Por una niñez y adolescencia sanas, en un mundo mejor

Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

Acceso abierto

ISSN 0325-0075
ISSN 1668-3501

Editorial
La investigación pediátrica en los tiempos de la pandemia
F. Ferrero

Comentarios
Prevención de las infecciones por virus sincicial respiratorio: un futuro promisorio
M. F. Lucion, et al.

Una pandemia de abuso infantil
M. J. Indart De Arza

Artículos originales
Sobrepeso y obesidad en infancias de Bariloche, Argentina: más allá de la alimentación y la actividad física
P. D'Adamo, et al.

Descripción de la ingesta de energía según grado de procesamiento de los alimentos. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19
M. E. Zapata, et al.

Estudio comparativo entre un test de antígeno y la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para el diagnóstico de infección por COVID-19 en pediatría
C. Parellada, et al.

Potenciales evocados auditivos de tronco en neonatos nacidos a gran altitud
C. Huamaní, et al.

Detección de sustancias psicoactivas ilegales en orina de madres y recién nacidos en un hospital público. Comparación de quinquenios 2009-2013 y 2014-2018
M. Villarreal, et al.

Evolución 2010-2019 de la mortalidad neonatal en la cuenca Matanza Riachuelo. Comparación con Argentina, provincia de Buenos Aires y Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2019
J. Z. Finkelstein, et al.

Artículo especial
Adaptación transcultural de la encuesta de conocimientos en lactancia (ECoLa)
N. Herrera Sterren

Actualización
Mercurio y trastornos del neurodesarrollo en niños: una revisión sistemática
D. Ealo Tapia, et al.

Reportes de casos
Osteomielitis primaria de esternón
P. Rodríguez Lorenzo, et al.

Púrpura trombótica trombocitopénica en pediatría. Reporte de un caso
M. A. Rodas, et al.

Hemoglobina Denver, una causa de desaturación en oximetría de pulso. Reporte de caso en un paciente pediátrico
E. Rossetti, et al.

Celulitis facial por *Staphylococcus aureus* con metástasis infecciosas y evolución tórpida. Caso pediátrico
L. Cohen Arazi, et al.

Presentación clínica de patologías no malignas que simulan leucemia cutis: a propósito de dos casos
C. Sotelo, et al.

Evolución clínico funcional de pacientes con fibrosis quística tratados con lumacaftor/ivacaftor en un centro pediátrico. Serie de casos
M. S. Fernández Sardá, et al.

Educación médica
Autonomía en actividades profesionales confiables luego de la pandemia por COVID-19: perspectivas de residentes y docentes
A. Eymann, et al.

Cartas al Editor

Artículos seleccionados
Resúmenes y comentarios

***Archivos* hace 75 años**
Tratamiento de las disenterías A Flexner con la estreptomicina
C. Piantoni, et al.

Libros
Medicina interna pediátrica
J. B. Dartiguelongue, et al.

Sociedad Argentina de Pediatría
Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo
Declaración de la Sociedad Argentina de Pediatría sobre la prevención de enfermedades no transmisibles: la necesidad de fortalecer conocimientos y reforzar estrategias
Subcomisión DOHaD de la Sociedad Argentina de Pediatría

Neumoterol®
Aerosol
Budesonide + Formoterol



Presentaciones:
80/4.5 mcg. Aerosol x 120 dosis
160/4.5 mcg. Aerosol x 120 dosis

Descarga la App para acceder a instructivos de uso de todos nuestros dispositivos.

IOS ANDROID

+ info
0800-333-3532 / www.elea.com

Respiratoria Elea

dermaglós

PROTEGER ESTÁ EN TUS MANOS.



dermaglos

PARA MÁS INFORMACIÓN CONSULTE EN DERMAGLOS.COM. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO. LEA ATENTAMENTE LAS INSTRUCCIONES. LA IMAGEN DE LA FIGURA HUMANA HA SIDO RETOCADA Y/O MODIFICADA DIGITALMENTE.

LA GRAN PREGUNTA

FLORATIL®
Saccharomyces boulardii **CNCM I-745®**



¿SON TODOS LOS PROBIÓTICOS LO MISMO?

- Nuevo y audaz ensayo clínico directo que refuerza su superioridad.[1]
- Doble eficacia demostrada: reduce la duración de la diarrea en 12 horas y limita los riesgos de recaída.[1,4]
- **70 años de experiencia** y más de **300 millones de pacientes tratados** en todo el mundo.[5]
- Cepa probiótica **bien investigada** en la diarrea aguda pediátrica con **29 estudios.**[2]
- Probiótico único recomendado en **guías internacionales** (ESPGHAN, WGO).[2,3]



NUEVO 2022

CABEZA-A-CABEZA
Evidencia clínica en el manejo de la diarrea aguda en niños

DISCOVERY 100 100 YEARS
PIONEROS EN PROBIÓTICOS NUESTRO PRIMER SIGLO

1. Altcheh J, Carosella MV, Ceballos A, et al., 'Randomized, direct comparison study of Saccharomyces boulardii CNCM I-745 versus multi-strained Bacillus clausii probiotics for the treatment of pediatric acute gastroenteritis', Medicine, 101.36 (2022), e30500. 2. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al., 'Use of probiotics for the management of acute gastroenteritis in children: an update', Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 71.2 (2020), 261-269. 3. Farthing M, Salam MA, Lindberg G, et al., 'Acute diarrhea in adults and children: a global perspective', Journal of clinical gastroenterology, 47.1 (2013), 12-20. 4. Billoo AG, Memon MA, Khaskheli SA, et al., 'Role of a probiotic (Saccharomyces boulardii) in management and prevention of diarrhoea', World journal of gastroenterology: WJG, 12.28 (2006), 4557. 5. Data on file. Biocodex.

VER PROSPECTO

VER ESTUDIO

BIOCODEX

TEMIS LOSTALO
Excelencia farmacéutica
Zepita 3178 - CABA C1285ABF
Argentina



PROTECCIÓN NATURAL

REPELENTE NATURAL DE INSECTOS A BASE DE ACEITE ESENCIAL DE CITRONELA

SEGUINOS
AuloGelioAR
AuloGelioAR

PROTECCIÓN PARA TODA LA FAMILIA



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

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

- REFORZAR CADA 120 min.
- SE PUEDE APLICAR SOBRE LA PIEL
- 6M — A PARTIR DE LOS 6 MESES.
- NO MANCHA LA ROPA

LABORATORIOS FELIPE BAJER
Más de 60 años al servicio de la salud
bajerlaboratorios.com.ar

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

AG-GRAF-1021-M01

NUEVAS PRESENTACIONES

dermaglós

Sin T.A.C.C.

500 ml

250 ml



MÁS CONTENIDO, MÁS CONVENIENTES.

COBERTURA EN OBRAS SOCIALES | No incluye PAMI

Pen Oral®

Fenoximetilpenicilina



TRATAMIENTO DE LAS SIGUIENTES INFECCIONES POR GÉRMENES SENSIBLES EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Infecciones tracto respiratorio: amigdalitis y faringoamigdalitis estreptocócicas.

Infecciones de la piel y tejidos blandos.

Profilaxis de infecciones estreptocócicas tras fiebre reumática y endocarditis bacteriana cuando no esté indicada la vía parenteral.

Abscesos dentoalveolares.



Infecciones neumocócicas que siguen a la esplenectomía o a la anemia falciforme.

LA FENOXIMETILPENICILINA (PENICILINA V) ES LA PENICILINA ORAL DE ELECCIÓN POR SU MAYOR BIODISPONIBILIDAD







1948 - ANIVERSARIO - 2023

Cassará

NUEVO

Mupiderm

MUPIROCINA 2%

ANTIBIÓTICO TÓPICO DE AMPLIO ESPECTRO

Presentación
Crema por 15g



Y ADIÓS INFECCIONES DE LA PIEL

Incluso cepas de Staphylococcus Aureus y Streptococcus Pyogenesis.

BACTERIOSTÁTICO

BACTERICIDA

INFECCIONES CUTÁNEAS

Un portfolio completo para la salud de la piel de su paciente

Clinal	Acifusín	Acifusín B	Mupiderm
Sulfanilamida Vitamina A - Ácido Bórico	Ácido Fusídico Fusidato de Sodio	Ácido Fusídico Betametasona	Mupirocina 2%
POMADA x 25g	CREMA x 15g - UNGÜENTO x 15g	CREMA x 15g	CREMA x 15g

Sea parte de nuestra comunidad de Profesionales: **andromaco.com/profesionales**
0800-333-0033 | contacto@andromaco.com.ar | andromaco.com

Andrómaco



farm-X®

Cicatrizante

Reparadora

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



DERMATOLÓGICAMENTE TESTEADO

Farm-X Polvo

FÓRMULA
Cada 100 g: Óxido de zinc 20 g, Undecilenato de zinc 10 g, Propionato de sodio 3 g, Ácido Salicílico 0.60 g, excipientes c.s.
PRESENTACIÓN:
Envase conteniendo 50 g.

Indicaciones

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



Farm-X Crema

FÓRMULA
Cada 100 g: Óxido de zinc 5 g, Undecilenato de zinc 2.5 g, Propionato de sodio 0.85 g, Ácido Salicílico 0.50 g, excipientes c.s.
PPRESENTACIÓN:
Envase conteniendo 50 g.

Indicaciones

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

SEGUINOS
farm_x_crema
farmxcrema

LABORATORIOS FELIPE BAJER
Más de 60 años al servicio de la salud
bajerlaboratorios.com.ar

FX-GRAF-1021-P01

Sulfadiazina de Plata + Lidocaína + Vitamina A

Platsul-A®

Mejora la cicatriz en Cirugía Plástica

De **Primera Elección** en todo tipo de **Heridas, Quemaduras** y **Úlceras**

Aerosol
Crema
Gasa / Apósito
Gasa en Rollo



- Alivia el dolor
- Favorece la reepitelización
- Evita la formación y elimina el Biofilm
- Fácil aplicación
- Amplio Espectro Antimicrobiano, incluidos Pseudomonas, SARMS, SAMS, Pyogenes y C. albicans

www.soubeiranchobet.com.ar

SCH SOUBEIRAN CHOBET

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

Presidente
Dr. Rodolfo Pablo Moreno

Vicepresidente 1º
Dr. Miguel Javier Indart De Arza

Vicepresidenta 2º
Dra. Fabiana Gabriela Molina

Secretaria General
Dra. Verónica Sabina Giubergia

Prosecretaria General
Dra. Lucrecia Georgina Arpí

Tesorera
Dra. Elizabeth Patricia Bogdanowicz

Secretario de
Educación Continua
Dr. Juan Bautista Dartiguelongue

Secretario de
Actas y Reglamentos
Dr. Claudio Parisi

Secretaria de
Medios y Relaciones Comunitarias
Dra. Rosa Inés Pappolla

Secretario de
Relaciones Institucionales
Dr. Alejandro Eugenio Pace

Secretario de Subcomisiones,
Comités y Grupos de Trabajo
Dr. Manuel Rocca Rivarola

Secretaria de
Regiones, Filiales y Delegaciones
Dra. Cristina Iris Gatica

Vocal 2º
Dr. José Dayer

Vocal 3º
Dra. Analía Arturi

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

Producción gráfica
IDEOGRAFICA SERVICIOS EDITORIALES
ideografica1988@gmail.com

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

ISSN 0325-0075

Editor
Dr. Fernando Ferrero

Editora Asociada
Dra. Norma E. Rossato

Editores Asistentes
Dra. Verónica Aguerre
Dra. Paula Domínguez
Dr. Pablo Durán
Dr. Mariano Ibarra
Dr. Conrado Llapur
Dra. Paula Otero
Dra. Susana Rodríguez
Dra. María Elina Serra

Comité Editorial
Dr. Adolfo Aguirre Correa (Mendoza)
Dr. Luis Alberto Ahumada (Córdoba)
Dr. Ernesto Alda (Bahía Blanca, Buenos Aires)
Dr. Fernando Álvarez (Canadá)
Dr. Marcelo Boer (Bariloche, Río Negro)
Dra. Miriam Edith Bruno (Ciudad de Buenos Aires)
Dr. Raúl Bustos (Uruguay)
Dr. Dioclécio Campos Júnior (Brasil)
Dr. José A. Castro-Rodríguez (Chile)
Dra. Elena Cisaruk de Lanzotti (Rosario, Santa Fe)
Dr. Horacio S. Falciglia (EE. UU.)
Dr. Facundo Garcia Bournissen (Canadá)
Dr. Horacio Federico González (La Plata, Buenos Aires)
Dr. Pablo Justich (España)
Dr. Pablo Lapunzina (España)
Dra. Alicia Mistchenko (Ciudad de Buenos Aires)
Dra. Susan Niermeyer (EE. UU.)
Dr. Víctor Penchaszadeh (EE. UU.)
Dr. Alberto Roseto (Francia)
Dr. Máximo Vento (España)

Consejo Asesor
Dr. José María Ceriani Cernadas (Presidente)
Dr. Enrique Abeyá Gilardón
Dr. Ramón Exeni
Dra. Hebe González Pena
Dr. Carlos Wahren

Secretaría: *Cecilia Marcos y Analía Lorena Cerracchio*
Corrección de estilo: *Roxana Carbone*

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

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

Publicación bimestral.

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

Tirada de esta edición: -- ejemplares.

Inscripción Registro de la Propiedad Intelectual: Nº 682.782. Registro Nacional de Instituciones: Nº 0159. Inscripción Personas Jurídicas: NC 4029 - Resolución Nº 240/63. Inscripción Derecho de Autor Nº 869.918.

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

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

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

Secretaría: Av. Coronel Díaz 1971/75 (C1425) Buenos Aires (Argentina).
Telefax: (0054–11) 4821-8612/2318 • E-mail: publicaciones@sap.org.ar • Internet: http://www.sap.org.ar

Índice

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

Octubre 2023;121(5)

Editorial

La investigación pediátrica en los tiempos de la pandemia
Fernando Ferrero **e202310065**

Comentarios

Prevención de las infecciones por virus sincicial respiratorio: un futuro promisorio
María F. Lucion, Ángela Gentile **e202310098**

Una pandemia de abuso infantil
Miguel Javier Indart De Arza **e202310134**

Artículos originales

Sobrepeso y obesidad en infancias de Bariloche, Argentina: más allá de la alimentación y la actividad física
Paola D'Adamo, Gilda Garibotti, Lorena Leive, Germán Guaresti, Mariano Vallejo, Marcos Clausen, Mariana Lozada **e202202854**

Descripción de la ingesta de energía según grado de procesamiento de los alimentos. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19
María E. Zapata, Alicia Rovirosa, Esteban Carmuega **e202202861**

Estudio comparativo entre un test de antígeno y la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para el diagnóstico de infección por COVID-19 en pediatría
Camila Parellada, Florencia Escarrá, Alfredo Martínez, Cristina Videla, Lucas Amaya, Natalia Echegoyen, Alicia Lucero, Santiago Vidaurreta **e202202908**

Potenciales evocados auditivos de tronco en neonatos nacidos a gran altitud
Charles Huamaní, Víctor Oré-Montalvo, Juan Acuña-Mamani, William Bayona-Pancorbo, Carlos Perez-Alviz, Gladys Mateos-Loaiza, Golda Córdova-Heredia, Karen Urquizo-Chihuantito **e202202809**

Detección de sustancias psicoactivas ilegales en orina de madres y recién nacidos en un hospital público. Comparación de quinquenios 2009-2013 y 2014-2018
Marina Villarreal, Valeria Belmonte, Silvina Ré, Óscar García-Algar **e202202900**

Evolución 2010-2019 de la mortalidad neonatal en la cuenca Matanza Riachuelo. Comparación con Argentina, provincia de Buenos Aires y Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2019
Juliana Z. Finkelstein, María O. Codebó Ramalho Luz, Lidia E. Feiock, Giselle Della Rosa **e202202794**

Artículo especial

Adaptación transcultural de la encuesta de conocimientos en lactancia (ECoLa)
Natalia Herrera Sterren **e202202799**

Actualización

Mercurio y trastornos del neurodesarrollo en niños: una revisión sistemática
Diana Ealo Tapia, Juan Torres Abad, Meisser Madera, Johana Márquez Lázaro **e202202838**

Reportes de casos

Osteomielitis primaria de esternón
Patricia Rodríguez Lorenzo, Begoña Fernández Martínez, Marta Pérez Alba, Clara Ramírez Jaén, Ana R. Meana Morís, Carlos Pérez Méndez **e202201449**

Púrpura trombótica trombocitopénica en pediatría. Reporte de un caso
María A. Rodas, Lucía Astorquizaga, Camila Lisanti, Sonia Rojas, Arturo de Mena **e202202758**

Hemoglobina Denver, una causa de desaturación en oximetría de pulso. Reporte de caso en un paciente pediátrico
Estefanía Rossetti, Silvia Eandi Eberle, Fernando Aguirre, Carolina Pepe, Lilian Díaz, Verónica Harris, Vanesa Ávalos **e202202801**

Celulitis facial por *Staphylococcus aureus* con metástasis infecciosas y evolución tórpida. Caso pediátrico
Laura Cohen Arazi, Patricia G. Suárez, Susana Villa Nova, Débora Berdecio Salvatierra, María B. Gismondi, Cristina Bustamante, Ariana Choque, Patricia Coll Cardenas **e202202869**

Presentación clínica de patologías no malignas que simulan leucemia cutis: a propósito de dos casos
Catrian Sotelo, Andrea B. Cervini, Eliana Cella, María L. Galluzzo, Jorge Rossi, Patricia Rubio, María S. Felice **e202202796**

Evolución clínico funcional de pacientes con fibrosis quística tratados con lumacaftor/ivacaftor en un centro pediátrico. Serie de casos
M. Sol Fernández Sardá, Lourdes Báez Mellid, Paula Brizuela, Manuela Dicembrino, Hilda Giugno, Claudio Castaños **e202202825**

Educación médica

Autonomía en actividades profesionales confiables luego de la pandemia por COVID-19: perspectivas de residentes y docentes
Alfredo Eymann, Carolina Silva, Amanda R. Soto Pérez, Belén Arana, Cecilia Franco, Agustín Zapata, Roberta Ladenheim **e202302996**

Cartas al Editor

Comentario sobre el artículo: *"El difícil camino al diagnóstico del paciente con atrofia muscular espinal"*
Fernanda M. Ledesma **e202310087**

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios **e202303011**

Archivos hace 75 años

Tratamiento de las disenterías A Flexner con la estreptomicina
Carlos Piantoni, Miguel Oliver, Gerardo Elkeles **e202310205**

Libros

Medicina interna pediátrica
Juan B. Dartiguelongue, Ariel Cheistwer, Daniel Montero **e202310142**

Sociedad Argentina de Pediatría
Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Declaración de la Sociedad Argentina de Pediatría sobre la prevención de enfermedades no transmisibles: la necesidad de fortalecer conocimientos y reforzar estrategias
Subcomisión DOHaD de la Sociedad Argentina de Pediatría **e202310070**

Contents

October 2023;121(5)

open access

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

Editorial

Pediatric research during the pandemic
Fernando Ferrero **e202310065**

Comments

Prevention of respiratory syncytial virus infections: A promising future
María F. Lucion, Ángela Gentile **e202310098**

The pandemic of child abuse
Miguel Javier Indart De Arza **e202310134**

Original articles

Childhood overweight and obesity in Bariloche, Argentina: Beyond eating habits and physical activity
Paola D'Adamo, Gilda Garibotti, Lorena Leive, Germán Guaresti, Mariano Vallejo, Marcos Clausen, Mariana Lozada **e202202854**

Description of energy intake by degree of food processing. National Survey on Nutrition and Health of 2018–2019
María E. Zapata, Alicia Rovirosa, Esteban Carmuega **e202202861**

Comparative study between an antigen test and the reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) test for the diagnosis of COVID-19 in pediatrics
Camila Parellada, Florencia Escarrá, Alfredo Martínez, Cristina Videla, Lucas Amaya, Natalia Echegoyen, Alicia Lucero, Santiago Vidaurreta **e202202908**

Brainstem auditory evoked potentials in newborn infants born in a high-altitude area
Charles Huamaní, Víctor Oré-Montalvo, Juan Acuña-Mamani, William Bayona-Pancorbo, Carlos Perez-Alviz, Gladys Mateos-Loaiza, Golda Córdova-Heredia, Karen Urquizo-Chihuantito **e202202809**

Detection of illicit psychoactive substances in the urine of mothers and newborn infants at a public hospital. Comparison between the 2009–2013 and 2014–2018 five-year periods
Marina Villarreal, Valeria Belmonte, Silvina Ré, Óscar García-Algar **e202202900**

Evolution of neonatal mortality in the Matanza-Riachuelo River Basin between 2010 and 2019. A comparison of Argentina, the province of Buenos Aires, and the City of Buenos Aires, 2019
Juliana Z. Finkelstein, María O. Codebó Ramalho Luz, Lidia E. Feiock, Giselle Della Rosa **e202202794**

Special article

Cross-cultural adaptation of the Survey on Breastfeeding Knowledge (ECoLa)
Natalia Herrera Sterren **e202202799**

Review

Mercury and neurodevelopmental disorders in children: A systematic review
Diana Ealo Tapia, Juan Torres Abad, Meisser Madera, Johana Márquez Lázaro **e202202838**

Case reports

Primary sternal osteomyelitis
Patricia Rodríguez Lorenzo, Begoña Fernández Martínez, Marta Pérez Alba, Clara Ramírez Jaén, Ana R. Meana Morís, Carlos Pérez Méndez **e202201449**

Thrombotic thrombocytopenic purpura in pediatrics. A case report
María A. Rodas, Lucía Astorquizaga, Camila Lisanti, Sonia Rojas, Arturo de Mena **e202202758**

Hemoglobin Denver, a cause of desaturated pulse oximetry. A pediatric case report
Estefanía Rossetti, Silvia Eandi Eberle, Fernando Aguirre, Carolina Pepe, Lilian Díaz, Verónica Harris, Vanesa Ávalos **e202202801**

Facial cellulitis due to *Staphylococcus aureus* with metastatic infection and torpid course. A pediatric case report
Laura Cohen Arazi, Patricia G. Suárez, Susana Villa Nova, Débora Berdecio Salvatierra, María B. Gismondi, Cristina Bustamante, Ariana Choque, Patricia Coll Cardenas **e202202869**

Clinical presentation of non-malignant diseases mimicking leukemia cutis: A report of two cases
Catrian Sotelo, Andrea B. Cervini, Eliana Cella, María L. Galluzzo, Jorge Rossi, Patricia Rubio, María S. Felice **e202202796**

Clinical and functional course of patients with cystic fibrosis treated with lumacaftor/ivacaftor at a children's hospital. A case series
M. Sol Fernández Sardá, Lourdes Báez Mellid, Paula Brizuela, Manuela Dicembrino, Hilda Giugno, Claudio Castaños **e202202825**

Medical education

Autonomy in entrustable professional activities after the COVID-19 pandemic: the perspectives of residents and teachers
Alfredo Eymann, Carolina Silva, Amanda R. Soto Pérez, Belén Arana, Cecilia Franco, Agustín Zapata, Roberta Ladenheim **e202302996**

Letters

Comment on the article: *The difficult path to diagnosis of the patient with spinal muscular atrophy*
Fernanda M. Ledesma **e202310087**

Selected papers from current literature

Abstracts and commentaries **e202303011**

Archivos 75 years ago

Treatment of dysenteries A Flexner with streptomycin
Carlos Piantoni, Miguel Oliver, Gerardo Elkeles **e202310205**

Books

Medicina interna pediátrica
Juan B. Dartiguelongue, Ariel Cheistwer, Daniel Montero **e202310142**

SAP Committees and Working Groups

Statement of the Sociedad Argentina de Pediatría on the prevention of non-communicable diseases: the need to strengthen knowledge and reinforce strategies
DOHaD Committee of Sociedad Argentina de Pediatría **e202310070**

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202310065

La investigación pediátrica en los tiempos de la pandemia

Fernando Ferrero[a]

En el último año, *Archivos Argentinos de Pediatría* ha revisado el impacto de la pandemia de COVID-19 en diversas actividades de nuestra práctica profesional.

Así, reflexionamos sobre su impacto en la educación de posgrado,[1] la publicación científica[2] y la práctica asistencial.[3]

En un momento en el que parece que ya todo ha finalizado, es bueno extender el análisis a otras áreas y también recoger las enseñanzas que, en relación a la investigación pediátrica, nos ha dejado esta extraordinaria circunstancia.

No hay duda que la pandemia de COVID-19 originó uno de los esfuerzos en investigación biomédica de mayor alcance y velocidad del que tengamos recuerdo. En tiempo absolutamente récord se validaron o descartaron numerosos recursos diagnósticos, terapéuticos y preventivos. Si bien esta verdadera epopeya alcanzó casi todos los ámbitos relacionados con la salud humana, el caso de la pediatría merece una consideración especial.

Estamos acostumbrados a que los niños, niñas y adolescentes sean relegados en materia de investigación en salud, especialmente en cuanto a investigación clínica farmacológica se refiere. Es cierto que las iniciativas para terminar con que los niños sean considerados "huérfanos terapéuticos" desarrolladas en los últimos 30 años están dando frutos,[4] pero aún existe cierto recelo en algunos ámbitos al considerar la investigación en pediatría, basándose en un exceso de protección que se ha mostrado contraproducente.

La pandemia fue un caso muy particular, porque los niños fueron los menos afectados y, por lo tanto, la necesidad de investigar aparecía como menos urgente. Sin embargo, rápidamente fueron incluidos en iniciativas de investigación relacionadas con la enfermedad.

Hace algún tiempo, Buonsenso y col. publicaron un artículo sobre el impacto que la pandemia había tenido en la investigación pediátrica.[5] Ellos se basaron en los comentarios de diferentes investigadores sobre cómo la pandemia había impactado en sus actividades personales, con una mirada hasta cierto punto intimista. Así recordaron el espíritu de cooperación reinante, el trabajo en equipo y el establecimiento de redes que trascendían todas las fronteras. Pero tampoco olvidaron la incertidumbre, el agotamiento y aun el dolor de tragedias personales.

Como en todos los grupos etarios, la pandemia también afectó a las investigaciones pediátricas en curso, obligando a limitarlas bajo procedimientos de emergencia que al mismo tiempo garantizaran la integridad de la investigación y la seguridad de los participantes.[6] Muchas investigaciones programadas se suspendieron por la necesidad de destinar los recursos a enfrentar la pandemia, mientras que otras ya iniciadas vieron afectada su capacidad de reclutamiento por las limitaciones

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10065
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10065.eng

Cómo citar: Ferrero F. La investigación pediátrica en los tiempos de la pandemia. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202310065.

[a] *Editor de* 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.

al desplazamiento que formaba parte de las medidas de mitigación impuestas en todo el mundo.[7]

Algunas investigaciones pediátricas, como las relacionadas con el cáncer, se vieron particularmente afectadas por las causas antes mencionadas.[8] Otras, como las llevadas a cabo en infecciones respiratorias, principal causa de enfermedad en los niños, sufrieron doblemente; a la suspensión de las investigaciones por las limitaciones en la movilidad y la afectación de recursos para enfrentar la pandemia, se sumó la descomunal alteración en la circulación de los virus habituales durante casi 3 años.[9]

Por otro lado, muchos investigadores debieron suspender sus actividades específicas para formar parte de la respuesta de los sistemas de salud a la pandemia o se reconvirtieron para aportar respuestas frente a este nuevo desafío.

Pero, pese a estos y otros aspectos negativos, también hay que destacar que las investigaciones relacionadas con COVID-19 en la infancia siguieron rápidamente a las desarrolladas en la población adulta. Es así que, por ejemplo, se logró contar con una vacuna eficaz y segura para niños y adolescentes muy poco tiempo después de alcanzar esta meta en adultos.[10]

Un párrafo aparte merece la temprana investigación epidemiológica que permitió demostrar que los niños no eran "super-contagiadores";[11] esta evidencia sirvió para limitar los peores efectos de la pandemia en los niños y adolescentes, como consecuencia de interminables aislamientos forzados.

Como en todo el material relacionado con la pandemia, no podemos dejar de agregar un dejo de nostalgia frente a esa calamidad que azotó a la sociedad, donde observamos las mezquindades más abyectas pero al mismo tiempo se pusieron en evidencia algunas de las mejores cualidades del ser humano. ■

REFERENCIAS

1. Ferrero F. Impacto de la pandemia en la residencia de pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 2022 Jun;120(3):146-7.
2. Ferrero F. La publicación científica en tiempos de la pandemia. *Arch Argent Pediatr.* 2021; 119(6):362-3.
3. Moreno RP. La niñez y adolescencia, los pediatras y el ejercicio de la pediatría después de la pandemia COVID-19. *Arch Argent Pediatr.* 2023;121(2):e202202798.
4. Ward RM. Improving Drug Therapy for Pediatric Patients: Unfinished History of Pediatric Drug Development. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2023;28(1):4-9.
5. Buonsenso D, Roland D, Yock-Corrales A, González-Dambrauskas S, et al. The challenges of doing paediatric research during the first year of the covid-19 pandemic. *BMJ.* 2022;379:o2750.
6. Fleming TR, Labriola D, Wittes J. Conducting Clinical Research During the COVID-19 Pandemic: Protecting Scientific Integrity. *JAMA*. 2020;324(1):33-4.
7. Tran NN, Tran M, Lopez J, Woon J, et al. Impact of COVID-19 on Pediatric Clinical Research. *J Pediatr Nurs*. 2021;61:240-4.
8. Auletta JJ, Adamson PC, Agin JE, Kearns P, et al. Pediatric cancer research: Surviving COVID-19. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(9):e28435.
9. Ferrero F. mpacto de la pandemia por COVID-19 en la circulación de los virus respiratorios comunes. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(4):218-9.
10. Tian F, Yang R, Chen Z. Safety and efficacy of COVID-19 vaccines in children and adolescents: A systematic review of randomized controlled trials. *J Med Virol*. 2022;94(10):4644-53.
11. Munro APS, Faust SN. Children are not COVID-19 super spreaders: time to go back to school. *Arch Dis Child*. 2020;105(7):618-9.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202310065

Pediatric research during the pandemic

Fernando Ferrero[a]

In the last year, *Archivos Argentinos de Pediatría* has reviewed the impact of the COVID-19 pandemic on different activities of our practice.

Thus, we reflected on its effects on postgraduate education,[1] scientific publications,[2] and healthcare practice.[3]

At a time when it seems that everything is over, it is good to broaden the analysis to other areas and also reflect on the lessons that such extraordinary circumstance has taught us in relation to pediatric research.

There is no doubt that the COVID-19 pandemic gave rise to one of the most far-reaching and rapid biomedical research efforts in living memory. Numerous diagnostic, therapeutic, and preventive resources were validated or ruled out in record time. Although this true epic accomplishment reached almost all areas of human health, the case of pediatrics deserves special consideration.

We are used to children and adolescents being left behind in health research, especially in pediatric drugs development. It is true that the initiatives to stop children from being considered "therapeutic orphans," developed over the past 30 years, are yielding resutls,[4] but there is still some wariness in some areas in terms of pediatric research, based on an excess of protection that has proven to be deleterious.

The pandemic was a very particular case because children were affected the least and, therefore, the need for research seemed less urgent. However, they were rapidly included in disease-related research initiatives.

Some time ago, Buonsenso et al. published an article on the impact of the pandemic on pediatric research.[5] They relied on the comments of different researchers on how the pandemic had impacted their personal activities, with a somewhat intimate perspective. They recalled the prevailing spirit of cooperation, teamwork, and networking that transcended all borders. They also did not forget to mention the uncertainty, the exhaustion, and even the pain of personal tragedies.

As in all age groups, the pandemic also affected ongoing pediatric research, forcing it to be limited to emergency procedures and, at the same time, ensuring the integrity of the investigation and the safety of the participants.[6] Many scheduled investigations were suspended due to the need to allocate resources to address the pandemic, while other already ongoing studies were affected in their ability to recruit due to limitations on travel as part of the mitigation measures established worldwide.[7]

Some pediatric studies, such as those related to cancer, were particularly affected by the causes mentioned above.[8] Other studies, such as those carried out on common respiratory infections—the leading cause of disease in children—suffered doubly; in addition to their suspension due to mobility restrictions and the lack of resources to deal with the pandemic, there was the enormous

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10065.eng

To cite: Ferrero F. Pediatric research during the pandemic. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202310065.

