. Analysis of multichannel intraluminal impedance and pH monitoring values in children with cerebral palsy: a comparative multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2025;81(1):125-30.
 47. Ulman H, Dokumcu Z, Elekberova V, Celtik U, Divarci E, Ozcan C, et al. Long-term outcome and efficiency of symptom-selective approach to assess gastroesophageal reflux prior to gastrostomy in neurologically impaired

- children. *Pediatr Surg Int*. 2021;37(7):903-9.
48. Tworkiewicz M, Sakson-Słomińska A, Kuczyńska R, Słomiński K, Krogulska A. Wymioty Jako Objaw Padaczki. Zespół Panayiotopoulos - Przegląd Literatury i Doświadczenia własne. *Dev Period Med*. 2019;23(1):28-33.
49. Osei H, Munoz-Abraham AS, Kim JS, Kazmin S, Myint J, Chattoorgoon K, et al. Perioperative antibiotics are independent predictors for major complications in pediatric patients undergoing gastrostomy placement. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2019;29(10):1259-63.
50. Lipp A, Lusardi G. Systemic antimicrobial prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(11):CD005571.