[a] *Editor of* 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.

alteration in the circulation of usual viruses for almost 3 years.[9]

Besides, many investigators had to postpone their specific activities to be part of the healthcare systems' response to the pandemic or have adapted to provide support, as researchers, to this new challenge.

But, despite these and other negative aspects, it should also be noted that research related to COVID-19 in childhood quickly followed that conducted in the adult population. Thus, for example, an effective and safe vaccine for children and adolescents became available very soon after the adult vaccine was developed.[10]

It is worth mentioning the early epidemiological research that allowed to demonstrate that children were not "super-contagious;"[11] this evidence helped to limit the worst effects of the pandemic on children and adolescents, as a consequence of endless forced isolation.

As in any article regarding the pandemic, we cannot help but add a touch of nostalgia in the face of the disaster that struck society, a time during which we witnessed the most heinous pettiness and, at the same time, some of the best qualities of human beings. ■

REFERENCES

1. Ferrero F. Impacto de la pandemia en la residencia de pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 2022 Jun;120(3):146-7.
2. Ferrero F. La publicación científica en tiempos de la pandemia. *Arch Argent Pediatr.* 2021; 119(6):362-3.
3. Moreno RP. La niñez y adolescencia, los pediatras y el ejercicio de la pediatría después de la pandemia COVID-19. *Arch Argent Pediatr.* 2023;121(2):e202202798.
4. Ward RM. Improving Drug Therapy for Pediatric Patients: Unfinished History of Pediatric Drug Development. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2023;28(1):4-9.
5. Buonsenso D, Roland D, Yock-Corrales A, González-Dambrauskas S, et al. The challenges of doing paediatric research during the first year of the COVID-19 pandemic. *BMJ.* 2022;379:o2750.
6. Fleming TR, Labriola D, Wittes J. Conducting Clinical Research During the COVID-19 Pandemic: Protecting Scientific Integrity. *JAMA.* 2020;324(1):33-4.
7. Tran NN, Tran M, Lopez J, Woon J, et al. Impact of COVID-19 on Pediatric Clinical Research. *J Pediatr Nurs*. 2021;61:240-4.
8. Auletta JJ, Adamson PC, Agin JE, Kearns P, et al. Pediatric cancer research: Surviving COVID-19. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(9):e28435.
9. Ferrero F. Impacto de la pandemia por COVID-19 en la circulación de los virus respiratorios comunes. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(4):218-9.
10. Tian F, Yang R, Chen Z. Safety and efficacy of COVID-19 vaccines in children and adolescents: A systematic review of randomized controlled trials. *J Med Virol*. 2022;94(10):4644-53.
11. Munro APS, Faust SN. Children are not COVID-19 super spreaders: time to go back to school. *Arch Dis Child.* 2020;105(7):618-9.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202310098

Prevención de las infecciones por virus sincicial respiratorio: un futuro promisorio

María F. Lucion[a], *Ángela Gentile*[a]

El virus sincicial respiratorio (VSR) es el principal agente causal de infección respiratoria aguda baja (IRAB) y muerte asociada en lactantes y niños pequeños a nivel mundial. En los países de climas templados como la Argentina, la actividad de VSR es mayor durante los períodos de humedad moderada y temperatura fría, con brotes estacionales con una duración de 4 a 5 meses que se presentan durante el otoño e invierno.

Globalmente, se estima que el VSR es responsable de 30 millones de episodios de IRAB y más de 50 000 muertes anuales en niños menores de 5 años. En un estudio multicéntrico, realizado en países de distintas regiones, sobre mortalidad por VSR, se estimó que este virus es responsable de un tercio de las muertes en el primer año de vida.[1]

La vacuna ideal contra el VSR proporcionaría protección contra bronquiolitis en los primeros seis meses de vida cuando los bebés son más vulnerables, ofrecería una inmunidad sostenida, y debería ser asequible y aceptable para ser administrada a lactantes.

El conocimiento de la estructura y conformación de la proteína F en su estado prefusión, que es la forma en que se encuentra antes de que el virus infecte la célula, y el desarrollo de antígenos estables basados en ella ha sido un avance crítico reciente que permitió progresar en el desarrollo de vacunas candidatas. Los mejores epítopes inmunizantes se encuentran en la proteína F prefusión, pero esta forma es altamente inestable y rápidamente cambia su conformación a la forma F posfusión y este cambio de conformación acarrea una pérdida de los mejores epítopes inmunizantes. Solo los anticuerpos frente a la proteína F prefusión, pero no los anticuerpos frente a la forma posfusión, tienen capacidad neutralizante frente al virus y protegen frente a la infección y su gravedad.

En la actualidad existen más de 30 ensayos clínicos de vacunas contra VSR, en diferentes fases de desarrollo y con distintas plataformas.[2]

Actualmente son tres las principales estrategias que se plantean para lograr la protección de este grupo vulnerable: inmunización pasiva a través de anticuerpos monoclonales directamente a lactantes, vacunación materna durante el embarazo y vacunación directa de lactantes.

Recientemente, se han presentado dos importantes logros que constituyen un progreso significativo en la prevención de infecciones por el VSR:

La primera es el anuncio de la empresa Pfizer,

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10098
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10098.eng

Cómo citar: Lucion MF, Gentile Á. Prevención de las infecciones por virus sincicial respiratorio: un futuro promisorio. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202310098.

[a] *Servicio de Epidemiología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

***Correspondencia para** Ángela Gentile: angelagentile21@gmail.com*

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

el pasado 1 de noviembre, en el que comunica los resultados del estudio de fase 3, denominado estudio MATISSE, de su vacuna frente al VSR en la mujer embarazada.[3] Este es un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo diseñado para evaluar la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna RSVpreF que contiene la subunidad F en su estado prefusión de los tipos A y B del VSR. Se reclutaron 7400 mujeres sanas embarazadas ≤ 49 años de edad, que fueron aleatorizadas en una proporción de 1:1 para recibir una dosis única de 120 µg de la vacuna o un placebo durante el segundo o tercer trimestre de su embarazo. En un análisis preliminar, se ha demostrado que la vacuna cumple el primer criterio principal de evaluación siendo la eficacia observada frente a la *enfermedad grave de las vías respiratorias inferiores* del 81,8 % (IC95%: 40,6 a 96,3 %) en lactantes durante los primeros 90 días de vida y del 69,4 % (IC95%: 44,3 a 84,1 %) durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Aunque no se cumplió con el objetivo esperado, la vacuna también presentó una eficacia aceptable en la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores con *necesidad de asistencia médica* en lactantes, siendo del 57,1·% (IC95%: 14,7 a 79,8 %) durante los primeros 90 días de vida y 51,3·% (IC95%: 29,4 a 66,8 %) durante el período de seguimiento de 6 meses.

En relación a la seguridad, los efectos secundarios fueron consistentes con los resultados de los estudios clínicos previos de fase 1-2, siendo en su mayoría de leve a moderada. Sin embargo, se registró una señal debido a un desbalance –aunque no fue estadísticamente significativo– en el número de nacimientos prematuros, con mayor incidencia en el grupo vacunado (5,6 %) que en el grupo control (4,7 %). Esta situación amerita una vigilancia epidemiológica estrecha y ha llevado a los expertos a pedir una evaluación adicional de este potencial efecto adverso.

La segunda es el anuncio de la Comisión Europea, el 4 de noviembre de 2022, informando de la autorización de nirsevimab, un anticuerpo monoclonal para la prevención de la infección del tracto respiratorio inferior causada por el VSR en recién nacidos y lactantes.[4] Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el epítopo θ de la configuración prefusión de la proteína F, que es 50 veces más potente que el palivizumab y que con una sola inyección mantiene niveles protectores, al menos, durante 150 días, es decir que, aplicado oportunamente, brindaría protección durante toda la temporada del VSR.[5]

El próximo desafío será definir las estrategias para que el uso de estas nuevas formas de prevención tenga el mayor impacto en la salud de los lactantes, priorizando la asequibilidad y el momento de administración según la estacionalidad de las epidemias por VSR.[6] ■

REFERENCIAS

1. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10340):2047-64.
2. PATH. RSV Vaccine and mAb Snapshot. [Consulta: 21 de mayo de 2023]. Disponible en : https://media.path.org/documents/RSV-Snapshot_04MAY2023_clinical-stage.pdf?_gl=1*ogymew*_ga*MTUxODg0MTE5MC4xNjg0Njc2ODU5*_ga_YBSE7ZKDQM*MTY4NDY3Njg1OC4xLjAuMTY4NDY3Njg1OC4wLjAuMA
3. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1451-64.
4. European Medicine Agency. Beyfortus (Nirsevimab). [Consulta: 21 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus
5. Robinson E, Smyth RL. Preventing respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *BMJ*. 2023;381:1023.
6. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1533-4.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202310098

Prevention of respiratory syncytial virus infections: A promising future

María F. Lucion[a], *Ángela Gentile*[a]

Respiratory syncytial virus (RSV) is the leading causative agent of acute lower respiratory tract infections (ALRTIs) and associated death in infants and toddlers worldwide. In countries with temperate climates, such as Argentina, RSV activity is higher during periods of moderate humidity and cold temperature, with seasonal outbreaks lasting 4–5 months during the autumn and winter months.

Globally, RSV is estimated to be responsible for 30 million episodes of ALRTIs and more than 50 000 deaths annually in children younger than 5 years. A multicenter study of RSV mortality in countries in different regions estimated that RSV is responsible of one third of deaths in the first year of life.[1]

The ideal RSV vaccine would provide protection from bronchiolitis in the first 6 months of life when infants are more vulnerable, would offer sustained immunity, and should be affordable and acceptable for its use in infants.

Knowing the structure and configuration of the F protein in its prefusion state, which is the form in which it is found before RSV infects the cell, and the development of stable antigens based on the F protein has been a critical recent breakthrough that has enabled progress to be made in the development of vaccine candidates. The best immunizing epitopes are found in the prefusion F protein, but this form is highly unstable and rapidly changes its configuration to postfusion F protein, and such change in the configuration leads to the loss of the best immunizing epitopes. Only antibodies against the prefusion F protein, but not antibodies against the postfusion form, have a neutralizing capacity against the virus and protect against infection and its severity.

There are currently more than 30 ongoing clinical trials of RSV vaccines in different phases and with different platforms.[2]

At present, 3 main strategies have been proposed to achieve protection in this vulnerable group: passive immunization through monoclonal antibodies administered directly to infants, maternal vaccination during pregnancy, and direct vaccination of infants.

Recently, 2 important milestones have been achieved that constitute a significant progress in the prevention of RSV:

The first one is the announcement by Pfizer, on 11/1/2022, that reported the results of the MATISSE study, a phase 3 study of their RSV vaccine in pregnant women.[3] This is a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study designed to evaluate the efficacy, safety, and immunogenicity of the RSVpreF

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10098.eng

To cite: Lucion MF, Gentile Á. Prevention of respiratory syncytial virus infections: A promising future. *Arch Argent Pediatr* 2023; 121(5):e202310098.

[a] *Department of Epidemiology, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina.*

***Correspondence to** Ángela Gentile: angelagentile21@gmail.com*

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

vaccine, which contains the prefusion F subunit of type A or B RSV. A total of 7400 healthy pregnant women aged ≤ 49 years were recruited and randomized in a 1:1 ratio to receive a single 120 µg dose of the vaccine or a placebo during the second or third trimester of their pregnancy. In a preliminary analysis, the vaccine has been shown to meet the first primary endpoint, with an observed efficacy against *severe lower respiratory tract illness* of 81.8% (95% confidence interval [CI]: 40.6–96.3%) in infants during the first 90 days of life and of 69.4% (95% CI: 44.3–84.1%) during the 6-month follow-up period. Although the expected objective was not met, the vaccine also showed an acceptable efficacy in the prevention of *medically attended* lower respiratory tract illness in infants of 57.1% (95% CI: 14.7–79.8 %) during the first 90 days of life and 51.3% (95% CI: 29.4–66.8 %) during the 6-month follow-up period.

Regarding safety, side effects were consistent with the results of previous phase 1–2 clinical studies and were mostly mild to moderate. However, a signal was recorded due to an imbalance –although not statistically significant– in the number of preterm births, with a higher incidence in the vaccine group (5.6%) than in the control group (4.7%). This situation warrants a close epidemiological surveillance and has led experts to request further evaluation of this potential adverse event.

The second milestone has been the announcement by the European Commission on 11/4/2022 regarding the approval of nirsevimab, a monoclonal antibody for the prevention of lower respiratory tract infection caused by RSV in newborns and infants.[4] Nirsevimab is a monoclonal antibody directed against the site Ø epitope on the prefusion configuration of the F protein, which is 50 times more potent than palivizumab and which, with a single injection, maintains protective levels for at least 150 days. This means that, if administered in a timely manner, it would provide protection throughout the RSV season.[5]

The next challenge will be to define strategies for the use of these new prevention approaches to have the greatest impact on infants´ health, prioritizing affordability and timing of administration according to the RSV epidemic seasonality.[6] ■

REFERENCES

1. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10340):2047-64.
2. PATH. RSV Vaccine and mAb Snapshot. [Accessed on: May 21st, 2023]. Available at: https://media.path.org/documents/RSV-Snapshot_04MAY2023_clinical-stage.pdf?_gl=1*ogymew*_ga*MTUxODg0MTE5MC4xNjg0Njc2ODU5*_ga_YBSE7ZKDQM*MTY4NDY3Njg1OC4xLjAuMTY4NDY3Njg1OC4wLjAuMA
3. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1451-64.
4. European Medicine Agency. Beyfortus (Nirsevimab). [Accessed on: May 21st, 2023]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus
5. Robinson E, Smyth RL. Preventing respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *BMJ*. 2023;381:1023.
6. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1533-4.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202310134

Una pandemia de abuso infantil

Miguel Javier Indart De Arza[a]

Quizás los lectores estén ya hastiados de escuchar o leer sobre temas relacionados con la pandemia; sin embargo, una consecuencia "invisible" de esta tragedia es la exposición de los niños, niñas y adolescentes (NNyA) a situaciones de abuso con consecuencias aún desconocidas.

La pandemia y las medidas que se adoptaron para enfrentarla generaron notables efectos adversos sobre la salud de los NNyA. Se destacan la caída en la cobertura de inmunizaciones, los problemas de salud mental y otras consecuencias del aislamiento social prolongado, y la dificultad para recibir atención profesional adecuada.

El año pasado, Park y Walsh publicaron un interesante artículo que titularon "COVID-19 y la pandemia invisible del abuso infantil".[1] En él, los autores describen los efectos de las medidas de aislamiento en el aumento de casos de diferentes formas de maltrato infantil. También mencionan cómo las Naciones Unidas describieron que la respuesta de los Estados a la pandemia aumentó los factores de riesgo para el abuso infantil: el maltrato aumenta en las situaciones de emergencias sanitarias; existe asociación entre las medidas de aislamiento y un pico de consultas a organismos de protección infantil; el aislamiento aumenta la cercanía de los niños con los abusadores; hay dificultades para acceder a la ayuda comunitaria que puede reconocer y denunciar el abuso, y generalmente las tasas de abuso infantil se estabilizan en niveles mayores que antes de la pandemia por persistencia de los factores sociales de riesgo (desempleo e inseguridad financiera). También remarcan cómo aumentaron las situaciones de maltrato infantil en diferentes países que tomaron medidas de aislamiento sanitario, incluida la suspensión de clases, a diferencia de Suecia, donde no se suspendieron las clases ni existieron medidas de aislamiento, y no se registró un aumento de casos de abuso infantojuvenil ni merma en la calidad de aprendizaje.

Por otro lado, datos sobre maltrato del Centro de Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) del 2020 mostraron un aumento respecto al año 2013. Más del 11 % de los adolescentes encuestados experimentaron abuso físico y más del 55 % experimentaron abuso emocional; el registro del año 2013 fue del 5,5 % y del 13,9 % respectivamente.[2]

En nuestro país, UNICEF recientemente informó que 6 de cada 10 niñas, niños y adolescentes son criados con prácticas violentas: gritos, humillaciones y castigos físicos, y al menos 300 000 niñas y niños de 0 a 3 años se quedan solos *o al cuidado de un hermano o hermana*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10134
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10134.eng

Cómo citar: Indart De Arza MJ. Una pandemia de abuso infantil. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202310134.

[a] *Vicepresidente 1º. Sociedad Argentina de Pediatría.*

***Correspondencia para** Miguel Javier Indart De Arza: migueljavierindart@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.

menor de edad.[3]

Las dificultades socioemocionales experimentadas por las niñas y los niños en su primera infancia se mantienen, aunque registraron una mejora debido a las aperturas y cambios con respecto al inicio de la pandemia. Se estima que en el 3 % de los hogares persisten situaciones de violencia familiar.[4]

Enseñar a los niños que un determinado comportamiento origina consecuencias es una parte importante de su crianza. Las prácticas de crianza positiva incluyen proporcionar orientación sobre cómo manejar las emociones o conflictos, de manera de fomentar el juicio y la responsabilidad, y preservar la autoestima, la integridad física y psicológica de los niños. Sin embargo, con demasiada frecuencia, los niños se crían utilizando métodos punitivos, que incluyen el uso de la fuerza física o verbal, para intentar obtener los comportamientos deseados por los cuidadores. Los estudios han encontrado que exponer a los niños a la disciplina violenta obstaculiza el desarrollo infantil, las habilidades de aprendizaje y el rendimiento escolar; inhibe las relaciones positivas; provoca baja autoestima, angustia emocional y, a veces, conduce a la toma de riesgos y a autolesiones.[5]

En la encuesta nacional NNyA 2019-2020, el porcentaje de madres de niños de 1 a 14 años que creen en el castigo físico como forma adecuada para criar y educar adecuadamente fue del 2,6 %.[6] La encuesta también mostró que el 35,4 % de los NNyA experimentó en el último mes castigo físico y el 6,6 % lo sufrió de forma grave (golpear orejas o la cabeza, o pegar con el mayor vigor posible). El 59,4 % experimentó otro método violento de disciplina (maltrato emocional, por ejemplo).

Las conductas violentas no son innatas, sino comportamientos aprendidos. Esto nos indica que tenemos que trabajar en transmitir a los cuidadores cómo manejar la conducta infantil, desalentando la utilización de métodos violentos.

Los pediatras tenemos que saber que estas situaciones condicionantes de abusos infantojuveniles pueden cronificarse por la persistencia de factores de riesgo, como el desempleo y el temor hacia el futuro. Debemos estar preparados para informar e intervenir en los casos que se presenten a nuestra consulta.

Es importante aprender de esta lamentable experiencia para que la urgencia del momento no subestime el terrible impacto que pueden tener las decisiones adoptadas en la vida de los NNyA, especialmente cuando se mantienen crónicamente. ■

REFERENCIAS

1. Park WJ, Walsh KA. COVID-19 and the unseen pandemic of child abuse. *BMJ Paediatr Open*. 2022;6(1):e001553.
2. Krause KH, Verlenden JV, Szucs LE, Swedo EA, et al. Disruptions to School and Home Life Among High School Students During the COVID-19 Pandemic - Adolescent Behaviors and Experiences Survey, United States, January-June 2021. *MMWR Suppl*. 2022;71(3):28-34.
3. UNICEF Argentina. Guardavidas de la Infancia: Documento de posicionamiento. Análisis y recomendaciones. 2023. [Consulta: 1 de junio de 2023].Disponible en: https://www.unicef.org/argentina/informes/guardavidas-de-la-infancia
4. UNICEF Argentina. Encuesta rápida sobre la situación de la niñez y la adolescencia: 6ta ronda, informes de resultados. 2022. [Consulta: 1 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.unicef.org/argentina/media/15046/file/Encuesta%20r%C3%A1pida%20sobre%20la%20situaci%C3%B3n%20de%20la%20ni%C3%B1ez%20y%20adolescencia%202022%20%7C%20Sexta%20ronda.pdf
5. Heilmann A, Mehay A, Watt RG, Kelly Y, et al. Physical punishment and child outcomes: a narrative review of prospective studies. *Lancet.* 2021;398(10297):355-64.
6. Argentina. Ministerio de Desarrollo Social, Secretaría Nacional de Niñez, Adolescencia y Familia, Unicef Argentina. Encuesta sobre Condiciones de Vida de Niñez y Adolescencia. ECOVNA II 2019-2020. [Consulta: 1 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.unicef.org/argentina/media/12071/file/MICS%202019-2020.pdf

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202310134

The pandemic of child abuse

Miguel Javier Indart De Arza[a]

Although readers may already be tired of hearing or reading about issues related to the COVID-19 pandemic, an "invisible" consequence of this tragedy has been the exposure of children and adolescents to situations of abuse with, as yet, unknown consequences.

The pandemic and the measures adopted to deal with it had considerable adverse effects on the health of children and adolescents. Among them, it is worth noting the drop in vaccination coverage, mental health problems and other consequences of prolonged social isolation, and the difficulty in receiving adequate health care.

Last year, Park and Walsh published an interesting article titled "COVID-19 and the unseen pandemic of child abuse."[1] The authors describe the effects of lockdown measures on the rise in cases of various forms of child maltreatment. They also mention that the United Nations described how the response of Member States to the pandemic increased risk factors for child abuse: child abuse increases during public health emergencies; there is an association between the implementation of lockdowns and spikes in calls to child abuse helplines; lockdowns push children closer to their abusers; there are barriers to accessing community help able to recognize and report child abuse; and child abuse rates are likely to stabilize at a higher level than before the pandemic due to the persistence of social risk factors (unemployment and financial insecurity). They also point out how situations of child abuse increased in different countries that implemented health-related lockdown measures, including the suspension of in-person classes, in contrast to Sweden, which did not close schools and did not establish a lockdown and where no increase in cases of child abuse and no evidence of learning loss were observed.

In addition, data on maltreatment from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in 2020 showed an increase compared to 2013. More than 11% of surveyed adolescents suffered physical abuse, and more than 55% experienced emotional abuse; whereas the 2013 report was 5.5% and 13.9%, respectively.[2]

In Argentina, the UNICEF recently reported that 6 out of every 10 children and adolescents are raised around violent practices: yelling, humiliation, and corporal punishment, and at least 300 000 children aged 0 to 3 years are *left alone or in the care of an underage sibling*.[3]

The social and emotional difficulties experienced by girls and boys in their early childhood remain, although improvements have been observed thanks to the changes in and lifting

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10134.eng

To cite: Indart De Arza MJ. The pandemic of child abuse. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202310134.

[a] *First Vice-Chair. Sociedad Argentina de Pediatría.*

***Correspondence to** Miguel Javier Indart De Arza: migueljavierindart@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.

of mitigation measures compared to the beginning of the pandemic. It has been estimated that, in 3% of households, situations of family violence persist.[4]

Teaching children that certain behaviors have consequences is an important part of their upbringing. Positive parenting practices include providing guidance on how to manage emotions or conflicts, so as to promote good judgment and responsibility, and preserve children's self-esteem and physical and psychological integrity. Too often, however, children are raised using a punitive approach, including the use of physical force or oral violence, in an attempt to elicit behaviors desired by caregivers. According to the studies, exposing children to violent discipline hinders child development, learning skills, and academic performance; inhibits positive relationships; causes low self-esteem, emotional distress; and sometimes leads to risk-taking and self-harm.[5]

According to the 2019–2020 national survey of children and adolescents, 2.6% of mothers of children aged 1 to 14 years believed in corporal punishment as an appropriate way to properly raise and educate their children.[6] The survey also showed that 35.4% of children and adolescents experienced corporal punishment in the last month and 6.6% suffered severe corporal punishment (being hit on the ears or head, or being hit hard and repeatedly). Also, 59.4% experienced other violent methods of discipline (for example, emotional abuse).

Violent behaviors are not innate, but learned. This is suggestive that we need to work on conveying to caregivers how to manage child behavior, discouraging the use of violent approaches.

As pediatricians, we should be aware that such conditioning situations of child and adolescent abuse may become chronic due to the persistence of risk factors, such as unemployment and fear of the future. We must be prepared to report and intervene in cases that we see in our practice.

It is important to learn from this unfortunate experience so that the urgency of the moment does not fail to estimate the severe impact certain decisions can have on the lives of children and adolescents, especially when they are sustained in the long term. ■

REFERENCES

1. Park WJ, Walsh KA. COVID-19 and the unseen pandemic of child abuse. *BMJ Paediatr Open*. 2022;6(1):e001553.
2. Krause KH, Verlenden JV, Szucs LE, Swedo EA, et al. Disruptions to School and Home Life Among High School Students During the COVID-19 Pandemic - Adolescent Behaviors and Experiences Survey, United States,January-June 2021. *MMWR Suppl*. 2022;71(3):28-34.
3. UNICEF Argentina. Guardavidas de la Infancia: Documento de posicionamiento. Análisis y recomendaciones. 2023. [Accessed on: June 1st, 2023]. Available at: https://www.unicef.org/argentina/informes/guardavidas-de-la-infancia
4. UNICEF Argentina. Encuesta rápida sobre la situación de la niñez y la adolescencia: 6ta ronda, informes de resultados. 2022. [Accessed on: June 1st, 2023]. Available at: https://www.unicef.org/argentina/media/15046/file/Encuesta%20r%C3%A1pida%20sobre%20la%20situaci%C3%B3n%20de%20la%20ni%C3%B1ez%20y%20adolescencia%202022%20%7C%20Sexta%20ronda.pdf
5. Heilmann A, Mehay A, Watt RG, Kelly Y, et al. Physical punishment and child outcomes: a narrative review of prospective studies. *Lancet.* 2021;398(10297):355-64.
6. Argentina. Ministerio de Desarrollo Social, Secretaría Nacional de Niñez, Adolescencia y Familia, Unicef Argentina. Encuesta sobre Condiciones de Vida de Niñez y Adolescencia. ECOVNA II 2019-2020. [Accessed on: June 1st, 2023]. Available at: https://www.unicef.org/argentina/ media/12071/file/MICS%202019-2020.pdf

Artículo original

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202854

Sobrepeso y obesidad en infancias de Bariloche, Argentina: más allá de la alimentación y la actividad física

Paola D' Adamo[a], Gilda Garibotti[b], Lorena Leive[c], Germán Guaresti[c], Mariano Vallejo[d], Marcos Clausen[d], Mariana Lozada[e]

RESUMEN

La incidencia de sobrepeso y obesidad es alarmante en el mundo. En Argentina son escasos los estudios multifactoriales a pesar de los altos índices de sobrepeso y obesidad en la población infantil (SOI). En este estudio evaluamos la prevalencia de SOI y sus factores de riesgo asociados desde una perspectiva multicausal: analizamos hábitos de sueño, uso de pantallas, estrés crónico en niños y sus cuidadores, problemas de relación social, alimentación y actividad física.

De los 397 niños de primer y séptimo grado que completaron los cuestionarios, el 41 % presentó SOI. Los niños con obesidad mostraron realizar menos actividad física, tener un menor consumo de alimentos protectores, más riesgos de trastornos del sueño, mayores niveles de estrés crónico (tanto en los niños como en sus cuidadores) y mayor índice de rechazo entre pares. En la mayoría de los niños se encontró un uso generalizado de pantallas antes de acostarse.

El presente estudio evidencia la diversidad de factores asociados a esta problemática y destaca la conveniencia de utilizar un enfoque multidimensional para abordar la obesidad en la infancia. Asimismo, los resultados de este trabajo sugieren la necesidad de considerar los hábitos de vida como estrategia preventiva y terapéutica para el tratamiento de esta enfermedad desde etapas tempranas.

Palabras clave*: *obesidad pediátrica; estrés psicológico; hábitos de sueño; estilo de vida.

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02854
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02854.eng

Cómo citar: D'Adamo P, Garibotti G, Leive L, Guaresti G, et al. Sobrepeso y obesidad en infancias de Bariloche, Argentina: más allá de la alimentación y la actividad física. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202854.

[a] Instituto Patagónico de Estudios de Humanidades y Ciencias Sociales, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Argentina; [b] Departamento de Estadística, Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Argentina; [c] Universidad Nacional de Río Negro, Río Negro, Argentina; [d] Hospital Zonal Bariloche, Río Negro, Argentina; [e] Instituto de Investigaciones en Biodiversidad y Medioambiente, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Argentina.

***Correspondencia para** Mariana Lozada: lozadam@comahue-conicet.gob.ar; mariana.lozada@gmail.com*

***Financiamiento**: Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional del Comahue.*

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

***Recibido**: 14-9-2022*
***Aceptado**: 17-11-2022*

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 sobrepeso y la obesidad infantil (SOI) son un grave problema de salud pública que se profundiza con el paso del tiempo. Argentina tiene el 41 % de la población pediátrica con SOI.[1] Los abordajes a esta problemática han estado mayormente centrados en disminuir la ingesta de calorías y en aumentar el gasto energético.[2] Sin embargo, pese a diversos esfuerzos, se continuó observando desde el ámbito clínico un notable aumento de la prevalencia de SOI en la región: en Bariloche, el 30 % de la población local presentaba SOI en 2018.[1]

La obesidad resulta de un complejo entramado multifactorial: puede estar asociada a estilos de vida que tienden a desregular horarios de alimentación, de sueño, de actividad física, y desregulación emocional.[3] Recientes investigaciones muestran que algunos trastornos del sueño conducen a enfermedades inflamatorias que agravan la obesidad.[4,5] Por ejemplo, se ha encontrado que una corta duración del sueño puede incrementar el riesgo de obesidad.[6] Además, las alteraciones del sueño aumentan el estrés crónico y la ansiedad tanto en adultos como en niños, factores que se han asociado a la obesidad.[7] Más aún, se ha encontrado que el estrés parental se asocia con un aumento de peso de sus hijos.[8] Por otro lado, numerosos estudios tratan la relación entre los vínculos interpersonales y la obesidad, y destacan cómo esta última puede llevar incluso a la estigmatización social.[9] Otro factor que se ha asociado a la obesidad es el uso de pantallas; un uso excesivo de dispositivos electrónicos puede promover el sedentarismo e interferir con una adecuada cantidad y calidad del sueño.[10]

Los factores mencionados muestran la necesidad de un abordaje multifactorial del SOI que permita ir más allá del análisis individual de situación de cada niño y así favorecer estrategias que promuevan la salud psicofísica.

En esta investigación se evaluaron, además de aspectos nutricionales y de actividad física, los hábitos de sueño, el uso de pantallas, el estrés percibido por los niños y sus cuidadores, y la integración social entre pares. Nuestro objetivo fue evaluar la prevalencia de SOI en una población de primer y séptimo grado de escuelas públicas de Bariloche, y analizar su relación con estos parámetros.

MÉTODOS

En este estudio se utilizó un diseño transversal y analítico. Participaron niños de primer y séptimo grado (6-7 y 12-13 años respectivamente) de siete escuelas públicas de Bariloche, durante 2019.

En el marco del Programa de Salud Escolar, pediatras del Hospital Bariloche pesaron y midieron a los niños. El índice de masa corporal (IMC) y su puntaje Z (IMCz) fueron calculados (OMS REF). Se clasificó en normopeso (NP) (-2 < IMCz < 1), sobrepeso (SP) (1 ≤ IMCz < 2), y obesidad (O) (IMCz ≥ 2), o bajo peso (IMCz ≤ -2). Luego se entregaron los siguientes cuestionarios que fueron completados por los niños y sus cuidadores:

a. Sociodemográfico. Edad y sexo de los niños, y nivel educativo máximo alcanzado por la madre.
b. Hábitos nutricionales. Frecuencia de consumo de los distintos grupos de alimentos durante el último mes, basado en "Guías alimentarias para la población argentina".[11]
c. Sueño. Cuestionario de cribado de trastornos del sueño BEARS para niños de 6 a 12 años. Indaga en 5 principales áreas de sueño: problemas al acostarse/despertarse, somnolencia diurna, despertares nocturnos frecuentes, sonambulismo/pesadillas, ronquidos. Tiene una pregunta por área de respuesta dicotómica (sí/no). Con solo una respuesta afirmativa, ya se considera riesgo y se sugiere la evaluación de esa área.[12]
d. Uso de pantallas. Uso de televisión, computadora, *tablet* o celular una hora antes de dormirse.
e. Actividad física. *Cuestionario Pictórico de Actividad Física Infantil*: autopercepción del nivel de actividad (baja, media, alta) durante la semana, los fines de semana, en la escuela y fuera de la escuela.[13]
f. Estrés percibido por niños de séptimo grado. *Inventario Infantil de Estresores Cotidianos*: percepción de problemas de la propia imagen, salud y problemas diarios en el dominio académico, familiar y en las relaciones con iguales.[14] Es un instrumento compuesto por 25 ítems de respuesta dicotómica (sí/no) que posibilita evaluar estresores en la vida cotidiana en niños de entre 6 y 12 años. Se obtiene una puntuación total para cada niño sumando la cantidad de respuestas afirmativas (Sí = 1, No = 0) y luego se calcula una puntuación media para cada estado nutricional. Un mayor puntaje se asocia a mayor nivel de estrés.

g. Estrés percibido por cuidadores (madre/padre/tutor). *Escala de Estrés Percibido* que analiza frecuencia con la que perciben situaciones de estrés en su cotidianeidad.[15] Este parámetro es ampliamente utilizado para estimar el grado en que las personas sienten que controlan las circunstancias de la vida o se ven desbordadas por ellas. La escala está formada por 14 ítems que evalúan la frecuencia con que, durante el último mes, se han experimentado distintas situaciones. Cada ítem se valora en una escala tipo Likert de 5 puntos (0 = nunca, 1 = casi nunca, 2 = de vez en cuando, 3 = a menudo, 4 = muy a menudo). La escala total puntúa de 0 a 56. Un mayor puntaje se asocia a mayor nivel de estrés.
h. Integración social. Se evaluaron las relaciones sociales entre pares mediante un análisis sociométrico que permite estimar la conformación de las redes sociales de cada niño en un grupo: número de compañeros con los cuales elige jugar y número de compañeros a los cuales rechaza.[16] Este método es ampliamente usado para evaluar la aceptación y rechazo entre pares, basado en preguntas sencillas que los niños responden espontáneamente, captando la dinámica de las relaciones sociales dentro de un grupo.

Aspectos éticos

El protocolo de investigación fue aprobado por la Comisión Provincial de Evaluación de Proyectos de Investigación en Salud Humana, Ministerio de Salud de la Provincia de Río Negro, Resoluciones 2762/19 y 8217/21. Los participantes brindaron su consentimiento informado antes de completar el cuestionario.

Análisis estadísticos

Las características sociodemográficas se describen utilizando tablas de contingencia; la diferencia según estado nutricional fue evaluada utilizando la prueba de chi-cuadrado.

Las diferencias en la distribución de factores de hábitos alimentarios, sueño, actividad física y estrés según estado nutricional fueron evaluadas utilizando la prueba de chi-cuadrado.

El análisis de la asociación de los factores considerados con presencia de sobrepeso y obesidad se estudió por medio de modelos de regresión logística univariados. Para estos análisis, los factores categóricos fueron dicotomizados.

Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el paquete estadístico R versión 4.2.1.

RESULTADOS

Participaron del estudio 397 niños. El 51,9 % correspondió a niños de primer grado y el 48,1 %, a niños/as de séptimo grado (*Tabla 1*). El 41 % de la población estudiada presentó SOI (el 36,8 % de primer grado y el 45,2 % de séptimo). No se observaron diferencias significativas de sexo ni en primero (p = 0,13) ni en séptimo grado (p = 0,30).

Hábitos nutricionales

Se encontraron diferencias significativas en el consumo de frutas (p = 0,05), verduras (p = 0,00), cereales integrales o legumbres (p = 0,02) y frutos secos (p = 0,01) según el estado nutricional (*Figura 1*). Un 14,3 % de los niños con obesidad consumieron frutas menos de una vez por semana comparado con el 2,6 % de los niños con sobrepeso y el 4,0 % con normopeso. En relación con las verduras, el 22,7 % de los niños con obesidad las consumieron menos de una vez por semana, comparado con el 10,8 % de los niños con sobrepeso y el 13,6 % de los niños con normopeso. Casi el 70 % de los niños con normopeso consumieron cereales integrales o legumbres 3 veces por semana o menos, y este porcentaje aumentó en los niños con obesidad (84,3 %). El 82,9 % de los niños consumieron frutos secos 3 veces por semana o menos, porcentaje que ascendió al 90,6 % entre los niños con obesidad.

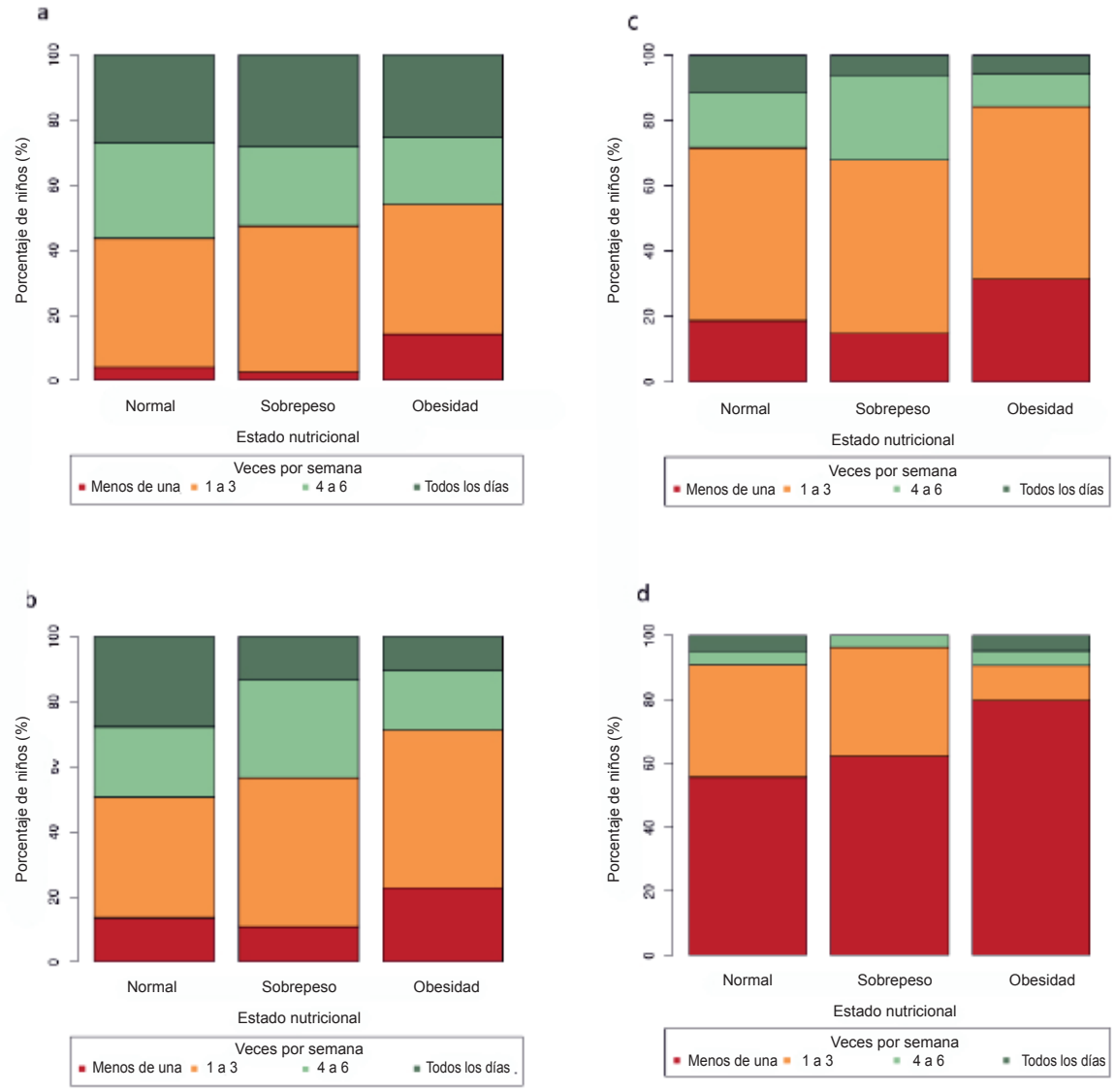
Los niños que comen frutas, verduras, cereales o legumbres, frutos secos y pescados menos de una vez por semana tienen entre 2,0 y 4,5 veces más posibilidades de presentar obesidad que aquellos que lo hacen más frecuentemente (*Tabla 2*).

Aproximadamente el 50 % de los niños comían mirando el televisor 4 veces por semana o más. Aquellos que comen mirando el televisor todos los días tienen 1,7 veces más probabilidades de presentar obesidad (*Tabla 2*).

Sueño

Se encontraron diferencias significativas en el cribado BEARS según el estado nutricional (p = 0,03): los niños con obesidad tienen mayor probabilidad de presentar 3 o más ítems de riesgo (*Tabla 3*). El 92,4 % de los participantes presentó al menos un ítem de riesgo.

Figura 1. Consumo de frutas, verduras, cereales integrales o legumbres y frutos secos en relación con el estado nutricional



A: Consumo de frutas (p = 0,0450); B: Consumo de verduras (p = 0,0025); C: Consumo de cereales integrales o legumbres (p = 0,0235); D: Frutos secos (p = 0,0055).

Tabla 1. Datos demográficos y estado nutricional de la población infantil

			Estado nutricional						
	Total		NP		SP		O		
	n	%	n	%	n	%	n	%	*p*-valor
Sexo									0,1784
Femenino	200	50,1	118	59,9	49	24,9	30	15,2	
Masculino	197	49,6	114	58,8	38	19,6	42	21,6	
Grado									0,2124
Primero	206	51,9	129	63,2	42	20,6	33	16,2	
Séptimo	191	48,1	103	54,8	45	23,9	40	21,3	

NP: normopeso; SP: sobrepeso; O: obesidad.

Tabla 2. Asociación de factores de hábitos alimentarios, sueño, actividad física y estrés con presencia de sobrepeso y obesidad

	Sobrepeso N = 87	Obesidad N = 73
Hábitos nutricionales†		OR (IC95 %)
Consumo de frutas menos de una vez semanal	NS	4,4 (1,7; 11,6)
Consumo de verduras menos de una vez semanal	NS	2,0 (1,0; 3,8)
Consumo de cereales o legumbres menos de una vez semanal	NS	2,1 (1,2; 3,8)
Consumo de frutos secos menos de una vez semanal	NS	2,5 (1,3; 5,0)
Consumo de pescado menos de una vez semanal	NS	2,9 (1,5; 5,8)
Consumo de embutidos menos de una vez semanal	0,6 (0,3; 0,9)	NS
Desayuna en casa menos de una vez semanal	NS	2,8 (1,6; 4,9)
Comidas en familia infrecuentes menos de una vez por semana	NS	NS
Come mirando televisión todos los días	0,5 (0,3; 0,9)	1,7 (1,0; 2,9)
Sueño		
BEARS: tres o más ítems de riesgo	NS	2,2 (1,0; 4,3)
Utiliza pantallas antes de acostarse	NS	NS
Actividad física		
Baja actividad física durante la semana	NS	NS
Baja actividad física el fin de semana	NS	NS
Baja actividad física fuera de la escuela	NS	1,9 (1,0; 3,3)
Estrés		
Percibido por niños de séptimo grado	NS	1,1 (1,0; 1,3)
Percibido por las padres	NS	1.0 (1,0; 1,1)

†En relación a los alimentos, solo se reportan aquellos significativamente asociados con sobrepeso u obesidad. Se muestran las razones de posibilidades (odds ratio) significativas de modelos de regresión logística univariados.
NS: no significativo; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

Tabla 3. Resultados en el cuestionario de cribado BEARS, totales y en relación con el estado nutricional

	Total		Estado nutricional						
			NP		SP		O		
	n	%	n	%	n	%	n	%	*p*-valor
BEARS									0,0840
0	30	7,6	16	6,9	5	5,7	9	12,3	
1	221	55,7	136	58,6	51	58,6	30	41,1	
2	103	25,9	56	24,1	26	29,9	21	28,8	
3	32	8,1	18	7,8	5	5,7	9	12,3	
4 o más	11	2,8	6	2,6	0	0,0	4	5,5	

NP: normopeso; SP: sobrepeso; O: obesidad.

Uso de pantallas

El 86,4 % de los niños usaban pantallas antes de acostarse. Este porcentaje difirió según la edad de los niños: el 83 % de primer grado y el 91 % de séptimo grado (p = 0,0284). No se hallaron diferencias significativas según el estado nutricional (p = 0,7091).

Actividad física

El 5,6 % de los niños reportó un bajo nivel de actividad física durante la semana y este porcentaje subió al 24,0 % durante los fines de semana. El 22,7 % reporta un bajo nivel de actividad física fuera de la escuela, siendo este porcentaje del 23,1 % entre niños con peso normal y el 34,3 % entre los obesos (p = 0,01).

Estrés percibido

En los niños de séptimo grado se encontraron diferencias significativas según el estado nutricional (p = 0,02): el estrés percibido promedio de niños con obesidad (8,3) fue mayor

que el percibido por niños con sobrepeso (6,7) y normopeso (6,3).

El promedio de estrés percibido de los cuidadores fue de 20,9 puntos (rango: 0 a 46). Se observaron diferencias significativas en relación con el estado nutricional (p = 0,02). El estrés percibido promedio de cuidadores de niños con obesidad fue mayor (22,8) que el percibido por aquellos de niños con sobrepeso (19,3).

Integración social

El rechazo hacia pares fue mayor en niños con obesidad (44 %) que en aquellos con normopeso (32 %) o sobrepeso (36 %); esta diferencia no alcanzó a ser significativa (p = 0,06), aunque se observa una marcada tendencia.

DISCUSIÓN

El presente estudio da cuenta de diversos factores de riesgo asociados con SOI en primero y séptimo grado de escuelas públicas de Bariloche. El consumo de alimentos protectores, la actividad física fuera de la escuela, los hábitos de sueño, el estrés percibido y los vínculos entre pares parecen estar relacionados con la obesidad en estas etapas del desarrollo. La diversidad de factores asociados a esta problemática sugiere la importancia de integrar aspectos individuales, socioculturales y ecológicos, como son el estilo de vida, los hábitos y rutinas. Considerar la calidad de la alimentación, actividad física, hábitos de sueño saludables y estrategias de afrontamiento del estrés podría contribuir a la promoción de un mayor bienestar y calidad de vida en la niñez. Esta perspectiva concuerda con recomendaciones que surgen de estudios previos en donde se resalta la importancia de realizar un abordaje multifactorial del SOI desde etapas tempranas[17] que incluya la participación familiar en el cambio de hábitos.[18]

Resulta interesante mencionar que la dieta de niños con distinto estado nutricional presentó diferencias solo en relación con el consumo de alimentos protectores; es decir, los niños con obesidad consumieron menos verduras, frutas, pescado, legumbres y semillas que los otros niños. Sin embargo, no se observaron diferencias en el consumo de azúcares y grasas. Esto resalta la importancia de promover el consumo de alimentos protectores y no tan solo restringir la ingesta calórica. Por otra parte, comer mirando el televisor todos los días se asoció a un mayor riesgo de obesidad.

Nuestros hallazgos revelaron que los niños con obesidad son más propensos a tener mayor riesgo en trastornos del sueño, lo cual confirma resultados previos que evidencian la relación existente entre una baja calidad de sueño y estados de obesidad.[19] Estos trastornos implican una alteración en la organización de los ritmos circadianos y su sincronización con el contexto socioambiental.[6] Es preocupante que casi todos los niños (90 %), independientemente de su estado nutricional, presentaron al menos un indicador de riesgo de sueño, así como un uso generalizado de pantallas antes de acostarse. Existen estudios que dan cuenta de alteraciones del sueño en la población pediátrica como consecuencia del uso excesivo de pantallas,[20] en especial el uso de pantallas previo al dormir.[21] Esto resulta alarmante y destaca la imperiosa necesidad de realizar tareas de prevención, dadas las recomendaciones de uso de estas de menos de 2 horas por día y su eliminación de la habitación.[18] Programas de educación en salud del sueño en la infancia así como intervenciones conductuales implementadas con familias, en escuelas o en talleres comunitarios[22] podrían contribuir a una toma de conciencia sobre esta alarmante situación. Asimismo, sugerimos que el cribado de trastornos del sueño sea incorporado en la consulta inicial de niños con SOI, con el fin de trabajar con las familias la organización de la vida cotidiana en horarios regulares que permitan un buen descanso. Estudios previos han mostrado que ciertas intervenciones específicas que intenten mejorar la duración del sueño podrían impactar tanto en el sueño mismo como en el estado nutricional.[23,24]

En relación con la actividad física, los niveles observados fueron similares en todos los grupos durante los días de semana, pero fueron menores en la población con obesidad durante los fines de semana. Este hecho destaca el rol clave que juegan las escuelas en relación con la actividad física y la importancia de favorecer actividades corporales diversas que resulten atractivas para niños con obesidad.

Los resultados en relación con el estrés percibido concuerdan con estudios que asocian estados de estrés crónico con obesidad infantil.[7,25] El mayor nivel de estrés detectado en los niños con obesidad nos lleva a reflexionar sobre la necesidad de buscar junto a las familias estrategias posibles que puedan propiciar cambios de hábito en sus vidas cotidianas. En este sentido, existen investigaciones que demuestran el efecto beneficioso de enseñar

estrategias de afrontamiento del estrés y regulación emocional en el tratamiento de la obesidad desde etapas tempranas.[7]

Un estresor significativo en la niñez es generado por los conflictos entre pares.[2,9] La tendencia encontrada de mayor tasa de rechazo de pares en los niños con obesidad sugiere la existencia de dificultades en la integración social, un problema que ha sido documentado en numerosos trabajos vinculados a temas de estigmatización.[9] A su vez, se ha observado que este estigma social puede generar estados de mayor estrés fisiológico;[2] produciéndose así un círculo vicioso en el que el estrés contribuye a procesos obesogénicos y la obesidad, a su vez, a través de la estigmatización social, causa más estrés. Podría resultar interesante incorporar herramientas que propicien mayor regulación emocional, así como también tejer redes sociales, claros ejemplos estos de estrategias tendientes a reducir el estrés, favorecer la resiliencia y las relaciones sociales.[26,27]

Reflexionamos sobre el modo de abordar el SOI desde la atención primaria, donde un cambio de estrategia focalizado inicialmente en la percepción de bienestar de niños y sus familiares, y en sus posibilidades para gestionar cambios en su cotidianidad, construiría un abordaje más integral de esta compleja problemática.

Las fortalezas del presente estudio no solo refieren a la diversidad de variables analizadas, sino también a la colaboración interdisciplinaria e interinstitucional en la planificación y ejecución del proyecto. Además, la utilización de encuestas validadas a nivel internacional permite la reproducibilidad del estudio. Sin embargo, el uso de autorreportes podría ser cuestionado, dados los posibles sesgos en las respuestas. Por otro lado, no se han considerado factores genéticos y culturales, y solo se han analizado estudiantes de primer y séptimo grado de escuelas públicas. Si bien estos grupos de edad son representativos de dos períodos clave de la educación primaria, sería interesante registrar también el estado nutricional de niños de otras edades. Dado que la COVID-19 parece haber aumentado la incidencia de SOI, sería oportuno evaluar estos parámetros en la actualidad.

CONCLUSIONES

El 41 % de la población estudiada presentó SOI. La población con obesidad consumió menor cantidad de alimentos protectores, realizó menor actividad física fuera de la escuela y presentó mayores ítems de riesgo de sueño que quienes presentaron normo/sobrepeso. Los niños con obesidad de séptimo grado presentaron mayor nivel de estrés percibido. Es de destacar el uso generalizado de pantallas antes de ir a dormir, así como, un mayor riesgo de obesidad en niños que comen mirando televisión todos los días.

Agradecimientos

A Salud Escolar, a la administración del Hospital Zonal Bariloche y sus centros de salud, que colaboraron activamente en la toma de datos; a las instituciones escolares y a los niños y niñas que participaron del estudio. ■

REFERENCIAS

1. Goldberg L, Mangialavori GL (Coord). 2° Encuesta Nacional de Nutrición y Salud ENNyS 2. Indicadores Priorizados. Buenos Aires: Ministerio de Salud y Desarrollo Social; 2019. [Acceso: 18 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/2deg-encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-indicadores-priorizados
2. Tomiyama AJ. Stress and obesity. *Annu Rev Psychol*. 2019 4; 70(1):703-18.
3. Duraccio KM, Krietsch KN, Chardon ML, Van Dyk TR, Beebe DW. Poor sleep and adolescent obesity risk: a narrative review of potential mechanisms. *Adolesc Health Med Ther*. 2019; 10:117-30.
4. Hakim F, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obesity and altered sleep: a pathway to metabolic derangements in children? *Semin Pediatr Neurol*. 2015; 22(2):77-85.
5. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive sleep apnea and inflammation: proof of concept based on two illustrative cytokines. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3):459.
6. Morrissey B, Taveras E, Allender S, Strugnell C. Sleep and obesity among children: a systematic review of multiple sleep dimensions. *Pediatr Obes*. 2020; 15(4):e12619.
7. Kappes C, Stein R, Körner A, Merkenschlager A, Kiess W. Stress, Stress Reduction and Obesity in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2021; 94(7-8):279-87.
8. Shankardass K, McConnell R, Jerrett M, Lam C, et al. Parental stress increases body mass index trajectory in preadolescents. *Pediatr Obes*. 2014; 9(6):435-42.
9. Haqq AM, Kebbe M, Tan Q, Manco M, Ramos Salas X. Complexity and stigma of pediatric obesity. *Child Obes*. 2021; 17(4):229-40.
10. Strasburger VC, Council on Communications and Media. Children, adolescents, obesity, and the media. *Pediatrics*. 2011; 128(1):201-8.
11. Lema SN, Longo EN, Lopresti A. Guías alimentarias para la población argentina: Manual de multiplicadores (No. 612.39). Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas Dietistas. 2006. [Acceso: 23 de noviembre de 2022]. Disponible en: http://repositoriouba.sisbi.uba.ar/gsdl/collect/encruci/index/assoc/HWA_463.dir/463.PDF
12. Bastida-Pozuelo MF, Sánchez-Ortuno MM. Preliminary analysis of the concurrent validity of the Spanish translation of the BEARS sleep screening tool for children. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2016; 23(8):513-20.
13. Morera-Castro M, Jiménez-Díaz J, Araya-Vargas G, Herrera-González E. Cuestionario Pictórico de la Actividad Física Infantil: diseño y validación. *Rev Actual Investig Educ*. 2018; 18(2):55-83.
14. Trianes Torres MV, Mena MJB, Fernández Baena FJ,

Escobar Espejo M, et al. Evaluación del estrés infantil: Inventario Infantil de Estresores Cotidianos (IIEC). *Psicothema*. 2009; 21(4):598-603.
15. Remor E. Psychometric properties of a European Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Span J Psychol*. 2006; 9(1):86-93.
16. Moreno JL. Fundamentos de la sociometría. Buenos Aires: Paidós; 1972.
17. Subcomisión DOHaD, Origen de la Salud y Enfermedad en el Curso de la Vida. Concepto de Developmental Origins of Health and Disease: El ambiente en los primeros mil días de vida y su asociación con las enfermedades no transmisibles. *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(4):S118-29.
18. Setton D, Sosa P. Obesidad: guías para su abordaje clínico. [Acceso: 23 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/obesidad-gu-iacuteas-para-su-abordaje-cl-iacutenico-2015.pdf
19. Bonanno L, Metro D, Papa M, Finzi G, et al. Assessment of sleep and obesity in adults and children: Observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(46):e17642.
20. Stiglic N, Viner RM. Effects of screentime on the health and well-being of children and adolescents: a systematic review of reviews. *BMJ Open*. 2019; 9(1):e023191.
21. Carter B, Rees P, Hale L, Bhattacharjee D, Paradkar MS. Association between portable screen-based media device access or use and sleep outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2016; 170(12):1202-8.
22. Albakri U, Drotos E, Meertens R. Sleep health promotion interventions and their effectiveness: an umbrella review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(11):5533.
23. Miller MA, Bates S, Ji C, Cappuccio FP. Systematic review and meta-analyses of the relationship between short sleep and incidence of obesity and effectiveness of sleep interventions on weight gain in preschool children. *Obes Rev*. 2021; 22(2):e13113.
24. Parkes A, Green M, Pearce A. Do bedroom screens and the mealtime environment shape different trajectories of child overweight and obesity? Research using the Growing Up in Scotland study. *Int J Obes (Lond)*. 2020; 44(4):790-802.
25. Wilson SM, Sato AF. Stress and paediatric obesity: what we know and where to go. *Stress Health*. 2014; 30(2):91-102.
26. Carro N, Ibar C, D'Adamo P, González D, et al. Hair cortisol reduction and social integration enhancement after a mindfulness-based intervention in children. *Child Care Health Dev*. 2022 [Online ahead of print].
27. Espinoza-Salgado FS, Reyes-Lagunes I, Velasco-Rojano E, Bravo-González MC, Ramírez Ramírez A. Escala de estrategias de enfrentamiento para cuidadores primarios informales de pacientes con cáncer. *Psicooncología*. 2017; 14(1):121-36.

Original article

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202854

Childhood overweight and obesity in Bariloche, Argentina: Beyond eating habits and physical activity

Paola D' Adamo[a], Gilda Garibotti[b], Lorena Leive[c], Germán Guaresti[c], Mariano Vallejo[d], Marcos Clausen[d], Mariana Lozada[e]

ABSTRACT

The incidence of overweight and obesity is alarming worldwide. In Argentina, multifactorial studies are scarce despite the high rates of childhood overweight and obesity (OW/OB). In this study we assessed the prevalence of childhood OW/OB and the associated risk factors from a multicausal perspective: we analyzed sleep habits, screen use, chronic stress in children and their caregivers, social relationship problems, eating habits, and physical activity.

Of the 397 first and seventh graders who completed the questionnaires, 41% had childhood OW/OB. In children with obesity, a lower level of physical activity, a lower consumption of protective foods, a higher risk for sleep disorders, higher levels of chronic stress (in both children and their caregivers), and higher rates of peer rejection were observed. Widespread use of screens before bedtime was noted in most children.

This study evidences the diversity of factors associated with childhood OW/OB and highlights the convenience of a multidimensional approach to address it. In addition, the results of this study suggest the need to consider lifestyle habits as a preventive and therapeutic strategy for the management of OW/OB from early stages.

Keywords: *childhood obesity; psychological stress; sleep habits; lifestyle.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02854.eng

To cite: D'Adamo P, Garibotti G, Leive L, Guaresti G, et al. Childhood overweight and obesity in Bariloche, Argentina: Beyond eating habits and physical activity. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202854.

[a] *Patagonian Institute of Humanities and Social Sciences, National Scientific and Technical Research Council, Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Argentina;* [b] *Department of Statistics, Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Argentina;* [c] *Universidad Nacional de Río Negro, Río Negro, Argentina;* [d] *Hospital Zonal Bariloche, Río Negro, Argentina;* [e] *Research Institute for Biodiversity and Environment, National Scientific and Technical Research Council, Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Argentina.*

Correspondence to *Mariana Lozada: lozadam@comahue-conicet.gob.ar; mariana.lozada@gmail.com*

Funding: *School of Medical Sciences of Universidad Nacional del Comahue.*

Conflict of interest: *None.*

Received: *9-14-2022*
Accepted: *11-17-2022*

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

INTRODUCTION

Childhood overweight and obesity (OW/OB) is a serious public health problem that intensifies over time. In Argentina, 41% of the pediatric population has OW/OB.[1] Approaches to this problem have mostly focused on reducing calorie intake and increasing energy expenditure.[2] However, despite various efforts, a notable increase in the prevalence of childhood OW/OB in the region continued to be observed in the clinical setting: in Bariloche, 30% of the local pediatric population had OW/OB in 2018.[1]

Obesity results from a complex, multifactorial structure: it may be associated with lifestyles that tend to deregulate diet, sleep, and physical activity schedules, together with emotional dysregulation.[3] Recent studies show that some sleep disorders lead to inflammatory diseases that worsen obesity.[4,5] For example, it has been observed that short sleep duration can increase the risk for obesity.[6] Furthermore, sleep disturbances increase chronic stress and anxiety in both adults and children, factors that have been associated with obesity.[7] Moreover, parental stress has been found to be associated with weight gain in their children.[8] In addition, several studies have addressed the relationship between interpersonal relations and obesity, and highlight how the latter may even lead to social stigmatization.[9] Another factor that has been associated with obesity is screen use; excessive use of electronic devices may promote a sedentary lifestyle and interfere with adequate quantity and quality of sleep.[10]

The aforementioned factors show the need for a multifactorial approach to childhood OW/OB that allows us to go beyond the individual analysis of each child's situation and thus favor strategies that promote psychological and physical health.

In this study, in addition to nutritional and physical activity aspects, sleep habits, screen use, stress perceived by children and their caregivers, and social integration among peers were assessed. Our objective was to assess the prevalence of childhood OW/OB in a population of first and seventh graders attending public schools in Bariloche, and to analyze its relationship with these parameters.

METHODS

This was a cross-sectional, analytical study. First and seventh graders (6–7 and 12–13 years of age, respectively) from seven public schools in Bariloche participated during 2019.

As part of the School Health Program, pediatricians from Hospital Bariloche weighed and measured the children. Their body mass index (BMI) and Z-score (BMI Z-score) were estimated (WHO REF). They were classified into normal weight (NW) (-2 < BMI Z-score < 1), overweight (OW) (1 ≤ BMI Z-score < 2), obese (O) (BMI Z-score ≥ 2), or underweight (BMI Z-score ≤ -2). The following questionnaires were then delivered, and completed by the children and their caregivers:

a. Sociodemographic characteristics. Children's age and sex, and maximum level of education attained by the mother.
b. Dietary habits. Frequency of consumption of the different food groups in the past month, based on the Dietary Guidelines for the Argentine Population.[11]
c. Sleep. BEARS sleep disorder screening questionnaire for children aged 6–12 years. It asks about 5 main areas of sleep: bedtime issues, excessive daytime sleepiness, frequent night awakenings, insomnia/nightmares, and snoring. It includes 1 question per area with a dichotomous answer (yes/no). A single affirmative answer is indicative of risk and assessment of that area is recommended.[12]
d. Screen use. Use of television, computer, tablet, or mobile phone 1 hour before bedtime.
e. Physical activity. Pictorial Children's Physical Activity Questionnaire: self-perception of physical activity (low, medium, high) during the week, on weekends, at school, and outside school.[13]
f. Perceived stress among seventh graders. Children's Daily Stress Inventory: perception of self-image problems, health, and daily problems in the academic, family, and peer relations domains.[14] It is made up of 25 dichotomous answer items (yes/no) and its goal is to assess stressors in daily life in children aged 6–12 years. A total score is obtained for each child by adding the number of affirmative responses (Yes = 1, No = 0) and then an average score is estimated for each nutritional status. A higher score is associated with a higher level of stress.
g. Stress perceived by caregivers (mother/father/legal guardian). The Perceived Stress Scale analyzes the frequency with which people perceive stressful situations in their daily lives.[15] This parameter is widely used to estimate the extent to which people feel they are in control of life situations or feel overwhelmed by them. The scale is made

up of 14 items that assess the frequency of different situations experienced in the past month. Each item is rated on a 5-point Likert-like scale (0 = never, 1 = almost never, 2 = occasionally, 3 = often, 4 = very often). The total scale is scored from 0 to 56. A higher score is associated with a higher level of stress.

h. Social integration. Peer social relations were assessed using a sociometric analysis that allows to estimate how each child's social networks are structured within a group: number of peers with whom they choose to play and number of peers whom they reject.[16] This method is widely used to assess acceptance and rejection among peers, based on simple questions that children answer spontaneously, thus capturing the dynamics of social relations within a group.

Ethical aspects

The research protocol was approved by the Provincial Commission for the Assessment of Human Health Research Projects, Ministry of Health of the Province of Río Negro, Resolutions no. 2762/19 and 8217/21. Participants provided their informed consent before completing the questionnaire.

Statistical analyses

The sociodemographic characteristics were described using contingency tables; the difference by nutritional status was assessed using the χ^2 test.

The differences in the distribution of factors related to dietary habits, sleep, physical activity, and stress according to nutritional status were assessed using the χ^2 test.

The analysis of the factors considered associated with the presence of overweight and obesity was studied by means of univariate logistic regression models. For these analyses, categorical factors were dichotomized.

Statistical analyses were performed using the R statistical package, version 4.2.1.

RESULTS

A total of 397 children participated in the study. Of these, 51.9% corresponded to first graders and 48.1%, to seventh graders (*Table 1*). Forty-one percent (41%) of the studied population had childhood OW/OB (36.8% of first graders and 45.2% of seventh graders). No significant sex differences were observed in either first graders (p = 0.13) or seventh graders (p = 0.30).

Dietary habits

Significant differences were observed in the consumption of fruits (p = 0.05), vegetables (p = 0.00), whole grains or legumes (p = 0.02), and tree nuts (p = 0.01) according to their nutritional status (*Figure 1*). Among obese children, 14.3% consumed fruits less than once a week, compared to 2.6% of children with overweight and to 4.0% of children with normal weight. Among obese children, 22.7% consumed vegetables less than once a week, compared to 10.8% of children with overweight and to 13.6% of children with normal weight. Almost 70% of children with normal weight consumed whole grains or legumes 3 times a week or less, and this percentage was higher in children with obesity (84.3%). Tree nuts were consumed 3 times a week or less by 82.9% of the children, a percentage that rose to 90.6% among children with obesity.

Children who eat fruits, vegetables, grains or legumes, tree nuts, and fish less than once a week are 2.0 to 4.5 times more likely to be obese than those who eat them more frequently (*Table 2*).

Approximately 50% of the children ate while watching TV 4 times a week or more. Those who eat while watching TV every day are 1.7 times more likely to be obese (*Table 2*).

Sleep

Significant differences were observed in the BEARS screening tool based on nutritional status (p = 0.03): children with obesity are more likely to have 3 or more risk items (*Table 3*). At least 1 risk item was observed in 92.4% of the participants.

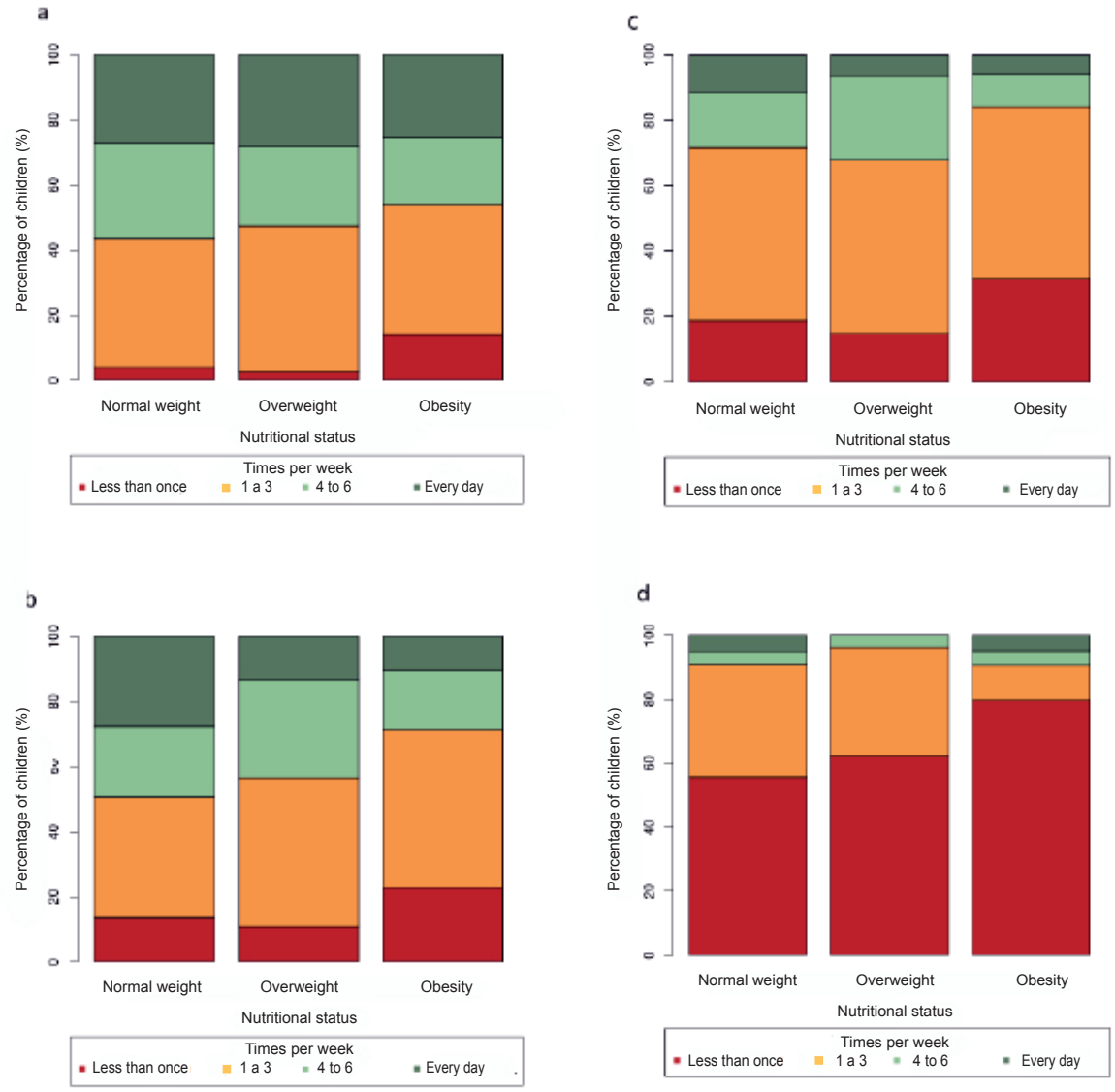
Screen use

It was observed that 86.4% of the children used screens before bedtime. This percentage varied depending on their age: 83% among first graders and 91% among seventh graders (p = 0.0284). No significant differences were observed by nutritional status (p = 0.7091).

Physical activity

A low level of physical activity during the week was reported in 5.6% of the children; this percentage rose to 24.0% on weekends. A low level of physical activity outside school was reported in 22.7% of the children; this percentage was 23.1% among children with normal weight and 34.3% among obese children (p = 0.01).

Figure 1. Consumption of fruits, vegetables, whole grains or legumes, and tree nuts in relation to nutritional status



A: Consumption of fruits (p = 0.0450); B: Consumption of vegetables (p = 0.0025); C: Consumption of whole grains or legumes (p = 0.0235); D: Tree nuts (p = 0.0055).

Table 1. Demographic data and nutritional status in children

	Total		Nutritional status						
			NW		OW		OB		
	n	%	n	%	n	%	n	%	*p* value
Sex									0.1784
Female	200	50.1	118	59.9	49	24.9	30	15.2	
Male	197	49.6	114	58.8	38	19.6	42	21.6	
Grade									0.2124
First	206	51.9	129	63.2	42	20.6	33	16.2	
Seventh	191	48.1	103	54.8	45	23.9	40	21.3	

NW: normal weight; OW: overweight; OB: obesity.

Table 2. Association of dietary habits, sleep, physical activity, and stress factors with overweight and obesity

	Overweight N = 87	Obesity N = 73
Dietary habits†		OR (95% CI)
Consumption of fruits less than once a week	NS	4.4 (1.7, 11.6)
Consumption of vegetables less than once a week	NS	2.0 (1.0, 3.8)
Consumption of grains or legumes less than once a week	NS	2.1 (1.2, 3.8)
Consumption of tree nuts less than once a week	NS	2.5 (1.3, 5.0)
Consumption of fish less than once a week	NS	2.9 (1.5, 5.8)
Consumption of cold cuts less than once a week	0.6 (0.3, 0.9)	NS
Breakfast at home less than once a week	NS	2.8 (1.6, 4.9)
Uncommon family meals less than once a week	NS	NS
Eating while watching TV every day	0.5 (0.3, 0.9)	1.7 (1.0, 2.9)
Sleep		
BEARS: three or more risk items	NS	2.2 (1.0, 4.3)
Screen use before bedtime	NS	NS
Physical activity		
Little physical activity during the week	NS	NS
Little physical activity during the weekend	NS	NS
Little physical activity outside the school	NS	1.9 (1.0, 3.3)
Stress		
As perceived by seventh graders	NS	1.1 (1.0, 1.3)
As perceived by parents	NS	1.0 (1.0, 1.1)

†In relation to foods, only those significantly associated with overweight or obesity are reported. Significant odds ratios from univariate logistic regression models are shown. NS: not significant; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Table 3. Results of the BEARS sleep screening questionnaire, overall and in relation to nutritional status

	Total		Nutritional status						
			NW		OW		O		
	n	%	n	%	n	%	n	%	*p* value
BEARS									0.0840
0	30	7.6	16	6.9	5	5.7	9	12.3	
1	221	55.7	136	58.6	51	58.6	30	41.1	
2	103	25.9	56	24.1	26	29.9	21	28.8	
3	32	8.1	18	7.8	5	5.7	9	12.3	
4 or more	11	2.8	6	2.6	0	0.0	4	5.5	

NW: normal weight; OW: overweight; O: obesity.

Perceived stress

Significant differences were observed among seventh graders by nutritional status ($p = 0.02$): the average perceived stress of children with obesity (8.3) was higher than that perceived by those with overweight (6.7) and normal weight (6.3).

The average perceived stress of caregivers was 20.9 points (range: 0 to 46). Significant differences were observed in relation to nutritional status ($p = 0.02$). The average perceived stress of caregivers of obese children was higher (22.8) than that perceived by those of overweight children (19.3).

Social integration

Peer rejection was higher among children with obesity (44%) than among those with normal weight (32%) or overweight (36%); such difference was not significant ($p = 0.06$), although a marked tendency was noted.

DISCUSSION

This study reports several risk factors associated with childhood OW/OB among first and seventh graders attending public schools in Bariloche. The consumption of protective foods, physical activity outside school, sleep habits, perceived stress, and peer relations seem to be related to obesity in these developmental stages. The diversity of factors associated with this problem suggests the importance of integrating individual, sociocultural, and ecological aspects, such as lifestyle, habits, and routines. Taking into account dietary quality, physical activity, healthy sleep habits, and stress coping strategies may contribute to the promotion of greater well-being and quality of life during childhood. This perspective is in line with recommendations from previous studies, which highlight the importance of a multifactorial approach to childhood OW/OB from early stages,[17] including family participation in changing habits.[18]

It is worth mentioning that the diet of children with different nutritional statuses showed differences only in relation to the consumption of protective foods; i.e., children with obesity consumed fewer vegetables, fruits, fish, legumes, and seeds than the other children. However, no differences were observed in the consumption of sugars and fats. This highlights the importance of promoting the consumption of protective foods and not just restricting calorie intake. In addition, eating while watching TV every day was associated with an increased risk for obesity.

Our findings revealed that children with obesity are more likely to have a greater risk for sleep disorders, which confirms previous results showing the relationship between poor sleep quality and obesity.[19] These disorders involve an alteration in the organization of circadian rhythms and their synchronization with the socio-environmental setting.[6] It is concerning that almost all children (90%), regardless of their nutritional status, had at least one sleep risk indicator, as is the generalized screen use before bedtime. Some studies have reported sleep disturbances in the pediatric population as a consequence of excessive screen use,[20] especially before bedtime.[21] This is alarming and highlights the urgent need for prevention based on the recommendations for screen use of less than 2 hours per day and their elimination from the bedroom.[18] Sleep health education programs during childhood and behavioral interventions implemented with families, at school or as part of community workshops[22] may help to raise awareness about this alarming situation. Likewise, we suggest the introduction of sleep disorders screening in the initial consultation of children with OW/OB in order to work with families on the organization of daily life in regular schedules that allow adequate rest. Previous studies have shown that specific interventions aimed at improving sleep duration may impact both sleep and nutritional status.[23,24]

The levels of physical activity observed here were similar in all groups during weekdays, but were lower in the obese population on weekends. This fact highlights the key role played by schools in relation to physical activity and the importance of favoring diverse bodily activities that are appealing to children with obesity.

The results in relation to perceived stress are consistent with studies that established an association between chronic stress and childhood obesity.[7,25] The higher level of stress found in children with obesity leads us to reflect on the need to seek, together with the families, possible strategies that may bring about changes in their daily lives. In this regard, some studies have demonstrated a beneficial effect of teaching stress coping strategies and emotional regulation in the treatment of obesity from early stages.[7]

Conflicts among peers are a significant stressor in childhood.[2,9] A tendency of a higher rate of peer rejection towards children with obesity has been observed and suggests the presence of difficulties in terms of social integration, a problem that has been documented in several studies related to stigmatization issues.[9] In turn, it has been observed that such social stigma may result in greater physiological stress;[2] thus creating a vicious circle in which stress contributes to obesogenic processes and obesity, which in turn cause, through social stigmatization, more stress. It may be interesting to introduce tools that favor greater emotional regulation, as well as the development of social networks, which are clear examples of strategies that tend to reduce stress and favor resilience and social relations.[26,27]

Here we reflect on how to approach childhood OW/OB in primary care, where a change of strategy focused initially on the perception of well-being of children and their families, and on their possibilities to manage changes in their daily lives, may result in a more comprehensive approach to such a complex problem.

The strengths of this study are related not only to the diversity of variables analyzed, but

also to the interdisciplinary and inter-institutional collaboration in the planning and conduct of this project. In addition, the use of internationally validated surveys allows for the reproducibility of the study. However, the use of self-reporting may be questioned due to potential response biases. In addition, genetic and cultural factors have not been taken into account, and only first and seventh graders from public schools have been studied. Although such age groups are representative of 2 key periods of primary education, it would be interesting to record also the nutritional status of children of other ages. Given that the COVID-19 pandemic seems to have increased the incidence of childhood OW/OB, it would be convenient to assess these parameters at present.

CONCLUSIONS

Forty-one percent (41%) of the studied population had childhood OW/OB. Obese children consumed fewer protective foods, did less physical activity outside school, and had more items indicative of sleep risk than those who had normal weight/overweight. Obese children in seventh grade had a higher level of perceived stress. It is worth noting a generalized use of screens before bedtime, as well as a higher risk for obesity in children who eat while watching TV every day. ■

Acknowledgments

We would like to thank the School Health Program, the management of Hospital Zonal Bariloche and its health centers for actively helping with data collection, and the schools and children who participated in the study.

REFERENCES

1. Goldberg L, Mangialavori GL (Coord). 2° Encuesta Nacional de Nutrición y Salud ENNyS 2. Indicadores Priorizados. Buenos Aires: Ministerio de Salud y Desarrollo Social; 2019. [Accessed on: November 18th, 2022]. Available at: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/2deg-encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-indicadores-priorizados
2. Tomiyama AJ. Stress and obesity. *Annu Rev Psychol*. 2019 4; 70(1):703-18.
3. Duraccio KM, Krietsch KN, Chardon ML, Van Dyk TR, Beebe DW. Poor sleep and adolescent obesity risk: a narrative review of potential mechanisms. *Adolesc Health Med Ther*. 2019; 10:117-30.
4. Hakim F, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obesity and altered sleep: a pathway to metabolic derangements in children? *Semin Pediatr Neurol*. 2015; 22(2):77-85.
5. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive sleep apnea and inflammation: proof of concept based on two illustrative cytokines. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3):459.
6. Morrissey B, Taveras E, Allender S, Strugnell C. Sleep and obesity among children: a systematic review of multiple sleep dimensions. *Pediatr Obes*. 2020; 15(4):e12619.
7. Kappes C, Stein R, Körner A, Merkenschlager A, Kiess W. Stress, Stress Reduction and Obesity in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2021; 94(7-8):279-87.
8. Shankardass K, McConnell R, Jerrett M, Lam C, et al. Parental stress increases body mass index trajectory in preadolescents. *Pediatr Obes*. 2014; 9(6):435-42.
9. Haqq AM, Kebbe M, Tan Q, Manco M, Ramos Salas X. Complexity and stigma of pediatric obesity. *Child Obes*. 2021; 17(4):229-40.
10. Strasburger VC, Council on Communications and Media. Children, adolescents, obesity, and the media. *Pediatrics*. 2011; 128(1):201-8.
11. Lema SN, Longo EN, Lopresti A. Guías alimentarias para la población argentina: Manual de multiplicadores (No. 612.39). Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas Dietistas. 2006. [Accessed on: November 23rd, 2022]. Available at: http://repositoriouba.sisbi.uba.ar/gsdl/collect/encruci/index/assoc/HWA_463.dir/463.PDF
12. Bastida-Pozuelo MF, Sánchez-Ortuno MM. Preliminary analysis of the concurrent validity of the Spanish translation of the BEARS sleep screening tool for children. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2016; 23(8):513-20.
13. Morera-Castro M, Jiménez-Díaz J, Araya-Vargas G, Herrera-González E. Cuestionario Pictórico de la Actividad Física Infantil: diseño y validación. *Rev Actual Investig Educ*. 2018; 18(2):55-83.
14. Trianes Torres MV, Mena MJB, Fernández Baena FJ, Escobar Espejo M, et al. Evaluación del estrés infantil: Inventario Infantil de Estresores Cotidianos (IIEC). *Psicothema*. 2009; 21(4):598-603.
15. Remor E. Psychometric properties of a European Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Span J Psychol*. 2006; 9(1):86-93.
16. Moreno JL. Fundamentos de la sociometría. Buenos Aires: Paidós; 1972.
17. Subcomisión DOHaD, Origen de la Salud y Enfermedad en el Curso de la Vida. Concepto de Developmental Origins of Health and Disease: El ambiente en los primeros mil días de vida y su asociación con las enfermedades no transmisibles. *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(4):S118-29.
18. Setton D, Sosa P. Obesidad: guías para su abordaje clínico. [Accessed on: November 23rd, 2022]. Available at: https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/obesidad-gu-iacuteas-para-su-abordaje-cl-iacutenico-2015.pdf
19. Bonanno L, Metro D, Papa M, Finzi G, et al. Assessment of sleep and obesity in adults and children: Observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(46):e17642.
20. Stiglic N, Viner RM. Effects of screen time on the health and well-being of children and adolescents: a systematic review of reviews. *BMJ Open*. 2019; 9(1):e023191.
21. Carter B, Rees P, Hale L, Bhattacharjee D, Paradkar MS. Association between portable screen-based media device access or use and sleep outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2016; 170(12):1202-8.
22. Albakri U, Drotos E, Meertens R. Sleep health promotion interventions and their effectiveness: an umbrella review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(11):5533.
23. Miller MA, Bates S, Ji C, Cappuccio FP. Systematic review and meta-analyses of the relationship between short sleep and incidence of obesity and effectiveness of sleep interventions on weight gain in preschool children. *Obes Rev*. 2021; 22(2):e13113.
24. Parkes A, Green M, Pearce A. Do bedroom screens and the mealtime environment shape different trajectories of child overweight and obesity? Research using the Growing Up in Scotland study. *Int J Obes (Lond)*. 2020; 44(4):790-802.

25. Wilson SM, Sato AF. Stress and paediatric obesity: what we know and where to go. *Stress Health*. 2014; 30(2):91-102.
26. Carro N, Ibar C, D'Adamo P, González D, et al. Hair cortisol reduction and social integration enhancement after a mindfulness-based intervention in children. *Child Care Health Dev*. 2022 [Online ahead of print].
27. Espinoza-Salgado FS, Reyes-Lagunes I, Velasco-Rojano E, Bravo-González MC, Ramírez Ramírez A. Escala de estrategias de enfrentamiento para cuidadores primarios informales de pacientes con cáncer. *Psicooncología*. 2017; 14(1):121-36.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202861

Descripción de la ingesta de energía según grado de procesamiento de los alimentos. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19

María E. Zapata[a], *Alicia Rovirosa*[a], *Esteban Carmuega*[a]

RESUMEN

Introducción. A nivel mundial los niños, niñas y adolescentes lideran el consumo de productos ultraprocesados. El objetivo de este trabajo fue caracterizar la ingesta de energía según el grado de procesamiento de los alimentos por grupo etario, en la población urbana mayor de 2 años de la Argentina.

Población y métodos. Estudio transversal, con datos de la 2.ª Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19, en una muestra probabilística polietápica de localidades urbanas de Argentina. A partir de la información recopilada con el recordatorio de 24 horas, se analizó la ingesta diaria de energía, para cada grupo etario, de 1) alimentos sin procesar o mínimamente procesados; 2) ingredientes culinarios procesados; 3) alimentos procesados, y 4) productos ultraprocesados. Se realizó análisis estadístico descriptivo.

Resultados. En 15 444 individuos mayores de 2 años, los alimentos mínimamente procesados representaron el 34,5 % de la energía diaria; los productos ultraprocesados, el 26,0 %; los alimentos procesados, el 23,0 %, y los ingredientes culinarios, el 16,6 %. El porcentaje de energía aportada por ultraprocesados es mayor en niños, niñas y adolescentes que en los adultos (p <0,01), mientras que para alimentos procesados e ingredientes culinarios la tendencia es opuesta (p <0,01). Las galletitas, los amasados de pastelería, las bebidas azucaradas y las golosinas representaron dos tercios de la energía aportada por ultraprocesados.

Conclusión. Los niños, niñas y adolescentes de entornos urbanos de la Argentina presentan la mayor ingesta de energía a partir de productos ultraprocesados. Las políticas alimentarias deben contemplar la situación de cada grupo etario para promover una alimentación más saludable.

Palabras clave: *consumo de alimentos; grupos de edad; alimentos ultraprocesados; encuestas nutricionales; Argentina.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02861
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02861.eng

Cómo citar: Zapata ME, Rovirosa A, Carmuega E. Descripción de la ingesta de energía según grado de procesamiento de los alimentos. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202861.

[a] *Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil Dr. Alejandro O'Donnell, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

Correspondencia para *María E. Zapata: mezapata@cesni.org.ar*

Financiamiento*: ninguno.*

Conflicto de intereses*: ninguno que declarar.*

Recibido*: 21-9-2022*
Aceptado*: 16-12-2022*

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 productos ultraprocesados (UP), una categoría de la clasificación NOVA,[1] suelen ser productos alimenticios y bebidas listos para consumir, hiperpalatables, comercializados en porciones grandes, con una fuerte estrategia de *marketing* mayormente orientada a la población infantil.[2] En general, son energéticamente densos, tienen alto contenido de sodio, azúcares y grasas de baja calidad.[3] Sus precios relativos han disminuido a lo largo del tiempo, especialmente en los países de mayores ingresos, por lo que las ventas y el consumo han aumentado de manera progresiva y constante durante las últimas décadas a nivel mundial.[1,4] La Argentina no es ajena a esa tendencia[5] y presenta las ventas per cápita de ultraprocesados más altas de la región.[6] A medida que aumenta la venta y el consumo, los niños, niñas y adolescentes tienen la preocupante distinción de ser los principales consumidores, con un aporte de más del 60 % de la energía diaria en países de altos ingresos y de hasta el 35 % en los de menores ingresos.[2]

La evidencia demuestra que el aumento del consumo de ultraprocesados se asocia con dietas nutricionalmente desequilibradas,[7-14] con riesgo aumentado de sobrepeso, obesidad y enfermedades crónicas no transmisibles, así como con otros factores de riesgo para estas.[15,16] La obesidad afecta al 3,6 % de los menores de 5 años; al 20,4 % de los niños de 5 a 17 años; y al 33,9 % de los mayores de 17 años.[17] Por todas estas razones, la evaluación del consumo se ha convertido en una prioridad en la agenda de investigación de epidemiología nutricional.

Un patrón alimentario con gran cantidad de ultraprocesados en la infancia puede tener consecuencias en el desarrollo de gustos y preferencias, al definir patrones de consumo de por vida y afectar la salud en el corto y largo plazo,[18] esto sumado a la baja prevalencia de lactancia exclusiva, a la introducción precoz de alimentos y bebidas de pobre calidad nutricional, y a prácticas inadecuadas de alimentación perceptiva.[19] Del análisis de la primera Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS, 2005), surge que entre un cuarto y un tercio de la energía consumida por niños, niñas, mujeres adolescentes y en edad fértil es aportada por ultraprocesados[20] y el mayor consumo se asoció con una ingesta menor de alimentos saludables y mayor de nutrientes relacionados con enfermedades crónicas.[21] A partir de la disponibilidad de los datos de la segunda ENNyS, que incluye más grupos etarios, este análisis tiene como objetivo caracterizar la ingesta de energía según el grado de procesamiento de los alimentos por grupo etario, en los mayores de 2 años de la Argentina.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Tipo de estudio y fuente de datos

Estudio observacional, descriptivo y de corte transversal. El análisis se realizó utilizando información de la base de datos de consumo de alimentos y bebidas de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) realizada en la Argentina entre 2018 y 2019 (disponible en http://datos.salud.gob.ar/dataset/ennys2). La encuesta tomó una muestra probabilística polietápica de localidades urbanas de Argentina, de 5000 habitantes o más, que incluyó 5763 niños y niñas de 0 a 23 meses, 5829 niños y niñas de 2 a 12 años, 2399 adolescentes (13-17 años) y 7367 adultos de ambos sexos (≥18 años). Para este análisis se incluyeron datos de los mayores de 2 años. Los adultos fueron considerados dentro del análisis para poder comparar su consumo con el de niños, niñas y adolescentes.

Se utilizaron los datos recolectados a partir del recordatorio de 24 horas que recopila el consumo individual utilizando el método de 5 pasos para registrar todos los alimentos y bebidas consumidos durante el día anterior a la entrevista. En la recolección se utilizó el *Atlas Fotográfico Digital de Alimentos Argentinos* (AFDAA),[22] para ayudar a los participantes en la estimación de las porciones consumidas y al encuestador en la cuantificación. En un subconjunto de la población, se realizó un segundo recordatorio; para este análisis se consideraron los valores del primer recordatorio de 24 horas. Los detalles sobre la metodología de la ENNyS se pueden encontrar en el documento de la encuesta.[17]

Del cuestionario sociodemográfico, se utilizaron las variables edad, sexo, nivel educativo del jefe/a de hogar en menores de 18 años y del encuestado en mayores, cobertura de salud, quintil de ingreso familiar por unidad consumidora (UC), región e individuo descendiente de pueblos nativos o indígena. Para todas estas variables, se consideró la categorización provista en la base de datos de la encuesta.[17]

Variables

A partir de la cantidad de alimentos y bebidas consumidas por cada individuo, se calculó el aporte de energía para cada alimento de la base de datos, utilizando los valores de la

base de composición química de alimentos SARA 2 compilada para la ENNyS 2018-19.[23] Los 1103 alimentos registrados se clasificaron según el grado de procesamiento de acuerdo a la categoría NOVA[1] en grupos y subgrupos mutuamente excluyentes: 1) alimentos sin procesar o mínimamente procesados (14 subgrupos: por ejemplo, carne vacuna, raíces y tubérculos, cereales, verduras, legumbres, frutas); 2) ingredientes culinarios procesados (4 subgrupos: por ejemplo, aceites vegetales, azúcar de mesa, grasas animales); 3) alimentos procesados (10 subgrupos: por ejemplo, pan fresco sin envasar, quesos, verduras y frutas conservadas en salmuera o almíbar); y 4) alimentos ultraprocesados (21 subgrupos: por ejemplo, gaseosas, golosinas, galletitas dulces y productos de pastelería, panes envasados, sándwiches y hamburguesas).

Análisis de datos

Para la muestra total y para cada grupo etario, se calculó el promedio de ingesta diaria de energía (kcal/d) y el porcentaje de energía de cada grupo de la clasificación NOVA, y de los respectivos subgrupos de alimentos. La diferencia de medias se evaluó mediante una prueba ANOVA, con un nivel de significación $p < 0,05$.

El análisis descriptivo fue realizado considerando la ponderación muestral, utilizando el *software* SPSS versión 20.

Consideraciones éticas

Este estudio se realizó sobre la base de datos obtenidos por la ENNyS 2018-19, oportunamente autorizada por el Comité de Ética *ad-hoc* de la Dirección de Investigación para la Salud del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Los datos utilizados en nuestro estudio son de dominio púbico y se encuentran disponibles, convenientemente anonimizados, en http://datos.salud.gob.ar/dataset/ennys2. Además, todos los aspectos involucrados en el desarrollo de este proyecto se realizaron adhiriendo a las normativas vigentes nacionales e internacionales.

RESULTADOS

Se evaluaron 15 444 individuos mayores de 2 años; la *Tabla 1* muestra las principales características de cada grupo etario evaluado. En los niños, niñas y adolescentes, se observa menor porcentaje de mujeres, mayor cobertura pública de salud y mayor proporción de hogares de menores ingresos.

En la *Figura 1* y en la *Tabla 2*, se presenta la descripción de la contribución energética para cada subgrupo de alimentos en cada grupo de la clasificación NOVA. Los alimentos mínimamente procesados representan un tercio de la ingesta energética diaria, con el valor promedio más bajo en los adolescentes (p <0,01). Los cereales y la carne roja fueron los alimentos más importantes dentro del grupo, mientras que la leche y el yogur natural contribuyeron con el 7,3 % de la energía en los niños y niñas de 2 a 12 años.

El porcentaje de energía aportada por ingredientes culinarios osciló entre el 14,4 % y el 17,3 %; los aceites fueron la principal fuente de calorías en este grupo (~8-9 %), seguidos por el azúcar de mesa.

Los alimentos procesados contribuyeron con el 18,8 % del total de energía en niños y niñas, y el 24 % en adolescentes y en adultos (p <0,01). En este caso, el principal contribuyente fue el pan fresco con el ~9 % de la energía total, seguido por los quesos, que aportan el 3,7 % de la energía diaria.

Con relación a los productos ultraprocesados, representaron el 32,8 % de la energía diaria en niños y niñas, el 29,5 % en adolescentes, mientras que en adultos la participación fue del 23,6 % (p <0,01). La mayoría de las calorías de los ultraprocesados se relacionaron con la ingesta de galletitas dulces y amasados de pastelería, que representaron el 7,5 % de la energía en niños y niñas, el 6,8 % en adolescentes y el 4,5 % en adultos (p <0,01), las golosinas (5,2 %, 3,8 % y 3,3 %, respectivamente), las gaseosas (3,8 %, 4,5 % y 3,3 %, respectivamente) y las galletitas *crackers* (1,8 %, 1,8 % y 3,3 %, respectivamente) (*Tabla 2* y *Figura 2*).

DISCUSIÓN

Los hallazgos de este trabajo permiten evidenciar el consumo de energía según el grado de procesamiento, de acuerdo a los grupos definidos por la categorización NOVA, la contribución de los diferentes alimentos en cada categoría y comparar las diferencias entre los grupos etarios. Los niños, niñas y adolescentes consumen mayor proporción de la energía a partir de productos ultraprocesados, en tanto que los adultos consumen mayor porcentaje a partir de ingredientes culinarios y de alimentos procesados.

En la alimentación de la población argentina, entre un cuarto y un tercio de la energía es

Tabla 1. Características de la muestra por grupo de edad en Argentina (Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19)

	Total de la muestra	Grupo de edad		
		2 a 12 años	13 a 17 años	18 años y más
	(n = 15 444)	(n = 5776)	(n = 2374)	(n = 7294)
Edad, media (IC95%)	25,1 (24,8-25,4)	6,8 (6,7-6,9)	15,0 (14,9-15,0)	42,9 (42,5-43,3)
Mujeres, % (IC95%)	52,4 (51,7-53,1)	47,7 (45,9-49,0)	46,3 (44,1-48,6)	54,5 (53,7-55,4)
Nivel educativo, % *(IC95%)*[a]				
Hasta secundario incompleto (<12 años)	51,0 (50,3-51,7)	57,0 (55,4-58,5)	57,1 (54,9-59,3)	48,5 (47,7-49,3)
Secundario completo o más (≥12 años)	48,2 (47,5-48,8)	42,6 (41,0-44,1)	42,0 (39,8-44,2)	50,5 (49,7-51,3)
Cobertura de salud*, % (IC95%)*				
Público	42,4 (41,7-43,0)	51,5 (50,0-53,1)	46,4 (44,1-48,6)	39,3 (38,5-40,1)
Obra social o prepaga	57,2 (56,5-57,9)	48,1 (46,6-49,6)	52,9 (50,7-55,1)	60,3 (59,5-61,1)
Región, % *(IC95%)*				
GBA	34,0 (33,4-34,7)	33,0 (31,5-34,4)	32,9 (30,9-35,1)	34,5 (33,7-35,3)
Pampeana	32,3 (31,7-33,0)	30,6 (29,2-32,1)	30,1 (28,1-32,2)	33,1 (32,3-33,9)
NOA	11,6 (11,2-12,1)	12,8 (11,8-13,9)	13,3 (11,9-14,9)	11,1 (10,6-11,6)
NEA	8,5 (8,1-8,9)	9,6 (8,7-10,5)	10,1 (8,8-11,5)	7,9 (7,5-8,4)
Cuyo	7,1 (6,8-7,5)	7,3 (6,5-8,2)	6,8 (5,7-8,0)	7,1 (6,7-7,5)
Patagonia	6,4 (6,1-6,8)	6,7 (5,9-7,5)	6,7 (5,7-7,9)	6,3 (5,9-6,7)
Quintil de ingresos del hogar por UC, % *(IC95%)*				
Q1 (bajo)	19,7 (19,2-20,3)	29,1 (27,7-30,5)	24,9 (23,0-26,9)	16,4 (15,9-17,1)
Q2 (medio-bajo)	19,8 (19,2-20,3)	23,3 (22,0-24,7)	24,0 (22,1-25,9)	18,2 (17,6-18,8)
Q3 (medio)	20,1 (19,5-20,6)	18,4 (17,2-19,6)	17,8 (16,2-19,6)	20,9 (20,2-21,5)
Q4 (medio-alto)	20,1 (19,6-20,7)	16,0 (14,9-17,2)	17,7 (16,0-19,4)	21,6 (21,0-22,3)
Q5 (alto)	20,3 (19,7-20,8)	13,1 (12,1-14,2)	15,7 (14,1-17,4)	22,9 (22,2-23,6)
Indígenas o descendientes de pueblos nativos, % (IC95%)	2,7 (2,4-3,0)	2,2 (1,8-2,7)	2,1 (1,5-2,7)	2,9 (2,6-3,2)

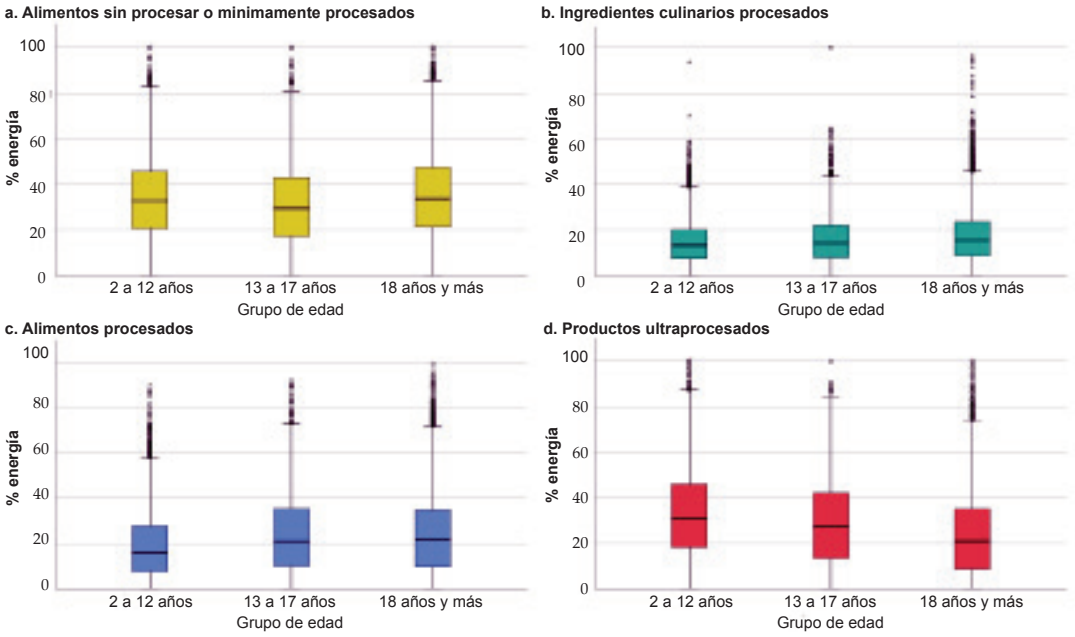
IC95%: intervalo de confianza del 95 %.
LI: límite inferior.
LS: límite superior.
UC: unidad consumidora.
Q: quintilo.
[a]: En los menores de 18 años corresponde al jefe/a de hogar.
GBA: Gran Buenos Aires.
NOA: Noroeste argentino.
NEA: Noreste argentino.

aportada por productos ultraprocesados según el grupo etario. Esta cifra es cercana a la observada en el análisis de la ENNyS 1, que mostraba que los productos ultraprocesados aportaban el 27 % de la energía consumida por niños y niñas de 2 a 5 años, el 31 % en adolescentes mujeres y el 26 % en mujeres de 20 a 49 años,[21,24] y al análisis de la Encuesta Nacional de Gasto de los Hogares 2017-18, que mostraba que el 29 % de la energía provenía de los ultraprocesados.[5]

En términos generales, el dato es similar al hallado para México (el 29,8 % de la energía)[10] y Chile (28,6 %),[13] pero más alto que Brasil (21,5 %)[25] y Colombia (15,9 %).[8] Comparativamente, estas cifras son mucho menores que las encontradas en Estados Unidos (57,9 %),[7] Canadá (47,7 %)[14] y Australia (42,0 %).[11]

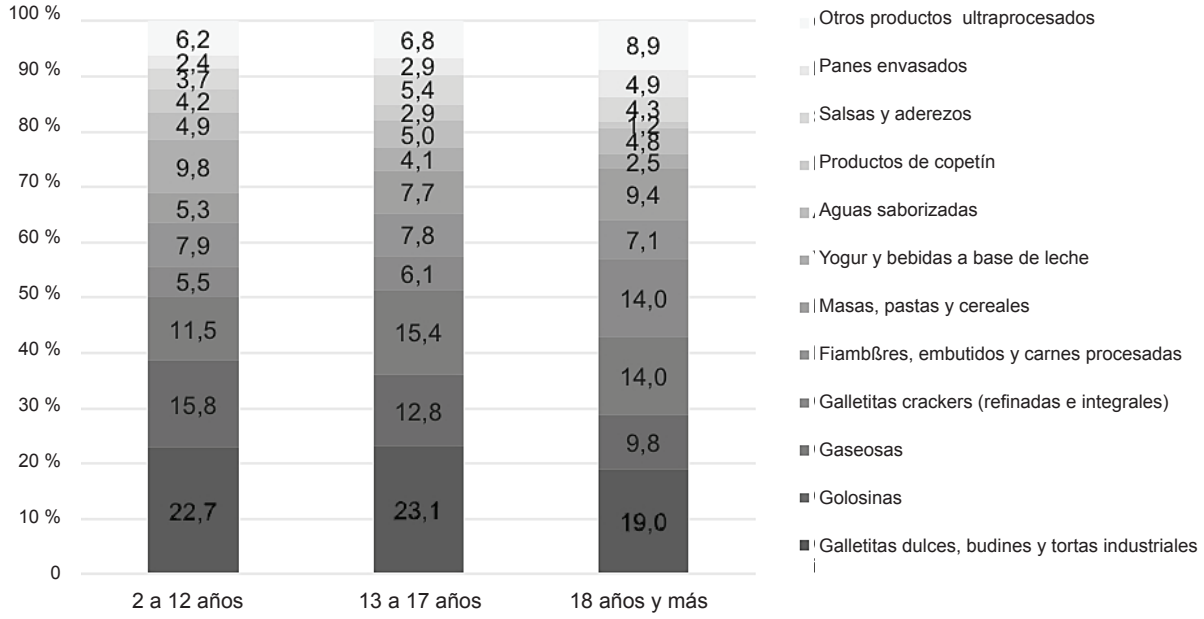
Los resultados muestran un mayor consumo de energía de ultraprocesados en los niños, niñas y adolescentes, al igual que lo observado en los países de ingresos medios y bajos, donde estos aportan entre una cuarta parte y un tercio de la energía diaria, mientras que en los países de ingresos altos más del 60 % de la energía diaria que consumen niños, niñas y adolescentes provienen de ultraprocesados, siendo los principales consumidores.[26]

Figura 1. Consumo promedio de energía por categoría NOVA, por grupo de edad (% kcal)



Esto puede tener consecuencias desfavorables en la formación de hábitos, al definir el patrón de consumo de por vida.[18] Es un llamado de atención sobre la necesidad de políticas que protejan a la lactancia e intervenciones oportunas para favorecer las prácticas adecuadas durante la incorporación de alimentos para establecer preferencias alimentarias saludables desde una edad temprana, que tienen el potencial de traducirse

Figura 2. Porcentaje de energía dentro de los productos ultraprocesados, por grupo de edad (%)



Nota*: otros productos ultraprocesados incluye cereales para el desayuno y barras de cereales, queso untable y fundido, preelaborados de carne, verduras o legumbres, vegetales prefritos congelados, bebidas alcohólicas, sopas instantáneas, postres de leche, margarinas y grasas, sándwiches y hamburguesas, otras bebidas sin alcohol, café instantáneo y capuchino, edulcorante artificial líquido y en polvo, y mantequilla de maní.*

Tabla 2. Distribución energética promedio según categoría NOVA y grupos de alimentos, en Argentina, total de la muestra y por grupo de edad (Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19)

Grupos de alimentos por categoría NOVA	Total de la muestra		2 a 12 años		13 a 17 años		18 años y más		
	Absoluto (kcal/d)	% energía	Absoluto (kcal/d)	% energía	Absoluto (kcal/d)	% energía	Absoluto (kcal/d)	% energía	*p*
Total	**1859**	**100**	**1745**	**100**	**2095**	**100**	**1860**	**100**	
1: Alimentos sin procesar o mínimamente procesados	**606**	**34,5**	**570**	**33,9**	**617**	**31,0**	**615**	**35,1**	0,00
Verduras	21,6	1,4	13,0	0,8	16,4	0,9	24,7	1,6	0,00
Frutas	39,6	2,5	36,0	2,3	23,4	1,3	42,7	2,7	0,00
Jugos de frutas (naturales)	2,8	0,2	1,6	0,1	1,5	0,1	3,3	0,2	0,02
Raíces y tubérculos	46,3	2,6	44,1	2,6	48,5	2,4	46,6	2,6	0,43
Cereales	176,0	9,8	185,0	10,8	216,5	11,0	168,2	9,4	0,00
Frutos secos y semillas	3,7	0,2	1,6	0,1	3,1	0,1	4,4	0,2	0,00
Legumbres	2,9	0,2	2,0	0,1	2,2	0,1	3,3	0,2	0,00
Leche y yogur natural	55,5	3,3	118,5	7,3	55,3	2,8	37,9	2,3	0,00
Carne roja	152,9	8,1	94,8	5,5	155,8	7,5	168,8	8,9	0,00
Carne de aves	64,8	3,8	50,8	3,0	58,2	3,0	69,6	4,2	0,00
Pescados y mariscos	4,2	0,2	1,4	0,1	3,3	0,1	5,1	0,3	0,00
Otras carnes	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,10
Huevo	27,3	1,5	20,2	1,2	29,1	1,4	29,0	1,7	0,00
Otros alimentos sin procesar o mínimamente procesados	8,1	0,6	0,6	0,0	3,4	0,2	10,9	0,7	0,00
2: Ingredientes culinarios procesados	**306**	**16,6**	**249**	**14,4**	**324**	**15,7**	**319**	**17,3**	0,00
Aceites vegetales	167,4	9,2	140,5	8,0	188,9	9,0	172,1	9,5	0,00
Grasas animales	27,3	1,3	24,8	1,3	33,2	1,4	27,3	1,3	0,04
Azúcar de mesa	108,6	6,0	82,3	5,0	101,0	5,3	117,0	6,4	0,00
Otros ingredientes	2,4	0,1	1,5	0,1	0,8	0,0	2,8	0,1	0,00
3: Alimentos procesados	**452**	**23,0**	**341**	**18,8**	**515**	**23,8**	**474**	**24,0**	0,00
Panes (frescos sin envasar)	167,6	9,0	144,1	8,3	214,4	10,4	168,0	9,0	0,00
Pastas y cereales	11,7	0,7	8,9	0,5	11,5	0,6	12,5	0,7	0,63
Productos de panadería y pastelería	54,0	2,5	47,1	2,4	66,1	2,8	54,4	2,5	0,00
Queso	73,1	3,7	52,2	2,8	86,1	3,8	77,2	4,0	0,00
Verduras, frutas, otros alimentos vegetales ensalmuera o almíbar	10,0	0,6	8,9	0,5	10,7	0,6	10,2	0,6	0,00
Jamón, demás carnes o pescados salados, ahumados o enlatados	31,1	1,5	20,3	1,1	32,9	1,5	33,8	1,6	0,00
Carne preelaborada	54,4	2,8	50,1	2,7	73,5	3,5	53,1	2,7	0,00
Dulces y mermelada	14,2	0,7	8,3	0,4	11,8	0,4	16,2	0,8	0,00
Vino y cerveza	33,1	1,4	0,1	0,0	5,7	0,2	46,0	2,0	0,00
Otros alimentos procesados	2,4	0,1	0,8	0,0	2,1	0,1	2,9	0,1	0,01
4: Alimentos ultraprocesados	**496**	**26,0**	**585**	**32,8**	**639**	**29,5**	**452**	**23,6**	0,00
Panes envasados	18,1	1,1	13,9	0,8	18,9	0,9	19,2	1,2	0,00
Galletas *crackers* (refinadas e integrales)	47,5	2,9	30,8	1,8	36,3	1,8	53,7	3,3	0,00
Galletitas dulces, budines y tortas	106,2	5,3	135,7	7,5	151,2	6,8	91,9	4,5	0,00
Cereales para el desayuno y barras de cereales	7,5	0,4	13,6	0,8	12,7	0,6	5,1	0,3	0,00
Aguas saborizadas	22,4	1,3	26,7	1,6	30,3	1,5	20,2	1,1	0,00
Gaseosas	72,5	3,5	71,4	3,8	97,7	4,5	69,5	3,3	0,00
Otras bebidas no alcohólicas	0,7	0,1	1,2	0,1	1,1	0,0	0,5	0,1	0,00
Yogur y bebidas a base de leche	18,6	1,2	50,0	3,2	23,0	1,2	9,3	0,6	0,00
Postres de leche	1,5	0,1	3,1	0,2	0,7	0,0	1,2	0,1	0,00
Queso untable y fundido	11,4	0,7	7,6	0,5	9,6	0,5	12,8	0,7	0,00
Golosinas	59,4	3,0	93,9	5,2	82,1	3,8	46,8	2,3	0,00
Masas, pastas y cereales	41,5	2,1	31,5	1,7	46,8	2,3	43,6	2,2	0,03
Fiambres, embutidos y carnes procesadas	36,6	1,9	46,1	2,6	49,3	2,3	32,2	1,7	0,00
Margarina y grasas	0,8	0,0	0,6	0,0	1,4	0,1	0,8	0,0	0,79
Salsas y aderezos	22,8	1,1	22,8	1,2	34,9	1,6	21,2	1,0	0,00
Productos de copetín	11,8	0,6	28,0	1,4	19,7	0,9	6,3	0,3	0,00
Sándwiches y hamburguesas	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,18
Preelaborados (carne, verduras o legumbres)	5,3	0,3	6,8	0,4	5,7	0,3	4,8	0,3	0,00
Sopas instantáneas	1,2	0,1	1,0	0,1	0,8	0,1	1,2	0,1	0,12
Bebidas alcohólicas	5,4	0,2	0,0	0,0	13,6	0,3	5,8	0,2	0,00
Otros alimentos ultraprocesados	4,6	0,3	0,8	0,0	3,0	0,1	5,9	0,4	0,00

Notas: *otros alimentos sin procesar o mínimamente procesados incluye té, yerba mate, café, cascarilla de cacao y agua; otros ingredientes culinarios procesados incluye almidón de maíz, miel, sal, jarabes, cacao, levadura y vinagre; otros alimentos procesados incluye soja texturizada, tofu, cerveza sin alcohol, jugo de limón envasado, leche con azúcar, leche con proteína y leche de coco; otros alimentos ultraprocesados incluye café instantáneo y capuchino, edulcorantes artificiales líquidos y en polvo, vegetales prefritos congelados y mantequilla de maní.*

en una dieta saludable para toda la vida.[27]

Para la Argentina, los datos de ventas de alimentos,[6] de las encuestas de gastos de hogares[5] y del análisis de la ENNyS 1,[21] muestran que los subgrupos de alimentos que contribuyen con la mayoría de la energía de ultraprocesados son galletitas y amasados de pastelería, gaseosas y jugos, dulces y golosinas, y panes envasados, masas y pastas industriales, lo cual coincide con lo encontrado en este análisis y presenta un patrón que es similar al de otros países de la región.[6] Esta caracterización permite afirmar que los alimentos dulces son el grupo que realiza una mayor contribución dentro del grupo de ultraprocesados, resultados que coinciden con trabajos previos sobre consumo de azúcares.[28] Estos alimentos, además, presentan un valor simbólico y hedónico, especialmente en la infancia. La exposición al sabor dulce desde edades tempranas, su impacto en la formación de preferencias alimentarias y las consecuencias fisiológicas son áreas importantes para la investigación,[29] especialmente por el aumento del umbral ante la exposición reiterada y las asociaciones que se generan.

El patrón observado puede asociarse a las estrategias de *marketing* de productos ultraprocesados dirigidos especialmente a dicho grupo etario.[30] En la Argentina numerosas investigaciones han demostrado que los alimentos y bebidas publicitados son altos en energía, azúcares agregados y grasas totales,[31,32] y que pueden ser uno de los factores asociados al aumento del sobrepeso y la obesidad. Las técnicas de *marketing* más utilizadas en las publicidades de alimentos y bebidas, tanto en televisión como en sitios web de marcas de alimentos y bebida, fueron las orientadas al público infantil.[33,34] El *marketing* y la publicidad ejercen una gran influencia en las preferencias y consumos, que impacta en la situación nutricional de los niños, niñas y adolescentes, lo que plantea un llamado a la reflexión y la acción sobre las formas de resguardar a los menores de sus efectos.

Es un avance importante la reciente Ley 27642 de Promoción de la Alimentación Saludable, que determina la incorporación de una advertencia sobre el contenido excesivo de energía, azúcares, grasas y sodio en la etiqueta de productos alimenticios y que prohíbe la publicidad, promoción y/o patrocinio de productos que tengan al menos un sello de advertencia, que esté dirigida especialmente a niños, niñas y adolescentes en pos de proteger el derecho a la salud y a la alimentación saludable. Sin embargo, es necesario considerar que ninguna política por sí misma es la solución al problema y que se requiere la aplicación de múltiples estrategias para abordar un problema que tiene muchas aristas.

Este escenario es preocupante por varios motivos; por un lado, por la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en población infanto-juvenil; y por el otro, porque los niños, niñas y adolescentes presentan un patrón alimentario menos saludable que el de los adultos, consumen un 40 % más de bebidas azucaradas, el doble de productos de pastelería o productos de copetín y el triple de golosinas respecto de los adultos.[17] La alimentación de la población argentina presenta importantes diferencias cuantitativas y cualitativas con las recomendaciones de las guías alimentarias;[35] una baja proporción de la población refiere haber consumido diariamente los alimentos recomendados, como frutas frescas y verduras, carnes, leche, yogur o quesos, en tanto que una elevada proporción refiere consumir a diario o frecuentemente alimentos no recomendados, como bebidas azucaradas, productos de pastelería, productos de copetín y golosinas.[17]

Este trabajo proporciona datos según el grupo etario, lo cual brinda oportunidades para identificar los principales problemas en la alimentación en cada tramo etario y, de ese modo, establecer prioridades y planificar acciones focalizadas. Por tratarse de población infantil, los cambios en los entornos alimentarios son prioritarios para mejorar la calidad de la alimentación, porque son causa y consecuencia del deterioro de los sistemas alimentarios que afecta directamente la seguridad alimentaria nutricional, la malnutrición, el estado de salud y el bienestar de la población.

Entre las limitaciones potenciales de este trabajo, es necesario considerar que los datos analizados corresponden a la población de entorno urbano y que, en localidades rurales o pequeñas, los hallazgos podrían diferir. Aunque en una submuestra se disponía de un segundo recordatorio, hemos utilizado solo el primero porque se considera adecuado para estimar el consumo promedio de energía en los grupos. En virtud de la disponibilidad de información, a futuro será necesario profundizar sobre el tema utilizando análisis estadísticos que permitan indagar asociación entre el consumo de ultraprocesados y las características de la población. ■

REFERENCIAS

1. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr.* 2019; 22(5):936-41.
2. Khandpur N, Neri DA, Monteiro C, Mazur A, et al. Ultra-Processed Food Consumption among the Paediatric Population: An Overview and Call to Action from the European Childhood Obesity Group. *Ann Nutr Metab*. 2020; 76(2):109-13.
3. Poti JM, Mendez MA, Ng SW, Popkin BM. Is the degree of food processing and convenience linked with the nutritional quality of foods purchased by US households?. *Am J Clin Nutr*. 2015; 101(6):1251-62.
4. Baker P, Machado P, Santos T, Sievert K, et al. Ultra-processed foods and the nutrition transition: Global, regional and national trends, food systems transformations and political economy drivers. *Obes Rev*. 2020; 21(12):e13126.
5. Zapata ME, Rovirosa A, Carmuega E. Consumo de energía y nutrientes críticos según clasificación NOVA en la Argentina, tendencia temporal y diferencias según nivel de ingreso. *Cad Saúde Pública*. 2022; 38(5):e00252021.
6. Organización Panamericana de la Salud. Alimentos y bebidas ultraprocesados en América Latina: ventas, fuentes, perfiles de nutrientes e implicaciones. Washington, DC: OPS; 2019. [Acceso: 26 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/51523
7. Martinez Steele E, Popkin BM, Swinburn B, Monteiro CA. The share of ultra-processed foods and the overall nutritional quality of diets in the US: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *Popul Health Metr*. 2017; 15(1):6.
8. Parra DC, da Costa-Louzada ML, Moubarac JC, Bertazzi-Levy R, et al. The association between ultra-processed food consumption and the nutrient profile of the Colombian diet in 2005. *Salud Publica Mex*. 2019; 61(2):147-54.
9. Rauber F, da Costa Louzada ML, Steele EM, Millett C, et al. Ultra-Processed Food Consumption and Chronic Non-Communicable Diseases-Related Dietary Nutrient Profile in the UK (2008(-)2014). *Nutrients.* 2018; 10(5):587.
10. Marrón-Ponce JA, Flores M, Cediel G, Monteiro CA, Batis C. Associations between Consumption of Ultra-Processed Foods and Intake of Nutrients Related to Chronic Non-Communicable Diseases in Mexico. *J Acad Nutr Diet.* 2019; 119(11):1852-65.
11. Machado PP, Steele EM, Levy RB, Sui Z, et al. Ultra-processed foods and recommended intake levels of nutrients linked to non-communicable diseases in Australia: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019; 9(8):e029544.
12. Rauber F, da Costa Louzada M, Martinez Steele E, Rezende LFM, et al. Ultra-processed foods and excessive free sugar intake in the UK: a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019; 9(10):e027546.
13. Cediel G, Reyes M, Corvalan C, Levy RB, et al. Ultra-processed foods drive to unhealthy diets: evidence from Chile. *Public Health Nutr*. 2020; 24(7):1698-1707.
14. Moubarac JC, Batal M, Louzada ML, Martinez Steele E, Monteiro CA. Consumption of ultra-processed foods predicts diet quality in Canada. *Appetite.* 2017; 108:512-20.
15. Chen X, Zhang Z, Yang H, Qiu P, et al. Consumption of ultra-processed foods and health outcomes: a systematic review of epidemiological studies. *Nutr J*. 2020; 19(1):86.
16. Matos RA, Adams M, Sabaté J. Review: The Consumption of Ultra-Processed Foods and Non-communicable Diseases in Latin America. *Front Nutr.* 2021; 8:622714.
17. Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. 2° Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS 2) Indicadores priorizados. 2019. [Acceso: 26 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/2deg-encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-indicadores-priorizados
18. Birch LL. Development of food preferences. *Annu Rev Nutr*. 1999; 19:41-62.
19. Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Indicadores seleccionados de salud y nutrición población materno-infantil. 2019. [Acceso: 26 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-07/0000001785cnt-ennys-materno-infantil.pdf
20. Drake I, Abeya Gilardon E, Mangialavori G, Biglieri A. *Descripción del consumo de nutrientes según el nivel de procesamiento industrial de los alimentos. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud - 2005. Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(5):345-52.
21. Zapata ME, Cediel G, Arrieta E, Rovirosa A, et al. Ultra-processed foods consumption and diet quality among preschool children and women at reproductive age from Argentina. *Public Health Nutr.* 2022.Dec 16;1-10. doi: 0.1017/S1368980022002543. Online ahead of print.
22. Mangialavori G, Ríos E, García S, García MR, et al. Atlas Fotográfico Digital de Alimentos Argentinos (AFDAA): evaluación de la pertinencia, utilidad y validez de la herramienta entre usuarios. Buenos Aires: Universidad Nacional de La Matanza; 2019. [Acceso: 26 de diciembre de 2022]. Disponible en: http://repositoriocyt.unlam.edu.ar/handle/123456789/1258
23. Argentina. Ministerio de Salud. SARA 2: tabla de composición química de alimentos para Argentina: compilación para ENNyS 2. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: MINSAL, 2022.
24. Neri D, Steele EM, Khandpur N, Cediel G, et al. Ultraprocessed food consumption and dietary nutrient profiles associated with obesity: A multicountry study of children and adolescents. *Obes Rev.* 2022; 23(Suppl 1):e13387.
25. da Costa Louzada ML, Baraldi LG, Martínez Steele E, Bortoletto Martins AP, et al. Consumption of ultra-processed foods and obesity in Brazilian adolescents and adults. *Prev Med.* 2015; 81:9-15.
26. Khandpur N, Neri DA, Monteiro C, Mazur A, et al. Ultra-Processed Food Consumption among the Paediatric Population: An Overview and Call to Action from the European Childhood Obesity Group. *Ann Nutr Metab*. 2020; 76(2):109-13.
27. Beckerman JP, Alike Q, Lovin E, Tamez M, Mattei J. The Development and Public Health Implications of Food Preferences in Children. *Front Nutr.* 2017; 4:66.
28. Zapata M, Tamburini C, Rovirosa A, Carmuega E. Ingesta de azúcares agregados a lo largo del ciclo vital según nivel de ingreso. Análisis de dos encuestas poblacionales de la Argentina. *Diaeta (BAires)*. 2021; 39(176):13-23.
29. Drewnowski A, Mennella JA, Johnson SL, Bellisle F. Sweetness and food preference. *J Nutr.* 2012; 142(6):1142S-8.
30. Adams J, Hofman K, Moubarac JC, Thow AM. Public health response to ultra-processed food and drinks. *BMJ.* 2020; 369:m2391.
31. Rovirosa A, Zapata ME, Gómez P, Gotthelf S, Ferrante D. Alimentos y bebidas publicitados en canales infantiles de Argentina: frecuencia, duración y calidad nutricional. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(1):28-34.
32. Allemandi L, Castronuovo L, Tiscornia MV, Ponce M, Schoj V. Food advertising on Argentinean television: are ultra-processed foods in the lead? *Public Health Nutr*. 2018; 21(1):238-46.
33. Gómez P, Zapata ME, Rovirosa A, Gotthelf S, Ferrante D. Técnicas de marketing en publicidades de alimentos

y bebidas en canales infantiles de argentina: diferencias según calidad nutricional. *Rev Argent Salud Pública.* 2017; 8(33):22-7.
34. Gómez P, Tamburini C, Rodríguez García V, Chamorro V, Carmuega E. Estrategias de marketing en sitios web de marcas de alimentos y bebidas consumidos por niños, niñas y adolescentes en la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(1):51-5.
35. Zapata ME, Rovirosa A, Carmuega E. Evaluación de las guías alimentarias para la población argentina: Inequidad según nivel de ingreso y por región. *Rev Argent Salud Pública.* 2021; 14:e68

Original article

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202861

Description of energy intake by degree of food processing. National Survey on Nutrition and Health of 2018–2019

María E. Zapata[a], *Alicia Rovirosa*[a], *Esteban Carmuega*[a]

ABSTRACT

Introduction. Worldwide, children and adolescents lead the consumption of ultra-processed foods. The objective of this study was to describe the energy intake by the degree of food processing by age group in the urban population over 2 years of age in Argentina.

Population and methods. Cross-sectional study based on data from the 2nd National Survey on Nutrition and Health of 2018–2019 conducted using a multistage probability sample from urban areas of Argentina. Data were collected from a 24-hour recall and were analized, for each age group, the daily energy intake from 1) unprocessed or minimally processed foods; 2) processed culinary ingredients; 3) processed foods; and 4) ultra-processed foods. A descriptive, statistical analysis was performed.

Results. In 15 444 individuals older than 2 years, minimally processed foods accounted for 34.5% of daily energy; ultra-processed foods, 26.0%; processed foods, 23.0%; and culinary ingredients, 16.6%. The percentage of energy from ultra-processed foods is higher in children and adolescents than in adults ($p < 0.01$), while the trend is the opposite from processed foods and culinary ingredients ($p < 0.01$). Cookies, pastries, sweetened beverage and confectionery accounted for two-thirds of the energy contributed by ultra-processed foods.

Conclusion. Children and adolescents in urban areas in Argentina showed the highest energy intake from ultra-processed. Food policies should consider the characteristics of each age group to promote a healthier diet.

Key words: *food consumption; age groups; ultra-processed foods; nutrition surveys; Argentina.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02861.eng

To cite: Zapata ME, Rovirosa A, Carmuega E. Description of energy intake by degree of food processing. National Survey on Nutrition and Health of 2018–2019. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202861.

[a] *Child Nutrition Study Center Dr. Alejandro O'Donnell (Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil Dr. Alejandro O'Donnell), City of Buenos Aires, Argentina.*

Correspondence to *María E. Zapata: mezapata@cesni.org.ar*

Funding*: None.*

Conflict of interest*: None.*

Received*: 9-21-2022*
Accepted*: 12-16-2022*

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

Ultra-processed foods, a category of the NOVA classification system,[1] are typically ready-to-consume, hyper-palatable foods and beverages marketed in large servings, with a strong marketing strategy mostly targeted at children.[2] They are usually energy-dense, high in salt, sugar, and low quality fats.[3] Their relative prices have decreased over time, especially in higher-income countries, so that the sale and consumption of these foods have increased progressively and steadily over the past decades worldwide.[1,4] Argentina is no stranger to this trend[5] and has the highest per capita sale of ultra-processed foods in the region.[6] As their sale and consumption increase, it is observed that children and adolescents are their main consumers, accounting for more than 60% of daily energy in high-income countries and up to 35% in lower-income countries.[2]

The evidence shows that an increased consumption of ultra-processed foods is associated with a nutritionally unbalanced diet,[7-14] an increased risk for overweight, obesity, and chronic noncommunicable diseases, as well as with other risk factors for these.[15,16] Obesity affects 3.6% of children under 5 years of age; 20.4% of children aged 5–17 years; and 33.9% of adolescents aged 18 years and older.[17] For all these reasons, the assessment of consumption patterns has become a priority in the nutritional epidemiology research agenda.

A dietary pattern with a large amount of ultra-processed foods in childhood may have consequences on the development of tastes and preferences, defining lifelong consumption patterns and affecting health in the short and long term,[18] in addition to a low prevalence of exclusive breastfeeding, an early introduction of foods and beverages of poor nutritional quality, and inadequate responsive feeding practices.[19] According to the analysis of the 1st National Survey on Nutrition and Health (*Encuesta Nacional de Nutrición y Salud*, ENNyS, 2005), between a quarter and a third of the energy consumed by children, female adolescents and women of reproductive age was provided by ultra-processed foods,[20] and such higher consumption was associated with a lower consumption of healthy foods and a higher intake of nutrients related to chronic diseases.[21] Based on the availability of data from the 2nd ENNyS, which includes more age groups, the objective of this analysis is to describe the energy intake by the degree of food processing by age group in the population over 2 years of age in Argentina.

POPULATION AND METHODS

Type of study and source of data

This was an observational, descriptive, and cross-sectional study. This analysis used the data from the food and beverage consumption database for the 2nd ENNyS conducted in Argentina between 2018 and 2019 (available at http://datos.salud.gob.ar/dataset/ennys2). The survey took a multistage probability sample of urban areas in Argentina with 5000 inhabitants or more and included 5763 children aged 0–23 months, 5829 children aged 2–12 years, 2399 adolescents (13–17 years old), and 7367 adults (≥18 years), of both sexes. This analysis included data for the population aged 2 years and older. Adults were also considered for the analysis, to compare their consumption with that of children and adolescents.

Data were collected using a 24-hour recall using the 5-step method to record all foods and beverages consumed during the day before to the interview. The Argentine Food Digital Photographic Atlas (Atlas Fotográfico Digital de Alimentos Argentinos, AFDAA)[22] was used during data collection to assist participants in estimating servings and interviewers in establishing quantities. In a subset of the population, a second recall was conducted; for this analysis; the values of the first 24-hour recall were used. The details about the methodology of the ENNyS can be found in the survey document.[17]

The following variables were obtained from the sociodemographic questionnaire: age, sex, level of education of the head of household in children under 18 years of age, and of the survey respondent for adults, health coverage, family income quintile per consumer unit (CU), region, and status as indigenous individual or descendant of indigenous peoples. All these variables were categorized according to the survey database.[17]

Variables

Based on the amount of foods and beverages consumed by each individual, the energy intake was estimated for each food in the database, using values from the Analysis System and Food Registry 2 (Sistema de Análisis y Registro de Alimentos 2, SARA 2) compiled for the ENNyS of 2018–2019.[23] The 1103 recorded foods were classified according to the degree of processing, following the NOVA[1] classification,

into mutually exclusive groups and subgroups: 1) unprocessed or minimally processed foods (14 subgroups: e.g., meat, root vegetables, grains, vegetables, legumes, fruits); 2) processed culinary ingredients (4 subgroups: e.g., vegetable oils, sugar, animal fats); 3) processed foods (10 subgroups: e.g., freshly made unpackaged breads, cheeses, vegetables and fruits preserved in brine or syrup); and 4) ultra-processed foods (21 subgroups: e.g., soft drinks, candies, cookies and pastries, packaged breads, sandwiches and burgers).

Data analysis

For the total sample and for each age group, the average daily energy intake (kcal/d) and the percentage of energy were estimated for each group of the NOVA classification and the respective food subgroups. The difference in means was assessed using an ANOVA test, with a significance level of $p < 0.05$.

The descriptive analysis was done considering the weighted sample with the SPSS software, version 20.

Ethical considerations

This study was conducted based on the data obtained from the ENNyS of 2018–2019, duly authorized by the *ad-hoc* Ethics Committee of the Department of Health Research of the National Ministry of Health and Social Development. The data used in our study are publicly available and conveniently anonymized in http://datos.salud.gob.ar/dataset/ennys2. In addition, all aspects related to the development of this project have been conducted in accordance with valid national and international standards.

RESULTS

A total of 15 444 individuals aged 2 years and older were assessed; *Table 1* shows the main characteristics of each age group assessed. In the sample of children and adolescents, there was a lower percentage of women, a greater public health coverage, and a higher proportion of low-income households.

Figure 1 and *Table 2* describe the energy intake from each food subgroup in each group of the NOVA classification. Minimally processed foods account for one-third of the daily energy intake, with the lowest average value observed in adolescents ($p < 0.01$). Cereals and meats were the most important foods within this group, while milk and plain yogurt contributed 7.3% of the energy in children aged 2–12 years.

The percentage of energy from culinary ingredients ranged from 14.4% to 17.3%; oils were the main source of calories in this group (~8–9%), followed by sugar.

Processed foods accounted for 18.8% of total energy intake in children and 24% in adolescents and adults ($p < 0.01$). In this case, most energy came from fresh bread, accounting for ~9% of the total energy, followed by cheeses, which accounted for 3.7% of the daily energy.

Ultra-processed foods accounted for 32.8% of the daily energy intake in children; 29.5%, in adolescents; and 23.6% in adults ($p < 0.01$). Most calories from ultra-processed foods were related to the consumption of cookies and pastries, which accounted for 7.5% of energy intake in children; 6.8% in adolescents; and 4.5% in adults ($p < 0.01$), followed by candies (5.2%, 3.8%, and 3.3%, respectively), soft drinks (3.8%, 4.5%, and 3.3%, respectively), and crackers (1.8%, 1.8%, and 3.3%, respectively) (*Table 2* and *Figure 2*).

DISCUSSION

The findings of this study help to evidence energy intake based on the degree of processing according to the groups defined by the NOVA classification system and the energy contribution from different foods in each group, and to compare the differences among age groups. Children and adolescents consume a higher proportion of energy from ultra-processed foods, while adults consume a higher percentage from culinary ingredients and processed foods.

When considering the diet of the Argentine population, between a quarter and a third of the energy is provided by ultra-processed foods, depending on the age group. These figures are close to what has been observed in the analysis of the ENNyS 1, which showed that ultra-processed foods contributed 27% of the energy consumed by children aged 2–5 years; 31%, by female adolescents; and 26%, by women aged 20–49 years,[21,24] and the analysis of the National Survey on Household Expenditure of 2017–2018, which showed that 29% of energy intake was from ultra-processed foods.[5]

Overall, these figures are similar to those observed in Mexico (29.8% of energy)[10] and Chile (28.6%),[13] but higher than those reported in Brazil (21.5%)[25] and Colombia (15.9%).[8]

By comparison, these figures are much lower than those found in the United States (57.9%),[7] Canada (47.7%),[14] and Australia (42.0%).[11]

Table 1. Characteristics of the sample by age group in Argentina (National Survey on Nutrition and Health of 2018–2019)

	Total sample	Age group		
		2–12 years	13–17 years	≥ 18 years
	(n = 15 444)	(n = 5776)	(n = 2374)	(n = 7294)
Age, mean (95% CI)	25.1 (24.8–25.4)	6.8 (6.7–6.9)	15.0 (14.9–15.0)	42.9 (42.5–43.3)
Females, % (95% CI)	52.4 (51.7–53.1)	47.7 (45.9–49.0)	46.3 (44.1–48.6)	54.5 (53.7–55.4)
Level of education, % *(95% CI)*[a]				
Incomplete secondary education (<12 years)	51.0 (50.3–51.7)	57.0 (55.4–58.5)	57.1 (54.9–59.3)	48.5 (47.7–49.3)
Complete secondary or higher education (≥12 years)	48.2 (47.5–48.8)	42.6 (41.0–44.1)	42.0 (39.8–44.2)	50.5 (49.7–51.3)
Health coverage*, % (95% CI)*				
Public	42.4 (41.7–43.0)	51.5 (50.0–53.1)	46.4 (44.1–48.6)	39.3 (38.5–40.1)
Private company or labor union	57.2 (56.5–57.9)	48.1 (46.6–49.6)	52.9 (50.7–55.1)	60.3 (59.5–61.1)
Region, % *(95% CI)*				
GBA	34.0 (33.4–34.7)	33.0 (31.5–34.4)	32.9 (30.9–35.1)	34.5 (33.7–35.3)
Pampa	32.3 (31.7–33.0)	30.6 (29.2–32.1)	30.1 (28.1–32.2)	33.1 (32.3–33.9)
NOA	11.6 (11.2–12.1)	12.8 (11.8–13.9)	13.3 (11.9–14.9)	11.1 (10.6–11.6)
NEA	8.5 (8.1–8.9)	9.6 (8.7–10.5)	10.1 (8.8–11.5)	7.9 (7.5–8.4)
Cuyo	7.1 (6.8–7.5)	7.3 (6.5–8.2)	6.8 (5.7–8.0)	7.1 (6.7–7.5)
Patagonia	6.4 (6.1–6.8)	6.7 (5.9–7.5)	6.7 (5.7–7.9)	6.3 (5.9–6.7)
Family income quintile per CU, % *(95% CI)*				
Q1 (low)	19.7 (19.2–20.3)	29.1 (27.7–30.5)	24.9 (23.0–26.9)	16.4 (15.9–17.1)
Q2 (middle-low)	19.8 (19.2–20.3)	23.3 (22.0–24.7)	24.0 (22.1–25.9)	18.2 (17.6–18.8)
Q3 (middle)	20.1 (19.5–20.6)	18.4 (17.2–19.6)	17.8 (16.2–19.6)	20.9 (20.2–21.5)
Q4 (middle-high)	20.1 (19.6–20.7)	16.0 (14.9–17.2)	17.7 (16.0–19.4)	21.6 (21.0–22.3)
Q5 (high)	20.3 (19.7–20.8)	13.1 (12.1–14.2)	15.7 (14.1–17.4)	22.9 (22.2–23.6)
Indigenous or descendant of indigenous peoples, % (95% CI)	2.7 (2.4–3.0)	2.2 (1.8–2.7)	2.1 (1.5–2.7)	2.9 (2.6–3.2)

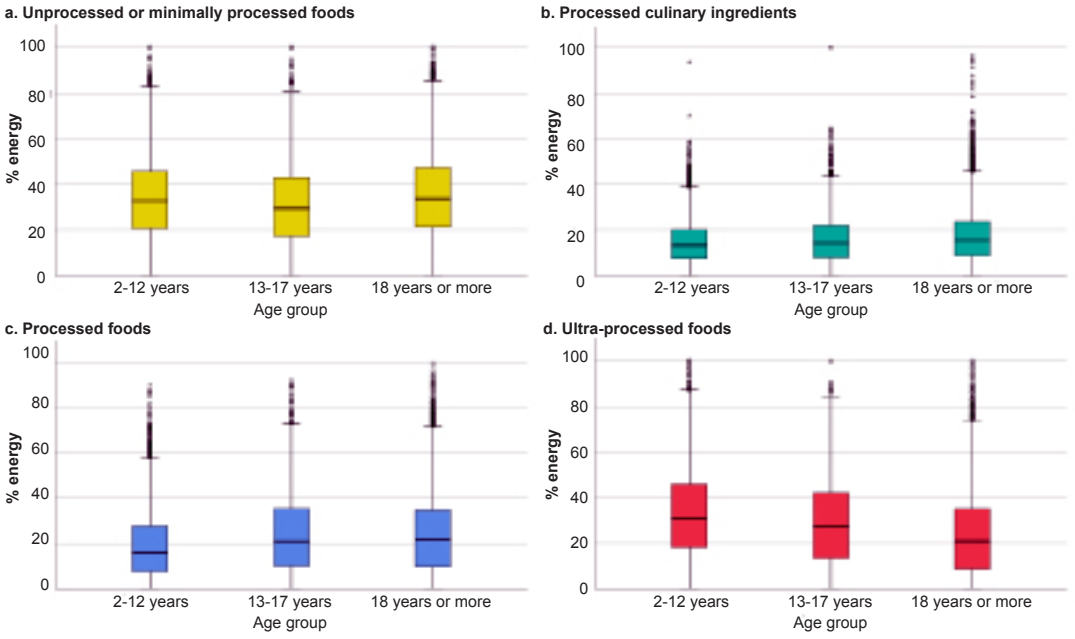
CI: confidence interval.
LL: lower limit.
UL: Upper limit.
CU: consumer unit.
Q: quintile.
[a]: For individuals younger than 18 years, it corresponds to the head of household.
GBA: Greater Buenos Aires Area.
NOA: Northwest region of Argentina.
NEA: Northeast region of Argentina.

Our results show a higher consumption of energy from ultra-processed foods in children and adolescents, as observed in middle- and low-income countries, where they account for a quarter and a third of the daily energy, while in high-income countries, more than 60% of the daily energy consumed by children and adolescents comes from ultra-processed foods, with them as the main consumers.[26]

This may have an unfavorable impact on habit development by defining lifelong consumption patterns.[18] It is a call for attention to the need for policies that protect breastfeeding and promote timely interventions to encourage appropriate practices during food introduction, in order to establish healthy food preferences from an early age, which have the potential to translate into a lifelong healthy diet.[27]

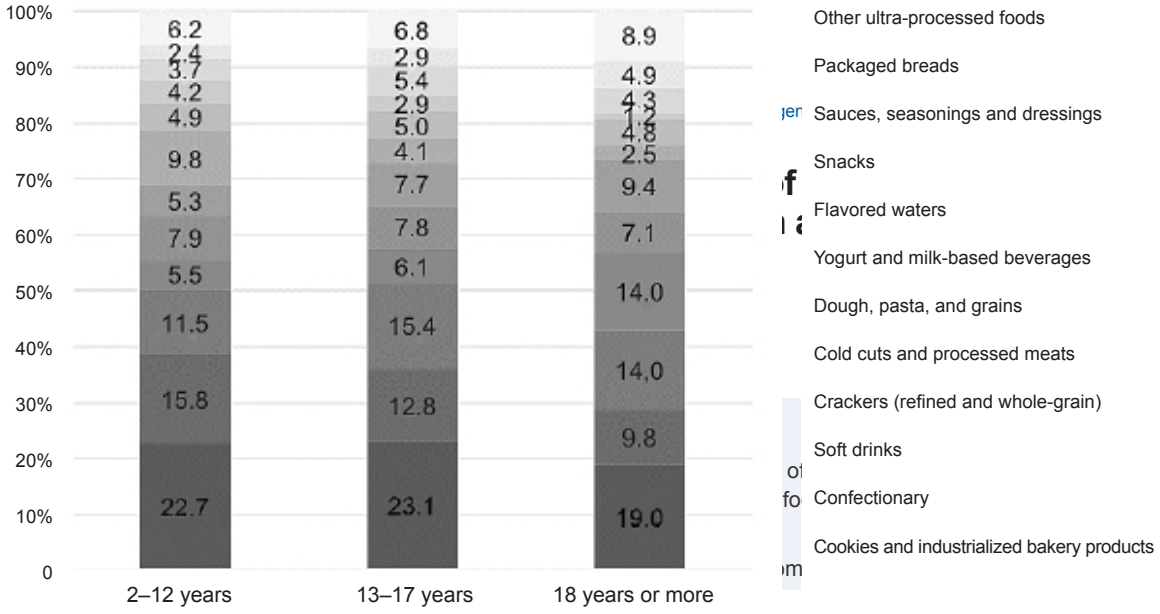
In Argentina, according to data from food sales,[6] surveys of household expenditures,[5] and the analysis of the ENNyS 1,[21] the food subgroups that contribute the most energy from ultra-processed foods are cookies and pastries, soft drinks and juices, candies and confectionery, packaged breads, and mass produced dough and pasta. This is consistent with the findings of this study and presents a pattern that is similar to that of other countries in the region.[6] Based on such

Figure 1. Average energy intake per NOVA category, by age group (% kcal)



characterization, we can state that sweet foods account for the greatest energy intake within the group of ultra-processed foods, and these findings are consistent with previous studies on the consumption of sugars.[28] These foods also have symbolic and hedonistic value, especially in childhood. The exposure to sweet taste from an early age, its impact on the development of food preferences, and its physiological consequences are relevant areas for research,[29] especially

Figure 2. Percentage of energy from ultra-processed foods by age group (%)



Note*: other ultra-processed foods include breakfast cereals and cereal bars, cream cheese and processed cheese, pre-prepared meat, vegetables or legumes, pre-fried frozen vegetables, alcoholic beverages, instant soups, milk-based desserts, margarine and fats, sandwiches and burgers, other soft drinks, instant coffee and cappuccino, liquid and powdered artificial sweetener, and peanut butter.*

Table 2. Average energy distribution by NOVA category and food groups in Argentina, total sample and by age group (National Survey on Nutrition and Health of 2018–2019)

Food groups by NOVA category	Total sample		2–12 years		13–17 years		≥ 18 years		
	Absolute (kcal/d)	% energy	Absolute (kcal/d)	% energy	Absolute (kcal/d)	% energy	Absolute (kcal/d)	% energy	*p*
Total	**1859**	**100**	**1745**	**100**	**2095**	**100**	**1860**	**100**	
1: Unprocessed or minimally processed foods	**606**	**34.5**	**570**	**33.9**	**617**	**31.0**	**615**	**35.1**	0.00
Vegetables	21.6	1.4	13.0	0.8	16.4	0.9	24.7	1.6	0.00
Fruits	39.6	2.5	36.0	2.3	23.4	1.3	42.7	2.7	0.00
Fruit juice (natural)	2.8	0.2	1.6	0.1	1.5	0.1	3.3	0.2	0.02
Root vegetables	46.3	2.6	44.1	2.6	48.5	2.4	46.6	2.6	0.43
Cereals	176.0	9.8	185.0	10.8	216.5	11.0	168.2	9.4	0.00
Nuts and seeds	3.7	0.2	1.6	0.1	3.1	0.1	4.4	0.2	0.00
Legumes	2.9	0.2	2.0	0.1	2.2	0.1	3.3	0.2	0.00
Milk and plain yogurt	55.5	3.3	118.5	7.3	55.3	2.8	37.9	2.3	0.00
Meat	152.9	8.1	94.8	5.5	155.8	7.5	168.8	8.9	0.00
Poultry	64.8	3.8	50.8	3.0	58.2	3.0	69.6	4.2	0.00
Fish and seafood	4.2	0.2	1.4	0.1	3.3	0.1	5.1	0.3	0.00
Other meats	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.10
Egg	27.3	1.5	20.2	1.2	29.1	1.4	29.0	1.7	0.00
Other unprocessed or minimally processed foods	8.1	0.6	0.6	0.0	3.4	0.2	10.9	0.7	0.00
2: Processed culinary ingredients	**306**	**16.6**	**249**	**14.4**	**324**	**15.7**	**319**	**17.3**	0.00
Plant oils	167.4	9.2	140.5	8.0	188.9	9.0	172.1	9.5	0.00
Animal fats	27.3	1.3	24.8	1.3	33.2	1.4	27.3	1.3	0.04
Table sugar	108.6	6.0	82.3	5.0	101.0	5.3	117.0	6.4	0.00
Other ingredients	2.4	0.1	1.5	0.1	0.8	0.0	2.8	0.1	0.00
3: Processed foods	**452**	**23.0**	**341**	**18.8**	**515**	**23.8**	**474**	**24.0**	0.00
Breads (fresh, unpackaged)	167.6	9.0	144.1	8.3	214.4	10.4	168.0	9.0	0.00
Pasta and grains	11.7	0.7	8.9	0.5	11.5	0.6	12.5	0.7	0.63
Bakery and pastry products	54.0	2.5	47.1	2.4	66.1	2.8	54.4	2.5	0.00
Cheese	73.1	3.7	52.2	2.8	86.1	3.8	77.2	4.0	0.00
Vegetables, fruits, other plant-based foods preserved in brine or syrup	10.0	0.6	8.9	0.5	10.7	0.6	10.2	0.6	0.00
Ham, other salted, cured or canned meats or fish	31.1	1.5	20.3	1.1	32.9	1.5	33.8	1.6	0.00
Meat preelaborated	54.4	2.8	50.1	2.7	73.5	3.5	53.1	2.7	0.00
Jelly and jam	14.2	0.7	8.3	0.4	11.8	0.4	16.2	0.8	0.00
Wine and beer	33.1	1.4	0.1	0.0	5.7	0.2	46.0	2.0	0.00
Other processed foods	2.4	0.1	0.8	0.0	2.1	0.1	2.9	0.1	0.01
4: Ultra-processed foods	**496**	**26.0**	**585**	**32.8**	**639**	**29.5**	**452**	**23.6**	0.00
Breads packaged	18.1	1.1	13.9	0.8	18.9	0.9	19.2	1.2	0.00
Crackers (refined and whole-grain)	47.5	2.9	30.8	1.8	36.3	1.8	53.7	3.3	0.00
Cookies. pastry and cakes (industrial)	106.2	5.3	135.7	7.5	151.2	6.8	91.9	4.5	0.00
Breakfast cereals and cereal bars	7.5	0.4	13.6	0.8	12.7	0.6	5.1	0.3	0.00
Flavored waters	22.4	1.3	26.7	1.6	30.3	1.5	20.2	1.1	0.00
Soft drinks	72.5	3.5	71.4	3.8	97.7	4.5	69.5	3.3	0.00
Other non-alcoholic beverages	0.7	0.1	1.2	0.1	1.1	0.0	0.5	0.1	0.00
Yogurt and milk-based beverages	18.6	1.2	50.0	3.2	23.0	1.2	9.3	0.6	0.00
Milk-based desserts	1.5	0.1	3.1	0.2	0.7	0.0	1.2	0.1	0.00
Cream cheese and processed cheese	11.4	0.7	7.6	0.5	9.6	0.5	12.8	0.7	0.00
Confectionary	59.4	3.0	93.9	5.2	82.1	3.8	46.8	2.3	0.00
Doughs, pasta and cereals (industrial)	41.5	2.1	31.5	1.7	46.8	2.3	43.6	2.2	0.03
Cold cuts and processed meats	36.6	1.9	46.1	2.6	49.3	2.3	32.2	1.7	0.00
Margarines and fats	0.8	0.0	0.6	0.0	1.4	0.1	0.8	0.0	0.79
Sauces, seasonings and dressings	22.8	1.1	22.8	1.2	34.9	1.6	21.2	1.0	0.00
Salty snacks	11.8	0.6	28.0	1.4	19.7	0.9	6.3	0.3	0.00
Sandwiches and burgers	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.18
Pre-prepared (meat, vegetables or legumes)	5.3	0.3	6.8	0.4	5.7	0.3	4.8	0.3	0.00
Instant soup	1.2	0.1	1.0	0.1	0.8	0.1	1.2	0.1	0.12
Alcoholic beverages	5.4	0.2	0.0	0.0	13.6	0.3	5.8	0.2	0.00
Other ultra-processed foods	4.6	0.3	0.8	0.0	3.0	0.1	5.9	0.4	0.00

Note: *other unprocessed or minimally processed foods include tea, yerba mate, coffee, cocoa husk and water; other processed culinary ingredients include corn starch, honey, salt, syrups, cocoa, yeast, and vinegar; other processed foods include textured soy, tofu, non-alcoholic beer, packaged lemon juice, milk with sugar, milk with protein, and coconut milk; other ultra-processed foods include instant coffee and cappuccino, liquid and powdered artificial sweeteners, frozen pre-fried vegetables, and peanut butter.*

because of the increase in the sweet taste threshold due to repeated exposure and the resulting associations.

Such pattern may be associated with marketing strategies of ultra-processed foods targeted particularly at this age group.[30] In Argentina, several studies have demonstrated that advertised foods and beverages are high in energy, added sugars, and total fats,[31,32] and that they may be one of the factors associated with the increase in overweight and obesity. The most commonly used marketing strategies in food and beverage advertising, both on TV and in brand websites of foods and beverages, were those targeted at children.[33,34] Marketing and advertising play a great role on preferences and consumption, and these have an impact on the nutritional status of children and adolescents, which calls to reflect and act on ways to protect children against their effects.

An important step forward is the recent enactment of Law no. 27642 on the Promotion of Healthy Eating, which established the display of a warning on the excessive content of energy, sugars, fats, and salt on food labels, and prohibits advertising, promotion, and/or sponsorship of products that have at least a warning label directly targeted at children and adolescents, in order to protect the right to health and a healthy diet. However, it is worth noting that no single policy is the solution to the problem and that it is necessary to implement multiple strategies to address a problem that has many aspects.

This is a concerning scenario for several reasons; on the one hand, because of the high prevalence of overweight and obesity in children and adolescents and, on the other hand, because children and adolescents have a less healthy eating pattern than adults, consuming 40% more sugary beverages, twice as many pastries or snacks, and three times as many confectionary as adults.[17] There are major quantitative and qualitative differences between the diet of the Argentine population and dietary guidelines;[35] a low proportion of the population reports having consumed recommended foods on a daily basis, such as fresh fruits and vegetables, meat, milk, yogurt, or cheese, while a high proportion of the population reports daily or frequent consumption of non-recommended foods, such as sugary beverages, pastries, snacks, and confectionary.[17]

This study gives data based on age groups, and this provides opportunities to identify the main dietary problems in each age group, and thus establish priorities and plan targeted actions. Bearing in mind that we are talking about children, changes in nutrition environments are a priority to improve the quality of their diet because they are both the cause and the effect of the deterioration of food systems, which directly affects the food security, malnutrition, health status, and well-being of the population.

In relation to the potential limitations of this study, it is necessary to consider that analyzed data correspond to the population from an urban setting and that findings may be different in rural areas or small towns. Although a second 24-hour recall interview was available for a subsample of participants, we used only the first one because it is considered adequate to estimate the average energy intake in these groups. Based on information availability, in the future, it will be necessary to analyze this subject in greater depth using statistical analyses that allow to study the association between the consumption of ultra-processed foods and the characteristics of the population. ■

REFERENCES

1. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr.* 2019; 22(5):936-41.
2. Khandpur N, Neri DA, Monteiro C, Mazur A, et al. Ultra-Processed Food Consumption among the Paediatric Population: An Overview and Call to Action from the European Childhood Obesity Group. *Ann Nutr Metab*. 2020; 76(2):109-13.
3. Poti JM, Mendez MA, Ng SW, Popkin BM. Is the degree of food processing and convenience linked with the nutritional quality of foods purchased by US households?. *Am J Clin Nutr*. 2015; 101(6):1251-62.
4. Baker P, Machado P, Santos T, Sievert K, et al. Ultra-processed foods and the nutrition transition: Global, regional and national trends, food systems transformations and political economy drivers. *Obes Rev*. 2020; 21(12):e13126.
5. Zapata ME, Rovirosa A, Carmuega E. Consumo de energía y nutrientes críticos según clasificación NOVA en la Argentina, tendencia temporal y diferencias según nivel de ingreso. *Cad Saúde Pública*. 2022; 38(5):e00252021.
6. Organización Panamericana de la Salud. Alimentos y bebidas ultraprocesados en América Latina: ventas, fuentes, perfiles de nutrientes e implicaciones. Washington, DC: OPS; 2019. [Accessed on: December 26th, 2022]. Available at: https://iris.paho.org/handle/10665.2/51523
7. Martinez Steele E, Popkin BM, Swinburn B, Monteiro CA. The share of ultra-processed foods and the overall nutritional quality of diets in the US: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *Popul Health Metr*. 2017; 15(1):6.
8. Parra DC, da Costa-Louzada ML, Moubarac JC, Bertazzi-Levy R, et al. The association between ultra-processed food consumption and the nutrient profile of the Colombian diet in 2005. *Salud Publica Mex*. 2019; 61(2):147-54.

9. Rauber F, da Costa Louzada ML, Steele EM, Millett C, et al. Ultra-Processed Food Consumption and Chronic Non-Communicable Diseases-Related Dietary Nutrient Profile in the UK (2008(-)2014). *Nutrients.* 2018; 10(5):587.
10. Marrón-Ponce JA, Flores M, Cediel G, Monteiro CA, Batis C. Associations between Consumption of Ultra-Processed Foods and Intake of Nutrients Related to Chronic Non-Communicable Diseases in Mexico. *J Acad Nutr Diet.* 2019; 119(11):1852-65.
11. Machado PP, Steele EM, Levy RB, Sui Z, et al. Ultra-processed foods and recommended intake levels of nutrients linked to non-communicable diseases in Australia: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019; 9(8):e029544.
12. Rauber F, da Costa Louzada M, Martinez Steele E, Rezende LFM, et al. Ultra-processed foods and excessive free sugar intake in the UK: a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019; 9(10):e027546.
13. Cediel G, Reyes M, Corvalan C, Levy RB, et al. Ultra-processed foods drive to unhealthy diets: evidence from Chile. *Public Health Nutr*. 2020; 24(7):1698-1707.
14. Moubarac JC, Batal M, Louzada ML, Martinez Steele E, Monteiro CA. Consumption of ultra-processed foods predicts diet quality in Canada. *Appetite.* 2017; 108:512-20.
15. Chen X, Zhang Z, Yang H, Qiu P, et al. Consumption of ultra-processed foods and health outcomes: a systematic review of epidemiological studies. *Nutr J*. 2020; 19(1):86.
16. Matos RA, Adams M, Sabaté J. Review: The Consumption of Ultra-Processed Foods and Non-communicable Diseases in Latin America. *Front Nutr.* 2021; 8:622714.
17. Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. 2° Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS 2) Indicadores priorizados. 2019. [Accessed on: December 26th, 2022]. Available at: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/2deg-encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-indicadores-priorizados
18. Birch LL. Development of food preferences. *Annu Rev Nutr*. 1999; 19:41-62.
19. Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Indicadores seleccionados de salud y nutrición población materno-infantil. 2019. [Accessed on: December 26th, 2022]. Available at: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-07/0000001785cnt-ennys-materno-infantil.pdf
20. Drake I, Abeya Gilardon E, Mangialavori G, Biglieri A. Descripción del consumo de nutrientes según el nivel de procesamiento industrial de los alimentos. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud - 2005. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(5):345-52.
21. Zapata ME, Cediel G, Arrieta E, Rovirosa A, et al. Ultra-processed foods consumption and diet quality among preschool children and women at reproductive age from Argentina. *Public Health Nutr.* 2022.Dec 16;1-10. doi: 0.1017/S1368980022002543. Online ahead of print.
22. Mangialavori G, Ríos E, García S, García MR, et al. Atlas Fotográfico Digital de Alimentos Argentinos (AFDAA): evaluación de la pertinencia, utilidad y validez de la herramienta entre usuarios. Buenos Aires: Universidad Nacional de La Matanza; 2019. [Accessed on: December 26th, 2022]. Available at: http://repositoriocyt.unlam.edu.ar/handle/123456789/1258
23. Argentina. Ministerio de Salud. SARA 2: tabla de composición química de alimentos para Argentina: compilación para ENNyS 2. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: MINSAL, 2022.
24. Neri D, Steele EM, Khandpur N, Cediel G, et al. Ultraprocessed food consumption and dietary nutrient profiles associated with obesity: A multicountry study of children and adolescents. *Obes Rev.* 2022; 23(Suppl 1):e13387.
25. da Costa Louzada ML, Baraldi LG, Martínez Steele E, Bortoletto Martins AP, et al. Consumption of ultra-processed foods and obesity in Brazilian adolescents and adults. *Prev Med*. 2015; 81:9-15.
26. Khandpur N, Neri DA, Monteiro C, Mazur A, et al. Ultra-Processed Food Consumption among the Paediatric Population: An Overview and Call to Action from the European Childhood Obesity Group. *Ann Nutr Metab*. 2020; 76(2):109-13.
27. Beckerman JP, Alike Q, Lovin E, Tamez M, Mattei J. The Development and Public Health Implications of Food Preferences in Children. *Front Nutr*. 2017; 4:66.
28. Zapata M, Tamburini C, Rovirosa A, Carmuega E. Ingesta de azúcares agregados a lo largo del ciclo vital según nivel de ingreso. Análisis de dos encuestas poblacionales de la Argentina. *Diaeta (BAires)*. 2021; 39(176):13-23.
29. Drewnowski A, Mennella JA, Johnson SL, Bellisle F. Sweetness and food preference. *J Nutr.* 2012; 142(6):1142S-8.
30. Adams J, Hofman K, Moubarac JC, Thow AM. Public health response to ultra-processed food and drinks. *BMJ.* 2020; 369:m2391.
31. Rovirosa A, Zapata ME, Gómez P, Gotthelf S, Ferrante D. Alimentos y bebidas publicitados en canales infantiles de Argentina: frecuencia, duración y calidad nutricional. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(1):28-34.
32. Allemandi L, Castronuovo L, Tiscornia MV, Ponce M, Schoj V. Food advertising on Argentinean television: are ultra-processed foods in the lead? *Public Health Nutr*. 2018; 21(1):238-46.
33. Gómez P, Zapata ME, Rovirosa A, Gotthelf S, Ferrante D. Técnicas de marketing en publicidades de alimentos y bebidas en canales infantiles de argentina: diferencias según calidad nutricional. *Rev Argent Salud Pública.* 2017; 8(33):22-7.
34. Gómez P, Tamburini C, Rodríguez García V, Chamorro V, Carmuega E. Estrategias de marketing en sitios web de marcas de alimentos y bebidas consumidos por niños, niñas y adolescentes en la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(1):51-5.
35. Zapata ME, Rovirosa A, Carmuega E. Evaluación de las guías alimentarias para la población argentina: Inequidad según nivel de ingreso y por región. *Rev Argent Salud Pública.* 2021; 14:e68.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202908

Estudio comparativo entre un test de antígeno y la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para el diagnóstico de infección por COVID-19 en pediatría

Camila Parellada[a], Florencia Escarrá[a], Alfredo Martínez[a], Cristina Videla[a], Lucas Amaya[a], Natalia Echegoyen[a], Alicia Lucero[a], Santiago Vidaurreta[a]

RESUMEN

Introducción. La pandemia por COVID-19 ha puesto de manifiesto la necesidad de pruebas diagnósticas rápidas. La prueba de referencia es la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Requiere un equipo y personal capacitado, y su resultado puede llevar un tiempo de espera prolongado. El sistema BD Veritor® es el método rápido cromatográfico utilizado para la detección del antígeno del coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave, en individuos sintomáticos. El objetivo primario del siguiente trabajo es evaluar sensibilidad y especificidad del test de antígeno (TA) comparadas con la RT-PCR en población pediátrica.

Población y métodos. Estudio prospectivo, de prueba diagnóstica. Se incluyó a todo menor de 17 años en los primeros 5 días de inicio de síntomas, que consultó desde julio de 2021 hasta febrero de 2022. Se calculó un mínimo de 300 muestras para lograr una precisión de ± 8,76 % y de ± 3,68 % para sensibilidad y especificidad respectivamente. Se analizaron en paralelo las muestras por ambas metodologías.

Resultados. De 316 muestras pareadas, 33 fueron positivas por ambos métodos; 6 fueron positivas solo por RT-PCR. La especificidad del TA fue del 100 %; la sensibilidad, del 84,6 %, con un valor predictivo positivo y negativo del 100 % y del 98 % respectivamente.

Conclusiones. El TA demostró ser útil en el diagnóstico de pacientes pediátricos con COVID-19 en los primeros 5 días de inicio de síntomas, aunque aquellos con TA negativo y alta sospecha clínica deberían confirmar su resultado con la RT-PCR.

Registro de ensayos clínicos: PRIISA.BA – Número de registro: 4912 – Fecha de inscripción: 07/07/2021.

Palabras clave: *COVID-19; SARS-CoV-2; RT-PCR; test de antígeno.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02908
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02908.eng

Cómo citar: Parellada C, Escarrá F, Martínez A, Videla C, et al. Estudio comparativo entre un test de antígeno y la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para el diagnóstico de infección por COVID-19 en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5): e202202908.

[a] *Hospital Universitario del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

Correspondencia para *Camila Parellada: camilaparellada@gmail.com*

Financiamiento*: se recibió una donación de la compañía Becton Dickinson.*

Conflicto de intereses*: ninguno que declarar.*

Recibido*: 5-11-2022*
Aceptado*: 22-12-2022*

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

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 el coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) surgió en China y ya en marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la emergencia sanitaria internacional. La pandemia ha puesto de manifiesto la necesidad de pruebas diagnósticas rápidas con el fin de encontrar los casos positivos para ayudar a detener la propagación.

La técnica de referencia sugerida por la OMS para el diagnóstico del SARS-CoV-2 es la detección del ARN viral por la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Se recomienda realizarla en material obtenido de vía aérea superior, como nasofaringe, nasal (anterior o de cornetes medios) o saliva.[1,2]

La RT-PCR presenta limitaciones, ya que requiere un equipo y personal capacitado; a su vez, el resultado puede llevar un tiempo de espera prolongado (hasta 24 horas en nuestra institución). La demora en el diagnóstico lleva a un aumento innecesario de medidas de aislamiento preventivo con la consiguiente repercusión en el ausentismo laboral y escolar.

Una alternativa para acelerar el diagnóstico es el método rápido de detección de antígeno (TA), que presenta la capacidad de demostrar la presencia del virus en pocos minutos.[3] Este método resulta adecuado por su sensibilidad, rapidez y menor costo que los métodos moleculares para evaluar pacientes que consultan tempranamente.

El sistema BD Veritor® es un inmunoensayo digital cromatográfico, utilizado para la detección directa y cualitativa del antígeno SARS-CoV-2 en individuos sintomáticos. Este es detectable en muestras respiratorias de vía aérea superior durante la fase aguda de la infección.[4]

Se han publicado trabajos comparativos de TA frente a la RT-PCR, pero la mayoría son en adultos y pocos han puesto su atención en la población pediátrica.[5,6] Además, los resultados son heterogéneos, dada la multiplicidad de TA presentes en el mercado. En un trabajo previo, realizado en el laboratorio de nuestra institución, comparando ambos métodos en adultos sintomáticos se obtuvo el 89 % de sensibilidad y el 100 % de especificidad.[7]

Nuestra hipótesis es que el TA presenta sensibilidad y especificidad similar a la RT-PCR en la población pediátrica sintomática en la etapa aguda, y resulta un método diagnóstico adecuado para la detección del SARS-CoV-2.

Como objetivo primario, se planteó evaluar sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) en la población pediátrica del TA BD Veritor® en comparación con la RT-PCR.

Por otro lado, como objetivos secundarios, se describen la asociación entre el resultado y el día de aparición de los síntomas, edad, estado de vacunación y valor del umbral de ciclos de la RT-PCR (Ct). También se estudiaron otros virus respiratorios en los pacientes que resultaron negativos para COVID-19 en los meses de baja prevalencia.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, de prueba diagnóstica llevada a cabo en el Hospital Universitario del CEMIC entre julio de 2021 y febrero de 2022.

Se incluyeron pacientes pediátricos entre 0 y 16 años inclusive, dentro de los primeros 5 días de inicio de síntomas, con criterios de sospecha de infección por COVID-19 de acuerdo a la definición del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires,[8] que consultaron por guardia del Hospital Universitario del CEMIC, sede Saavedra, en el horario en que se desarrollaba el estudio. Se excluyó todo paciente y/o responsable que no dio su consentimiento para participar del estudio, pacientes asintomáticos o que presentaban síntomas de más de 5 días de evolución.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación en CEMIC. Se recibió el consentimiento de todos los adultos responsables de los pacientes menores de 7 años previo a la participación en el estudio, el asentimiento de los niños entre 7 y 13 años junto al consentimiento del adulto responsable, y el consentimiento de los niños entre 14 y 17 años con el asentimiento del adulto responsable.

Se obtuvieron 2 muestras por cada paciente a cargo de pediatras entrenados: una muestra nasal para TA obtenida con hisopo flexible, colocado en tubo seco y procesada dentro de la hora de la toma de muestra; otra muestra nasofaríngea para RT-PCR tomada con hisopo flexible colocada en medio de transporte para virus. Ambas se procesaron de acuerdo al proceso institucional vigente. El análisis y la interpretación de los resultados fueron realizados por personal de laboratorio especializado en virología. Las RT-PCR utilizadas fueron RealStar® Altona Diagnostics, que detecta los genes *E* y *S*, y el reactivo Discovery Detection Kit®, que

amplifica los genes *ORF1ab* y *N*.

El tamaño muestral fue calculado considerando una sensibilidad y especificidad esperada del 90 % para una prevalencia estimada de enfermedad del 15 %, usando la RT-PCR como prueba de referencia. Se estimó un mínimo de 300 muestras para lograr una precisión del ± 8,76 % y del ± 3,68 % para la sensibilidad y especificidad respectivamente.

A su vez, se realizó un estudio retrospectivo de muestras negativas para SARS-Cov-2 guardadas a -70 °C durante los meses de baja prevalencia (julio, agosto y septiembre de 2021). Se estudiaron los siguientes virus respiratorios por RT-PCR (RealStar® altona DIAGNOSTICS): virus sincicial respiratorio (VSR), de la influenza A, de la influenza B, adenovirus (hADV), de parainfluenza 1-4 (PIV), rinovirus (hRV) y metapneumovirus. La extracción de ácidos nucleicos se realizó por método automatizado (BIOER).

Las variables cuantitativas continuas se expresaron como media (desviación estándar [DE]) y mediana (rango intercuartílico), y las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Los valores de *p* se calcularon utilizando la prueba de chi-cuadrado o prueba de Wilcoxon según corresponde. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis de los datos se realizó utilizando el paquete de *software* estadístico Stata 13.

RESULTADOS

Se invitó a participar a 676 pacientes de los cuales 320 aceptaron. De ellos, 4 fueron excluidos del análisis (2 por errores en la fecha de inicio de síntomas, 2 por no cumplir con los criterios diagnósticos).

Se incluyeron en el análisis 316 muestras pareadas; 33 fueron positivas por ambos métodos; 6 fueron positivas solo por RT-PCR. Se observó una tasa de positividad de SARS-CoV-2 del 12,3 % durante el período del estudio.

La especificidad del TA fue del 100 % (IC95% 98,6-100) con una sensibilidad del 84,6 % (IC95% 70,3-92,7), VPP 100 % (IC95% 89,6-100) y VPN 98 % (IC95% 95,5-99).

Se realizaron 2 subanálisis: el primero, con las muestras obtenidas en el período diciembre de 2021 a febrero de 2022, en el que la tasa de positividad fue del 58,2 % (55 muestras, 32 positivos por RT-PCR, 5 falsos negativos). Se obtuvo una sensibilidad del 84,4 % (IC95% 68,2-93,1), una especificidad del 100 % (IC95% 85,7-100), VPP 100 % (IC95% 87,5-100) y VPN 82,1 % (IC95% 64,4-92,1). El segundo, con las muestras obtenidas entre julio y noviembre de 2021, con una tasa de positividad del 2,7 % (261 muestras, 7 positivas por PCR, 1 falso negativo). La sensibilidad fue del 85,7 % (IC95% 48,7-97,4); la especificidad, del 100 % (IC95% 98,5-100), VPP 100 % (IC95% 61-100), VPN 99,6 % (IC95% 97,8-99,9).

De las 277 muestras negativas, se estudiaron 205 para otros virus respiratorios y resultaron positivas 138 (67,3 %). Se detectó principalmente hRV en 84 (60,9 %), VSR en 53 (38,4 %) y PIV en 1 (0,7 %). En 6 casos se detectaron en simultáneo 2 virus en un mismo paciente: en 4, RSV-hRV; en 1, RSV-hADV, y en otro, hRV-hADV.

Los datos demográficos y clínicos de los pacientes se muestran en la *Tabla 1*.

El 7,3 % (n = 23) de los niños presentaba algún factor de riesgo para COVID-19 grave: 9 asma/bronquitis obstructiva recurrente, 4 cardiopatía congénita, 3 enfermedad oncológica activa, 2 encefalopatía, y 1 de cada uno de los siguientes: obesidad, fibrosis quística, síndrome de Down, hepatopatía crónica.

La *Tabla 2* muestra los valores medios de Ct para ambas pruebas de RT-PCR. Los Ct de las muestras con resultados discordantes fueron significativamente más altos que en las muestras no discordantes cuando se utilizó la marca Discovery. De los 39 positivos, 4 presentaron Ct de 30 o mayor, de los cuales 3 pertenecen al grupo con resultados falsos negativos para el TA. El cuarto paciente presentaba inmunocompromiso por enfermedad oncológica.

El 10 % de los pacientes se testeó el mismo día de inicio de síntomas (día 0); el 30 %, el día 1; el 32 %, el día 2; el 21 %, el día 3; el 5 %, el día 4, y el 2 %, día 5. En los pacientes con resultado positivo, el 31 % se testeó el mismo día de inicio de síntomas (día 0); el 26 %, el día 1; el 28 %, el día 2, y el 10 %, el día 3. No hubo pacientes positivos hisopados en días 4 ni 5 desde el inicio de síntomas. De los 6 falsos negativos, la mitad de ellos se había testeado el mismo día de inicio de síntomas.

El 90 % (n = 284) de los pacientes no había recibido vacuna contra COVID-19 al momento de la pesquisa; el 5 % (n = 16) había recibido 2 dosis de vacuna de ARN mensajero (Pfizer o Moderna); el 2,5 % (n = 8), 2 dosis de vacuna inactivada (Sinopharm); 1 paciente había recibido 1 dosis

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de los pacientes

	Total	RT-PCR negativa	RT-PCR positiva	*P*
Pacientes (%)	316 (100)	277 (87,7)	39 (12,3)	-
Datos demográficos				
Edad (rango intercuartílico)	8 (3-12)	8 (3-12)	11 (2-14)	0,17
Rango de edad	0-16	0-16	0-16	-
Sexo masculino (%)	185 (58,5)	167 (60)	18 (46)	0,0934
Datos clínicos				
Días desde inicio de síntomas (desviación estándar)	1,9 (1,13)	2 (1,11)	1,2 (1)	**0,0002**
Rango en días desde inicio de síntomas	0-5	0-5	0-3	-
Tos (%)	215 (68)	195 (70,4)	20 (51,3)	**0,02**
Congestión nasal (%)	205 (64,9)	193 (69,7)	12 (30,8)	**0**
Fiebre (%)	177 (56)	148 (53,4)	29 (74,4)	**0,01**
Odinofagia (%)	115 (36,4)	101 (36,5)	14 (35,9)	0,9453
Cefalea (%)	71 (22,5)	60 (21,7)	11 (28,2)	0,3592
Vómitos (%)	34 (10,8)	31 (11,2)	3 (7,7)	0,5091
Diarrea (%)	28 (8,9)	23 (8,3)	5 (12,8)	0,3527
Mialgias (%)	24 (7,6)	21 (7,6)	3 (7,7)	0,9804
Dificultad respiratoria (%)	21 (6,6)	19 (6,9)	2 (5,1)	0,6845
Anosmia/disgeusia (%)	6 (1,9)	6 (2,2)	0 (0)	0,3534
Media en cantidad de síntomas (rango intercuartílico)	3 (2-3)	3 (2-3)	3 (2-3)	0,16
Rango en cantidad de síntomas	1-6	1-6	1-6	-

de Sinopharm; 1 paciente, 1 dosis de Pfizer, y en 6 pacientes (2 %) no se pudieron obtener sus antecedentes de vacunación.

La *Tabla 3* muestra las características de los pacientes con resultados falsos negativos por TA.

DISCUSIÓN

En este trabajo se evaluó la precisión diagnostica del TA BD Veritor® comparativamente con la RT-PCR para el diagnóstico de infección por COVID-19 en pediatría, y se obtuvo una sensibilidad del 84,6 % y una especificidad del 100 %, lo que coincide con otros estudios publicados.[3] Los datos obtenidos respetan los lineamientos de la OMS en los que se recomienda como requisitos mínimos para el TA una sensibilidad > al 80 % y una especificidad > al 97 %, considerando los resultados más confiables en un contexto de prevalencia > al 5 %.[9]

Al inicio del enrolamiento, las variantes de SARS-CoV-2 en circulación en Argentina en pacientes sin antecedente de viaje eran predominantemente gamma, lambda y alfa. Hacia fines de julio de 2021, aparece la variante delta, con un importante aumento a principios de septiembre. A mediados de octubre de 2021, más del 80 % de los casos eran por la variante delta. Ómicron aparece la primera semana de diciembre de 2021 y, en enero de 2022, los casos de ómicron ascienden a más del 85 %; desplazó a delta y mantuvo el predominio con casi el 100 % de los casos hasta finales de febrero de 2022.[10]

Se analizaron las características de los 6 pacientes con resultados falsos negativos por TA.

Respecto a la asociación entre el resultado

Tabla 2. Análisis de los umbrales de ciclos de amplificación (Ct)

	Discovery			Altona	
	Concordantes (n = 28)	Discordantes (n = 5)		Concordantes (n = 5)	Discordantes (n = 1)
GEN *ORF1AB* Media (DE)	21,4 (4,79)	31,36 (4,30)	**Gen *E* Media (DE)**	23,34 (2, 46)	22
GEN *N* Media (DE)	19,5 (4,9)	30,7 (4,82)	**Gen *S* Media (DE)**	21,98 (2,97)	21

DE: desviación estándar

Tabla 3. Características de los pacientes con resultados falsos negativos por test de antígeno (TA)

Edad	Sexo	DIS	Ct	Vacunación	Comorbilidades	Síntomas
12 años	F	3	27,8/26,1	NO	NO	Tos, odinofagia, congestión nasal
16 años	F	2	22/21	2 dosis de Pfizer	NO	Odinofagia, vómitos, diarrea, congestión nasal
2 años	M	0	35/32,5	NO	Cardiopatía congénita compleja corregida. Tratamiento anticoagulante	Tos, congestión nasal
9 años	M	0	25,8/25	NO	Atresia de vías biliares en lista de trasplante	Fiebre, cefalea, congestión nasal
12 días de vida	F	0	35,2/35,2	NO	Cardiopatía congénita no corregida	Dificultad respiratoria, taquipnea/disnea, tiraje
10 años	F	1	33/34,7	2 dosis de Sinopharm	NO	Fiebre

M: masculino; F: femenino; DIS: días desde el inicio de los síntomas.

y el día de aparición de los síntomas, sabemos por estudios publicados que la curva de carga viral debería ser superior al umbral de detección por TA desde el día del inicio de síntomas hasta el día +7 aproximadamente, con un pico en el día 1-2 desde el inicio de síntomas.[11] Nuestra hipótesis era que encontraríamos falsos negativos en los pacientes que se hisopaban con más días transcurridos desde el inicio de síntomas, pero esto no se pudo objetivar, ya que ninguno de los pacientes positivos se hisopó más allá del tercer día. Podría existir algún sesgo de observación y/o memoria, ya que el día de inicio de síntomas era referido por los adultos acompañantes y, a veces, les resultaba difícil precisar el momento de inicio de algunos síntomas sutiles.

En cuanto a la edad de los pacientes, un estudio realizado por Euser *et al.,* halló que los menores de 12 años presentaban cargas virales más bajas y esto podría influir en la capacidad de detección por el TA.[12] En nuestro estudio, 4 de los 6 pacientes con resultados falsos negativos tenían menos de 12 años; sin embargo, con la escasa muestra, no se puede establecer un patrón respecto a que la edad influyera sobre el falso negativo.

Si bien el estudio se inició y se llevó a cabo mayormente en el período previo a la introducción de las vacunas contra COVID-19 en la población pediátrica Argentina, el 90 % de los pacientes enrolados no se encontraban vacunados y solo el 7,5 % presentaba esquema completo de vacunación. Sería interesante realizar estudios para comparar la precisión diagnóstica en vacunados y no vacunados.

De los 6 pacientes con resultados falsos negativos por TA, 3 presentaban Ct mayor a 30 y 5, Ct mayor a 24. El Ct es el primer aumento significativo en la cantidad de producto de RT-PCR y es un determinante de la carga viral presente al inicio de la reacción de amplificación; es inversa su relación: valores de Ct altos (>30) representarían bajas cargas virales y baja o nula infectividad, según trabajos en los que compararon cultivo viral con RT-PCR. En uno de estos estudios, a partir de un Ct > a 24 la infectividad disminuía significativamente o era nula.[13] Por lo que, si los falsos negativos del TA se presentan en pacientes con baja o nula infectividad, el riesgo de no haber diagnosticado a ese paciente es muy bajo para la sociedad, y resaltaría la utilidad del TA como pesquisa rápida y sencilla. Sería importante realizar estudios con mayor número de pacientes.

Otra característica de los falsos negativos fue que 5 de ellos ocurrieron durante enero de 2022 cuando más del 85 % de los aislamientos eran de la cepa ómicron. Se ha descrito en estudios que los TA tienen menor sensibilidad para diagnosticar esta variante, especialmente cuando el Ct es mayor o igual a 25.[14]

El estudio presenta algunas limitaciones. La principal fue la de obtener 2 muestras diferentes, lo cual consideramos que afectó la decisión de participar de algunos pacientes y sus cuidadores. Cuando se planteó el estudio, la prevalencia de positividad en nuestra institución rondaba el 30 %, pero, cuando comenzó el enrolamiento, coincidió con el período de menor prevalencia de infección en la Ciudad de Buenos Aires, por

lo que, a pesar de haber enrolado 316 pacientes, la cantidad de muestras positivas fue baja. No obstante, la sensibilidad fue muy similar en los subanálisis de los períodos de alta y baja prevalencia. A su vez, como otras limitantes, se utilizaron dos reactivos distintos para RT-PCR y no se realizó cultivo viral para evaluar infectividad de las muestras discordantes.

Sin embargo, consideramos una fortaleza que, a pesar de la baja prevalencia durante el período de estudio, no se detectaron falsos positivos. El escenario en el que se probó fue un escenario clínico de vida real, con criterios de inclusión más homogéneos que los observados en algunos estudios de validación, y únicamente en niños, en los que pocas veces se realizan este tipo de estudios.

El haber realizado la búsqueda de otros virus respiratorios durante los meses de menor prevalencia de COVID-19 corrobora que los pacientes se encontraban sintomáticos y aporta al conocimiento epidemiológico de la circulación de virus respiratorios en niños desde la aparición del COVID-19.

CONCLUSIÓN

El TA BD Veritor® demostró ser de utilidad en el diagnóstico sencillo, rápido y específico de pacientes pediátricos con COVID-19 en los primeros 5 días desde el inicio de síntomas. La sensibilidad y especificidad observadas se encuentran dentro de los parámetros aceptados por la OMS. Sin embargo, los pacientes con TA negativo y alta sospecha clínica deberían confirmar su resultado con una RT-PCR, especialmente si la variante predominante es ómicron. ■

REFERENCIAS

1. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Hayden MK, et al. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing. Last updated December 23, 2020. [Acceso: 10 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/diagnostics/idsa-covid-19-gl-dx-v2.0.0.pdf
2. Argentina. Ministerio de Salud. Consenso sobre el uso de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2. Versión 2, mayo 2021. [Acceso: 10 de mayo de 2021]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/consenso-sobre-el-uso-de-pruebas-diagnosticas-para-sars-cov-2
3. Young S, Taylor SN, Cammarata CL, Varnado KG, et al. Clinical Evaluation of BD Veritor SARS-CoV-2 Point-of-Care Test Performance Compared to PCR-Based Testing and versus the Sofia 2 SARS Antigen Point-of-Care Test. *J Clin Microbiol.* 2020; 59(1):e02338-20.
4. BD Veritor™ System for Rapid Detection of SARS-CoV-2 [package insert, EUA]. Becton, Dickinson and Company, Sparks-Glencoe, MD. 2020. [Acceso: 1 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.bd.com/en-uk/offerings/capabilities/microbiology-solutions/clinical-microbiology/point-of-care-testing/bd-veritor-system-for-rapid-detection-of-sars-cov-2
5. González-Donapetry P, García-Clemente P, Bloise I, García-Sánchez C, et al. Think of the Children: Evaluation of SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test in Pediatric Population. *Pediatr Infect Dis J*. 2021; 40(5):385-8.
6. Villaverde S, Domínguez-Rodríguez S, Sabrido G, Pérez-Jorge C, et al. Diagnostic Accuracy of the Panbio Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antigen Rapid Test Compared with Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction Testing of Nasopharyngeal Samples in the Pediatric Population. *J Pediatr.* 2021; 232:287-9.e4.
7. Lucero A, Echegoyen N, Ypas M, Seoane A, et al. Ensayo rápido de detección de antígeno SARS-CoV-2 en pacientes sintomáticos y asintomáticos. XXI Congreso 2021 SADI, del 25 al 27 de octubre de 2021. Hotel Hilton, Buenos Aires, Argentina.
8. Argentina. Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Protocolo manejo frente a casos sospechosos y confirmados COVID19 en pediatría. 2021. [Acceso: 25 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/protocolo_de_manejo_de_casos_en_pediatria.pdf
9. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays Interim guidance. September 11, 2020. [Acceso: 27 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/334253
10. COVID-19 situación de nuevas variantes SARS-CoV-2 en Argentina. *Boletín Epidemiológico*. 2022; SE 35. [Acceso: 27 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2022/09/vigilancia-genomica-se35.pdf
11. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet.* 2022; 399(10326):757-68.
12. Euser S, Aronson S, Manders I, van Lelyveld S, et al. SARS-CoV-2 viral-load distribution reveals that viral loads increase with age: a retrospective cross-sectional cohort study. *Int J Epidemiol*. 2022; 50(6):1795-803.
13. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, et al. Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(10):2663-6.
14. Osterman A, Badell I, Basara E, Stern M, et al. Impaired detection of omicron by SARS-CoV-2 rapid antigen tests. *Med Microbiolo Immunol*. 2022; 211(2-3):105-17.

Original article

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202908

Comparative study between an antigen test and the reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) test for the diagnosis of COVID-19 in pediatrics

Camila Parellada[a], Florencia Escarrá[a], Alfredo Martínez[a], Cristina Videla[a], Lucas Amaya[a], Natalia Echegoyen[a], Alicia Lucero[a], Santiago Vidaurreta[a]

ABSTRACT

Introduction. The COVID-19 pandemic has brought to light the need for rapid diagnostic tests. The gold standard test is reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). RT-PCR requires equipment and trained personnel, and results may take a long waiting time. The BD Veritor® System is a rapid chromatographic method used for the detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antigen in symptomatic individuals. The primary objective of this study is to assess the sensitivity and specificity of the antigen test (AT) compared to the RT-PCR in the pediatric population.

Population and methods. Prospective study with a diagnostic test. All children younger than 17 years in the first 5 days of symptom onset, who consulted between July 2021 and February 2022, were included. A minimum of 300 specimens was estimated to achieve an accuracy of ±8.76% and ±3.68% for sensitivity and specificity, respectively. Specimens were analyzed in parallel using both methodologies.

Results. Of 316 paired samples, 33 were positive by both methods; 6 were positive only by RT-PCR. The specificity of the AT was 100%; sensitivity was 84.6%, with a positive and negative predictive value of 100% and 98%, respectively.

Conclusions. The AT proved to be useful in the diagnosis of pediatric patients with COVID-19 in the first 5 days of symptom onset, although those with a negative AT and high clinical suspicion should confirm their result with a RT-PCR.

Clinical trial registration: PRIISA.BA – Record number: 4912 – Date of registration: 07/07/2021.

Keywords: *COVID-19; SARS-CoV-2; RT-PCR; antigen test.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02908.eng

To cite: Parellada C, Escarrá F, Martínez A, Videla C, et al. Comparative study between an antigen test and the reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) test for the diagnosis of COVID-19 in pediatrics. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202908.

[a] *Teaching hospital of Clinical Research and Medical Education Center (Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas, CEMIC) "Norberto Quirno", City of Buenos Aires, Argentina.*

Correspondence to *Camila Parellada: camilaparellada@gmail.com*

Funding*: Becton Dickinson made a donation.*

Conflict of interest*: None.*

Received*: 11-5-2022*
Accepted*: 12-22-2022*

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

INTRODUCTION

In December 2019, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) emerged in China and, as early as March 2020, the World Health Organization (WHO) declared an international health emergency. The pandemic has brought to light the need for rapid diagnostic tests to detect positive cases and stop the spread of disease.

The gold standard technique suggested by the WHO for the diagnosis of SARS-CoV-2 is the detection of viral RNA by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). According to the recommendations, the RT-PCR should be performed on specimens obtained from the upper airway, such as the nasopharynx, nose (anterior or middle turbinates) or saliva.[1,2]

The RT-PCR has limitations because it requires equipment and trained personnel; in turn, the result may take a long waiting time (up to 24 hours in our hospital). Such delay in diagnosis leads to an unnecessary increase in preventive isolation measures and the consequent impact on work and school absenteeism.

An alternative to speed up diagnosis is the rapid antigen test (AT), which can demonstrate the presence of the virus in a few minutes.[3] The AT is suitable because of its sensitivity, speed, and lower cost compared to molecular methods for assessing patients who make an early consultation.

The BD Veritor® System is a digital chromatographic immunoassay used for the direct and qualitative detection of SARS-CoV-2 antigen in symptomatic individuals. It detects SARS-CoV-2 in upper airway specimens during the acute phase of infection.[4]

Comparative studies between the AT and the RT-PCR have been published, but most were conducted in adults and few have focused on the pediatric population.[5,6] Moreover, the results are heterogeneous due to the multiplicity of AT available in the market. A previous study carried out in the laboratory of our hospital compared both methods in symptomatic adults and found an 89% sensitivity and a 100% specificity.[7]

Our hypothesis was that the AT has similar sensitivity and specificity to the RT-PCR in the symptomatic pediatric population in the acute phase and is a suitable diagnostic method for the detection of SARS-CoV-2.

The primary objective of this study was to assess the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of the BD Veritor® AT in comparison with the RT-PCR in the pediatric population.

In addition, the secondary objective was to describe the association between the result and the day of symptom onset, age, vaccination status, and RT-PCR cycle threshold (Ct). Other respiratory viruses were also studied in patients who tested negative for COVID-19 in low-prevalence months.

POPULATION AND METHODS

This was a prospective study with a diagnostic test carried out at the teaching hospital of CEMIC between July 2021 and February 2022.

The study included pediatric patients aged 0 to 16 years in the first 5 days of symptom onset who met the criteria for suspected COVID-19, according to the definition by the Ministry of Health of the City of Buenos Aires[8] who visited the Emergency Department of CEMIC's teaching hospital, in the Saavedra location, during the study period. Any patient and/or caregiver who refused to give consent to participate in the study, asymptomatic patients, or patients with symptoms for more than 5 days were excluded.

The study was approved by the Ethics and Research Committee of CEMIC. All adult caregivers of patients younger than 7 years gave their consent prior to study participation; children aged 7-13 years gave their assent together with their adult caregivers' consent; and children aged 14-17 years gave their consent together with their adult caregivers' assent.

Trained pediatricians collected 2 specimens from each patient: a nasal specimen for AT obtained with a flexible swab placed in a dry tube and processed within 1 hour of sample collection and a nasopharyngeal specimen for RT-PCR obtained with a flexible swab placed in virus transport medium. Both specimens were processed according to the process currently in place in our hospital. The analysis and interpretation of the results were performed by laboratory personnel specialized in virology. The RT-PCR used were RealStar® altona Diagnostics, which detects the *E* and *S* genes, and the Discovery Detection Kit® reagent, which amplifies the *ORF1ab* and *N* genes.

The sample size was estimated considering an expected sensitivity and specificity of 90% for an estimated disease prevalence of 15%, using the RT-PCR as control test. A minimum of 300 specimens was estimated to achieve an accuracy of ±8.76% and ±3.68% for sensitivity

and specificity, respectively.

In turn, we conducted a retrospective study of SARS-Cov-2 negative samples stored at -70 °C during low-prevalence months (July, August, and September 2021). The following respiratory viruses were tested by RT-PCR (RealStar® altona Diagnostics): respiratory syncytial virus (RSV), influenza A, influenza B, adenovirus (hADV), parainfluenza 1–4 (PIV), rhinovirus (hRV), and metapneumovirus. The nucleic acid extraction was performed using an automated method (BIOER).

Continuous variables were described as mean (standard deviation [SD]) and median (interquartile range); and categorical variables, as percentage. *P* values were estimated using the χ^2 test or Wilcoxon test, as applicable. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. Data were analyzed using the Stata 13 statistical software package.

RESULTS

A total of 676 patients were invited to participate and 320 of them accepted. Of these, 4 were excluded from the analysis (2 due to errors in the date of symptom onset and 2 for not meeting the diagnostic criteria).

A total of 316 paired samples were included in the analysis; 33 were positive by both methods; 6 were positive only by RT-PCR. The SARS-CoV-2 positivity rate during the study period was 12.3%.

The AT has a specificity of 100% (95% confidence interval [CI]: 98.6–100) and a sensitivity of 84.6% (95% CI: 70.3–92.7), a PPV of 100% (95% CI: 89.6–100), and a NPV of 98% (95% CI: 95.5–99).

Two sub-analysis were performed: the first analysis included the samples obtained in the period between December 2021 and February 2022, during which the positivity rate was 58.2% (55 specimens, 32 positive by RT-PCR, 5 false negative results). In this analysis, the following values were observed: sensitivity of 84.4% (95% CI: 68.2–93.1), a specificity of 100% (95% CI: 85.7–100), a PPV of 100% (95% CI: 87.5–100), and a NPV of 82.1% (95% CI: 64.4–92.1). The second analysis included the specimens obtained between July and November 2021, with a positivity rate of 2.7% (261 specimens, 7 positive by RT-PCR, 1 false negative result). In this analysis, the following values were observed: sensitivity of 85.7% (95% CI: 48.7–97.4), a specificity of 100% (95% CI: 98.5–100), a PPV of 100% (95% CI: 61–100), and a NPV of 99.6% (95% CI: 97.8–99.9).

Of the 277 negative specimens, 205 were tested for other respiratory viruses and 138 (67.3%) were positive. Findings corresponded mainly to hRV in 84 (60.9%), RSV in 53 (38.4%), and PIV in 1 (0.7%). In 6 cases, 2 viruses were detected together: RSV-hRV in 4 patients, RSV-hADV in 1 patient, and hRV-hADV in 1 patient.

The demographic and clinical characteristics of patients are shown in *Table 1*.

At least 1 risk factor for severe COVID-19 was observed in 7.3% (n = 23) of children: 9 had asthma/recurrent obstructive bronchitis, 4 had congenital heart disease, 3 had active cancer, 2 had encephalopathy, and the following were observed in 1 each: obesity, cystic fibrosis, Down syndrome, chronic liver disease.

Table 2 shows the mean Ct values for both RT-PCR tests. The Ct values of samples showing inconsistent results were significantly higher than of those with consistent results when the Discovery Detection Kit was used. Of the 39 positive results, 4 had a Ct of 30 or higher, of which 3 corresponded to the group with false-negative results as per the AT. The fourth patient was immunocompromised due to cancer.

The test was performed on the same day of symptom onset (day 0) in 10% of patients; on day 1 in 30%; on day 2 in 32%; on day 3 in 21%; on day 4 in 5%; and on day 5 in 2%. Among patients with a positive result, the test was performed on the same day of symptom onset (day 0) in 31% of patients; on day 1 in 26%; on day 2 in 28%; and on day 3 in 10%. No patient had a positive swab on days 4 and 5 after symptom onset. Of the 6 false negative results, 3 had been tested on the same day of symptom onset.

In addition, 90% (n = 284) of patients had not received any COVID-19 vaccine at the time of the test; 5% (n = 16) had received 2 doses of a mRNA vaccine (Pfizer or Moderna); 2.5% (n = 8), 2 doses of an inactivated vaccine (Sinopharm); 1 patient, 1 dose of the Sinopharm vaccine; and 1 patient, 1 dose of the Pfizer vaccine; no data were available on the vaccine history of 6 patients (2%).

Table 3 shows the characteristics of patients with false negative results as per the AT.

DISCUSSION

This study assessed the diagnostic accuracy of the BD Veritor® AT compared to the RT-PCR for the diagnosis of COVID-19 in pediatrics; the

Table 1. Demographic and clinical data of patients

	Total	Negative RT-PCR	Positive RT-PCR	*P*
Patients (%)	316 (100)	277 (87.7)	39 (12.3)	-
Demographic data				
Age (interquartile range)	8 (3–12)	8 (3–12)	11 (2–14)	0.17
Age range	0–16	0–16	0–16	-
Male sex (%)	185 (58.5)	167 (60)	18 (46)	0.0934
Clinical data				
Days since symptom onset (standard deviation)	1.9 (1.13)	2 (1.11)	1.2 (1)	**0.0002**
Range of days since symptom onset	0–5	0–5	0–3	-
Cough (%)	215 (68)	195 (70.4)	20 (51.3)	**0.02**
Nasal congestion (%)	205 (64.9)	193 (69.7)	12 (30.8)	**0**
Fever (%)	177 (56)	148 (53.4)	29 (74.4)	**0.01**
Odynophagia (%)	115 (36.4)	101 (36.5)	14 (35.9)	0.9453
Headache (%)	71 (22.5)	60 (21.7)	11 (28.2)	0.3592
Vomiting (%)	34 (10.8)	31 (11.2)	3 (7.7)	0.5091
Diarrhea (%)	28 (8.9)	23 (8.3)	5 (12.8)	0.3527
Myalgia (%)	24 (7.6)	21 (7.6)	3 (7.7)	0.9804
Respiratory distress (%)	21 (6.6)	19 (6.9)	2 (5.1)	0.6845
Anosmia/dysgeusia (%)	6 (1.9)	6 (2.2)	0 (0)	0.3534
Mean number of symptoms (interquartile range)	3 (2–3)	3 (2–3)	3 (2–3)	0.16
Range of number of symptoms	1–6	1–6	1–6	-

findings showed a sensitivity of 84.6% and a specificity of 100%, which is consistent with other published studies.[3] The data obtained in this study comply with the WHO guidelines recommending a sensitivity > 80% and a specificity > 97% as minimum requirements for AT, considering the most reliable results in a context of a prevalence > 5%.[9]

At the time of study enrollment, SARS-CoV-2 variants circulating in Argentina among patients with no history of travel were predominantly Gamma, Lambda, and Alpha. The Delta variant emerged by the end of July 2021, with a significant increase in early September. By mid-October 2021, more than 80% of cases corresponded to the Delta variant. Omicron emerged in the first week of December 2021 and, in January 2022, Omicron cases rose to more than 85%; it displaced Delta and remained prevalent, accounting for almost 100% of cases until the end of February 2022.[10]

The characteristics of the 6 patients with false negative results as per the AT were analyzed.

Regarding the association between the result and the day of symptom onset, based on published studies, it is known that the viral load curve should be above the detection threshold for AT from the day of symptom onset to approximately day +7, with a peak on days 1–2 from symptom onset.[11] Our hypothesis was that false negative results would be observed in patients who were swabbed after more days since symptom onset, but it was not possible to establish this because none of the positive patients was swabbed beyond day 3. An observational and/or recall bias may be present in this study because

Table 2. Analysis of amplification cycle thresholds (Ct)

	Discovery			Altona	
	Consistent (n = 28)	Inconsistent (n = 5)		Consistent (n = 5)	Inconsistent (n = 1)
***ORF1AB* gene. Mean (SD)**	21.4 (4.79)	31.36 (4.30)	***E* gene. Mean (SD)**	23.34 (2.46)	22
***N* gene. Mean (SD)**	19.5 (4.9)	30.7 (4.82)	***S* gene. Mean (SD)**	21.98 (2.97)	21

SD: standard deviation.

Table 3. Characteristics of patients with false negative results in the antigen test (AT)

Age	Sex	DSO	Ct	Vaccination	Comorbidities	Symptoms
12 years	F	3	27.8/26.1	NO	NO	Cough, odynophagia, nasal congestion
16 years	F	2	22/21	2 doses of Pfizer	NO	Odynophagia, vomiting, diarrhea, nasal congestion
2 years	M	0	35/32.5	NO	Repaired complex congenital heart disease. Anticoagulant therapy	Cough, nasal congestion
9 years	M	0	25.8/25	NO	Biliary atresia on transplant waiting list	Fever, headache, nasal congestion
12 days	F	0	35.2/35.2	NO	Congenital heart disease not repaired	Respiratory distress, tachypnea/dyspnea, chest wall retraction
10 years	F	1	33/34.7	2 doses of Sinopharm	NO	Fever

M: male; F: female; DSO: days since symptom onset; Ct: RT-PCR cycle threshold.

the day of symptom onset was referred by the accompanying adults and sometimes it was difficult for them to accurately establish the time of onset of some subtle symptoms.

Regarding the age of patients, a study conducted by Euser et al. found that children younger than 12 years had lower viral loads and this may affect the AT's detection capability.[12] In our study, 4 of the 6 patients with false negative results were under 12 years of age; however, given our small sample size, it is not possible to establish a pattern as to whether age influenced the false negative result.

Although the study was started and carried out mostly in the period prior to the introduction of COVID-19 vaccines in the Argentine pediatric population, 90% of the enrolled patients had not received any vaccine and only 7.5% had a complete vaccination schedule. It would be interesting to conduct studies to compare the diagnostic accuracy among vaccinated and unvaccinated patients.

Of the 6 patients with false negative results as per the AT, 3 had a Ct value over 30 and 5 had a Ct value over 24. The Ct is the first significant increase in the amount of RT-PCR product and is a determinant of the viral load present at the start of the amplification reaction; it displays a reverse relationship: high Ct values (> 30) account for low viral loads and low or no infectivity, according to studies comparing a viral culture to the RT-PCR. In one of these studies, with Ct values > 24, infectivity decreased significantly or was null.[13] Therefore, if the AT shows a false negative result in a patient with low or no infectivity, the risk for misdiagnosing that patient is very low for society and would highlight the usefulness of the AT as a rapid and simple screening test. It would be important to conduct studies with a larger number of patients.

Another characteristic of false negative results was that 5 of them were observed during January 2022, when more than 85% of isolated variants corresponded to Omicron. Studies have described that the AT has a lower sensitivity to diagnose this variant, especially when the Ct value is greater than or equal to 25.[14]

This study has certain limitations. The main limitation was the collection of 2 different specimens, which we believe affected the decision of some patients and their caregivers to participate. When the study was planned, the prevalence of positivity in our hospital was approximately 30%, but when enrollment began, it coincided with the period of lower prevalence of infection in the City of Buenos Aires, so that, despite having enrolled 316 patients, the number of positive samples was low. However, the sensitivity was very similar in the sub-analyses of both high and low prevalence periods. In addition, other limitations were the use of 2 different reagents for the RT-PCR and that no viral culture was performed to assess the infectivity of inconsistent samples.

However, as a strength of the study, we believe that, despite the low prevalence during

the study period, no false positive results were detected. The setting in which the study was conducted was a real-life clinical setting, with more homogeneous inclusion criteria than those observed in some validation studies, and only in children, in whom such studies are rarely conducted.

Having searched for other respiratory viruses during the months of lower prevalence of COVID-19 confirms that patients were symptomatic and contributes to the epidemiological knowledge of the circulation of respiratory viruses in children since the emergence of COVID-19.

CONCLUSION

The BD Veritor® AT proved to be useful for the simple, rapid, and specific diagnosis of pediatric patients with COVID-19 in the first 5 days of symptom onset. Its sensitivity and specificity were within the parameters accepted by the WHO. However, patients with a negative AT and high clinical suspicion should confirm their result with a RT-PCR, especially if the predominant variant is Omicron. ■

REFERENCES

1. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Hayden MK, et al. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing. Last updated December 23rd, 2020. [Accessed on: May 10th, 2021]. Available at: https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/diagnostics/idsa-covid-19-gl-dx-v2.0.0.pdf
2. Argentina. Ministerio de Salud. Consenso sobre el uso de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2. Versión 2, mayo 2021. [Accessed on: May 10th, 2021]. Available at: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/consenso-sobre-el-uso-de-pruebas-diagnosticas-para-sars-cov-2
3. Young S, Taylor SN, Cammarata CL, Varnado KG, et al. Clinical Evaluation of BD Veritor SARS-CoV-2 Point-of-Care Test Performance Compared to PCR-Based Testing and versus the Sofia 2 SARS Antigen Point-of-Care Test. *J Clin Microbiol.* 2020; 59(1):e02338-20.
4. BD Veritor™ System for Rapid Detection of SARS-CoV-2 [package insert, EUA]. Becton, Dickinson and Company, Sparks-Glencoe, MD. 2020. [Accessed on: January 1st, 2023]. Available at: https://www.bd.com/en-uk/offerings/capabilities/microbiology-solutions/clinical-microbiology/ point-of-care-testing/bd-veritor-system-for-rapid-detection-of-sars-cov-2
5. González-Donapetry P, García-Clemente P, Bloise I, García-Sánchez C, et al. Think of the Children: Evaluation of SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test in Pediatric Population. *Pediatr Infect Dis J*. 2021; 40(5):385-8.
6. Villaverde S, Domínguez-Rodríguez S, Sabrido G, Pérez-Jorge C, et al. Diagnostic Accuracy of the Panbio Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antigen Rapid Test Compared with Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction Testing of Nasopharyngeal Samples in the Pediatric Population. *J Pediatr.* 2021; 232:287-9.e4.
7. Lucero A, Echegoyen N, Ypas M, Seoane A, et al. Ensayo rápido de detección de antígeno SARS-CoV-2 en pacientes sintomáticos y asintomáticos. XXI Congreso 2021 SADI, del 25 al 27 de octubre de 2021. Hotel Hilton, Buenos Aires, Argentina.
8. Argentina. Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Protocolo manejo frente a casos sospechosos y confirmados COVID19 en pediatría. 2021. [Accessed on: May 25th, 2021]. Available at: https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/protocolo_de_manejo_de_casos_en_pediatria.pdf
9. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays Interim guidance. September 11, 2020. [Accessed on: September 27th, 2022]. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/334253
10. COVID-19 situación de nuevas variantes SARS-CoV-2 en Argentina. *Boletín Epidemiológico*. 2022; SE 35. [Accessed on: September 27th, 2022]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2022/09/vigilancia-genomica-se35.pdf
11. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet.* 2022; 399(10326):757-68.
12. Euser S, Aronson S, Manders I, van Lelyveld S, et al. SARS-CoV-2 viral-load distribution reveals that viral loads increase with age: a retrospective cross-sectional cohort study. *Int J Epidemiol*. 2022; 50(6):1795-803.
13. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, et al. Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(10):2663-6.
14. Osterman A, Badell I, Basara E, Stern M, et al. Impaired detection of omicron by SARS-CoV-2 rapid antigen tests. *Med Microbiolo Immunol*. 2022; 211(2-3):105-17.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202809

Potenciales evocados auditivos de tronco en neonatos nacidos a gran altitud

Charles Huamaní[a,b], Víctor Oré-Montalvo[a,b], Juan Acuña-Mamani[a,b], William Bayona-Pancorbo[b], Carlos Perez-Alviz[a,b], Gladys Mateos-Loaiza[b], Golda Córdova-Heredia[a], Karen Urquizo-Chihuantito[b]

RESUMEN

Introducción. Una forma no invasiva y segura de evaluar los parámetros neurofisiológicos en recién nacidos es la evaluación de los potenciales evocados auditivos del tronco encefálico (PEAT).

Objetivo. Evaluar las latencias e intervalos de ondas de los PEAT en neonatos sanos nacidos a gran altitud (Cusco, 3399 msnm).

Población y métodos. Estudio transversal y prospectivo. Se incluyeron neonatos menores a 14 días de vida, dados de alta a menos de 7 días de nacidos, evaluados para determinar los valores de los PEAT a intensidades sonoras de 70 dB, 80 dB y 90 dB. Se incluyeron las variables edad gestacional, peso al nacer, tipo de parto. Se calcularon las diferencias de las medianas de las latencias e intervalos de las ondas según edad gestacional y peso al nacer.

Resultados. Se evaluaron 96 neonatos (17 pretérminos). Las medianas de las latencias de las ondas I a V a 90 dB fueron las siguientes: onda I 1,56 ms; onda II 2,74 ms; onda III 4,37 ms; onda IV 5,62 ms, onda V 6,63 ms. La latencia de la onda I para 80 dB fue de 1,71 ms y para 70 dB de 1,88 ms. Los intervalos para las ondas (I-III), (III-V) y (I-V) fueron de 2,8 ms, 2,2 ms y 5,0 ms respectivamente, sin diferencias entre intensidades (p >0,05). La prematuridad y el bajo peso estuvieron asociados a latencias de la onda I más prolongadas (p <0,05).

Conclusiones. Se presentan valores ajustados de latencias e intervalos de los PEAT en neonatos nacidos a gran altitud. Se identificó que, a distintas intensidades sonoras, se ven diferencias en las latencias de las ondas, pero no en los intervalos entre ondas.

Palabras clave: *recién nacido prematuro; recién nacido de bajo peso; potenciales evocados auditivos; altitud.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02809
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02809.eng

Cómo citar: Huamani C, Oré-Montalvo V, Acuña-Mamani J, Bayona-Pancorbo W, et al. Potenciales evocados auditivos de tronco en neonatos nacidos a gran altitud. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202809.

[a] *Universidad Andina del Cusco, Cusco, Perú;* [b] *Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, Cusco, Perú.*

Correspondencia para *Charles Huamaní: huamani.ca@gmail.com*

Financiamiento*: el estudio fue financiado por la Universidad Andina del Cusco (640-CU-2018-UAC).*

Conflicto de intereses: *ninguno que declarar.*

Recibido*: 8-6-2022*
Aceptado*: 26-1-2023*

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

INTRODUCCIÓN

Los Andes son una región que incluye varios países de Sudamérica, donde el poblador se ha aclimatado a la hipoxia crónica. Sobre ello se realizaron varios estudios,[1-3] sin embargo, son menos conocidos los efectos de esta exposición crónica en el desarrollo fetal y las repercusiones en neonatos nacidos a grandes altitudes. Se sabe que estos últimos tienen menor saturación de oxígeno al nacer y puntajes de Apgar más bajos en comparación con los nacidos a nivel del mar,[4] debido a ello se ha sugerido que se producen alteraciones cognitivas y conductuales por adaptación incompleta a la hipoxia,[5] que se sostiene inclusive en la edad adulta.[6] No obstante, las repercusiones sobre el sistema nervioso central en neonatos son de muy difícil evaluación a través de métodos accesibles, rápidos y no invasivos. Una alternativa para ello es emplear técnicas neurofisiológicas, como los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEAT).

Los PEAT son resultado de la respuesta neuroeléctrica a estímulos sonoros en el sistema auditivo –desde el nervio coclear hasta el tronco cerebral a nivel de los tubérculos cuadrigéminos inferiores–; se manifiestan como ondas en cada estación donde una neurona releva a otra, conformando una secuencia de ondas que reflejan la integridad de dicha parte del sistema nervioso.[7] Lo usual es que se conformen cinco ondas (I a V), y se miden las latencias (tiempo desde el origen del estímulo hasta el acmé de la onda) y los intervalos entre ondas. Si bien se espera que cada centro evalúe los valores normales para su población, se considera que en neonatos de 36-37 semanas y bajo un estímulo de 70 dB, la onda I presente una latencia de 1,80 ms, y los intervalos de las ondas I-III sean de 3 ms, III-V a 2,2 ms, I-V a 5,2 ms.[8]

Al compararlas con las ondas producidas en una "población normal", se pueden identificar desviaciones que pueden requerir ampliar el diagnóstico audiológico. Latencias prolongadas o intervalos más amplios nos sugieren problemas relacionados con la maduración fisiológica. Varios estudios han señalado cambios en los PEAT asociados a estados de hipoxia,[9-11] incluido el rápido ascenso a grandes altitudes en adultos sanos[12] o en niños entre 5 a 15 años residentes a grandes altitudes.[13] Sin embargo, no hay información sobre valores en neonatos nacidos a gran altitud, o si esta se desvía de la normalidad en otras altitudes. Por ello, nuestro objetivo fue determinar los valores de los PEAT en una población de neonatos nacidos a gran altitud (Cusco, 3399 msnm).

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño y población

Se realizó un estudio transversal prospectivo en neonatos nacidos en Cusco, ciudad ubicada a 3399 metros sobre el nivel del mar. La población muestral estuvo conformada por neonatos atendidos en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco (HNAGV), Cusco, desde octubre de 2019 hasta enero de 2020. El HNAGV es un hospital de referencia nacional y de alta complejidad, con servicios especializados en neurología y neonatología, brinda atención a neonatos sanos, así como a prematuros con y sin complicaciones.

Muestra y criterios de elección

El tamaño de la muestra se calculó a partir de la información del estudio de Jiang ZD,[14] donde la población de neonatos a término presentó una latencia promedio de la onda I de 2,3 ms con una desviación estándar de 0,16 ms, ya que no existen parámetros sobre los neonatos peruanos. Se estimó el tamaño de la muestra de n = 160 para una media, considerando un nivel de confianza del 95 % y una precisión del 2,5 %. Considerando que cada participante daba dos mediciones independientes (una por cada oído) y que el examen podría no realizarse en el 10 % de los pacientes, el mínimo calculado fue de 86 participantes. Se utilizó el programa PASS 11.

Los criterios de inclusión fueron neonatos de hasta 14 días de vida con alta hospitalaria durante la primera semana de edad, que acudían a su evaluación en consulta de neonatos sanos, con carné de crecimiento y desarrollo con los datos completos, y cuyas madres dieron su consentimiento informado para la realización del examen de PEAT. Se excluyeron los pacientes con tratamiento anticonvulsivante, con cuadros sindrómicos identificables o que presentaran malformaciones de oído visibles.

Para constituir la muestra, se acudió al consultorio de evaluación de niño sano 3 veces a la semana y se eligió sistemáticamente a 1 de cada 4 madres de neonatos elegibles, considerando que cada día se identificaban aproximadamente 12 madres. Con ello se estimó un periodo aproximado de 10 semanas para completar el tamaño muestral.

Protocolo de PEAT

Los exámenes se realizaron con los neonatos

bajo sueño espontáneo o en lactancia en el regazo de sus madres, durante aproximadamente 45 min, en un ambiente aislado y diseñado para la obtención de exámenes neurofisiológicos.

Los PEAT fueron obtenidos en equipos de la marca Nihon Kohden, Neuropack, con el *software* MEB 08.11. El protocolo de PEAT inicia con la limpieza retroauricular, de la frente y del cuero cabelludo con pasta limpiadora abrasiva (Nuprep) y colocación de electrodos con pasta conductiva en Cz (activo), A1, A2 (referencia), y Fpz (tierra).

Luego, se aplican estímulos tipo clic, iniciando con estímulos en el oído derecho con una intensidad de 70 dB y con enmascaramiento de 30 dB en el oído izquierdo, para luego realizar el mismo procedimiento invirtiendo el orden (70 dB en el oído izquierdo y 30 dB en el oído derecho). A continuación, se volvió a estimular el oído derecho a 80 dB con enmascaramiento del oído izquierdo a 40 dB, se repitió el mismo proceso y luego a 90 dB.

Por cada estimulación, se realizaron 2000 repeticiones a 10 Hz. Se consideró como adecuada toma de los PEAT cuando las ondas fueron replicables y de similares características en las estimulaciones a diferentes decibelios. Se eligieron los umbrales de 70 dB a 90 dB, dado que estudios previos habían indicado la mala configuración de ondas con 60 dB o menos.[15]

Plan de análisis de datos

Las variables cuantitativas se presentan como medianas con sus respectivos rangos intercuartílicos, mientras que las variables categóricas se presentan en frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Los PEAT brindan información sobre latencias de las ondas I a V e intervalos entre estas, las cuales fueron procesadas como variables cuantitativas continuas de razón. Se evaluó, además, la edad gestacional (prematuros –36 a 37 semanas de edad gestacional al nacer– y no prematuros –38 semanas o más–), tipo de parto (eutócico, por cesárea), Apgar a 1 min y 5 min, peso al nacer (≤3000 g, 3001-3500 g, >3500 g), talla (<50 cm, 50 cm o más) y perímetro cefálico al nacer (<35 cm, 35 cm o más). Se calcularon las diferencias de las medianas de las latencias e intervalos de las ondas según las categorías de estas variables; para ello se empleó la prueba U Mann Whitney si eran dos medianas, y la prueba de Kruskal Wallis para diferencias de múltiples medianas. Se consideró como significativo un valor de p <0,05. El procesamiento de los datos se realizó con el programa estadístico STATA 16.0.

Aspectos éticos

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética e Investigación del HNAGV. Se solicitó consentimiento informado a todas las madres, quienes recibieron los resultados de sus neonatos, y, cuando fue necesario, se les brindó otra atención médica para complementar estudios. Debido a la alerta por la pandemia por COVID-19, los exámenes ambulatorios fueron suspendidos y el estudio fue interrumpido definitivamente en febrero de 2020.

RESULTADOS

Se invitó a participar a 120 neonatos, de los cuales 24 padres no aceptaron participar, por lo que finalmente se incluyeron 96 neonatos cuyos padres consintieron. La mediana para la edad gestacional fue de 39 semanas, peso de 3270 g, talla de 49 cm, Apgar de 8/9. De ellos, 17 (17,7 %) fueron prematuros. Las características de la población se describen en la *Tabla 1*.

De las 192 secuencias de ondas evaluadas (oído izquierdo-derecho), se evaluó la distribución normal de cada onda (I a V), y de los intervalos entre ellas. Dado que presentan una distribución sesgada a la izquierda, se decide presentar los valores en medianas.

Se obtienen latencias de la onda I para 90 dB, 80 dB y 70 dB con una mediana de 1,6 ms, 1,7 ms y 1,9 ms. Los demás valores se muestran en la *Tabla 2*. También, los intervalos para las ondas (I-III), (III-V) y (I-V) fueron de 2,7, 2,2 y 5,0 respectivamente, sin que existan diferencias entre 90 dB, 80 dB y 70 dB (p >0,05). La representación gráfica de los valores de las ondas e intervalos se presenta en la *Figura 1*.

En la *Tabla 3*, se aprecian los valores del comportamiento de las ondas, intervalos y secuencias según tipo de parto, Apgar a 1 min, perímetro cefálico, o edad al momento del examen, entre las cuales no se obtienen diferencias significativas (p >0,05). Se encontraron diferencias en los prematuros, donde la latencia de la onda I se prolonga en 0,09 ms (p = 0,03). También se encontraron diferencias según talla (p = 0,01) y peso al nacer (p = 0,04).

En un análisis estratificado por edad gestacional, se encontró que las diferencias en la variable talla ya no se mantenían. En su lugar, para el peso, los nacidos con ≤3000 g tenían latencias prolongadas independientemente de ser prematuros.

Tabla 1. Características de la población de neonatos clínicamente sanos (n = 96), nacidos a gran altitud (Cusco, 3399 msnm)

	Mediana	RIC
Peso (g)	3270	[2985 - 3590]
Talla (cm)	49	[48 - 50]
Perímetro cefálico (cm)	35	[33,5 - 35,5]
Apgar a 1 min	8	[8 - 9]
Apgar a 5 min	9	[8 - 9]
Tipo de parto (n, %)		
Eutócico	61	63,5 %
Por cesárea	35	36,5 %
Semana gestacional al nacer	39	[38 - 40]
Peso		
≤ 2500 g	4	4,2 %
2501-3000 g	20	21,0 %
3001-3500 g	43	44,8 %
3501-4000 g	23	23,9 %
> 4000 g	6	6,3 %
Prematuros	17	17,7 %
Edad al examen (días)	8	[6 - 10]

RIC: rango intercuartílico, presentado entre corchetes; msnm: metros sobre el nivel del mar.

Tabla 2. Latencias de las ondas I a V, según intensidad sonora (70 dB, 80 dB y 90 dB) en neonatos clínicamente sanos (n = 96), nacidos a gran altitud (Cusco, 3399 msnm)

	Onda I	Onda II	Onda III	Onda IV	Onda V	Intervalo I a III	Intervalo III a V	Intervalo I a V
70 dB	1,88 [1,79-2,12]	3,0 [2,83-3,21]	4,77 [4,55-4,88]	5,78 [5,59-6,01]	6,95 [6,71-7,21]	2,76 [2,60-2,98]	2,18 [2,04-2,32]	5,03 [4,75-5,24]
80 dB	1,71 [1,61-1,82]	2,81 [2,64-2,93]	4,54 [4,39-4,75]	5,68 [5,56-5,86]	6,80 [6,65-7,03]	2,81 [2,61-2,93]	2,21 [2,11-2,40]	5,04 [4,86-5,22]
90 dB	1,56 [1,47-1,68]	2,74 [2,56-2,94]	4,37 [4,22-4,54]	5,62 [5,44-5,83]	6,63 [6,46-6,89]	2,79 [2,61-2,96]	2,25 [2,10-2,40]	5,05 [4,83-5,24]

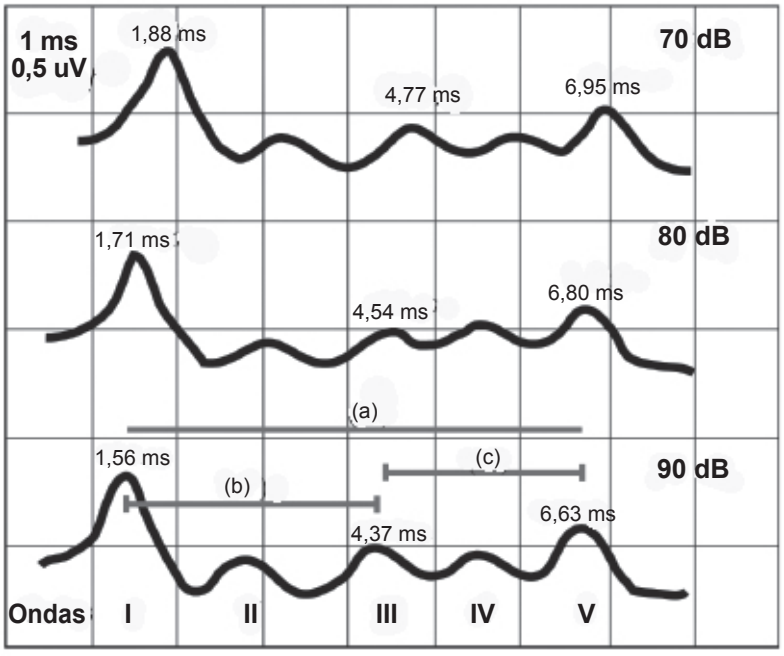
Los valores están expresados en milisegundos (mediana y rango intercuartílico); msnm: metros sobre el nivel del mar.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio constituye una primera evaluación para establecer valores de latencias e intervalos en los PEAT en neonatos nacidos a gran altitud, siendo esa su principal fortaleza. Tanto los PEAT como las emisiones otoacústicas son opciones para la evaluación audiológica en niños, las cuales forman parte de la pesquisa de varios programas regionales.[16-18] En un estudio realizado en Perú con niños de 0 a 4 años, se concluyó que la sensibilidad y especificidad de las emisiones otoacústicas eran menores en comparación con los PEAT.[19] Sin embargo, la elección de PEAT o emisiones otoacústicas se basa en la disponibilidad de recursos y las características de los pacientes, por lo que se deben conocer los valores normales de cada estudio en la población.

Sobre nuestros valores de latencias e intervalos entre ondas, en un estudio en neonatos de 36-37 semanas y a 70 dB, la onda I presentó una latencia de 1,80 ms y los intervalos de las ondas I-III a 2,99 ms, III-V a 2,27 ms, I-V a 5,27 ms.[8] En un estudio en neonatos a término y a 65 dB,[20] presentó una latencia de 1,86 ms para la onda I; el intervalo onda I-III fue de 2,76 ms. En otro estudio en neonatos brasileños a término a 80 dB,[21] la onda I tenía una latencia de 1,79 ms; el intervalo onda I-III fue de 2,75 ms y el intervalo I-V fue de 4,97 ms. Estos estudios presentan valores que se encuentran en el intervalo de los nuestros; las pequeñas diferencias en las medidas de tendencia central podrían deberse al tamaño de muestra de cada estudio, y no parecen ser clínicamente relevantes. Ello sugiere que

Figura 1. Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral en neonatos sanos (pretérmino y a término, n = 96) nacidos en Cusco. Representación de las ondas I a V e intervalos entre estas según la intensidad sonora



(a) Intervalo entre las ondas I-V = 2,8 ms; (b) I-III = 2,2 ms; (c) III-V = 5,0 ms. Los intervalos son estadísticamente similares en las tres intensidades sonoras (dB).

Tabla 3. Latencias de las ondas I, según características de la población de neonatos clínicamente sanos (n = 96), nacidos a gran altitud (Cusco, 3399 msnm)

	n (%)	Latencia onda I a 90 dB	*p*
Edad gestacional			0,03
Prematuro	17 (17,7 %)	1,63 [1,52-1,97]	
A término	79 (82,3 %)	1,54 [1,45-1,68]	
Tipo de parto			0,54
Eutócico	35 (36,5 %)	1,56 [1,47-1,68]	
Por cesárea	61 (63,5 %)	1,55 [1,47-1,82]	
Apgar a 1 min			0,53
8 o menos	32 (33,3 %)	1,56 [1,47-1,78]	
9	64 (66,7 %)	1,54 [1,48-1,67]	
Talla			0,01
<50 cm	51 (53,1 %)	1,60 [1,50-1,74]	
50 cm o más	45 (46,9 %)	1,49 [1,43-1,67]	
Perímetro cefálico			0,80
<35 cm	46 (47,9 %)	1,57 [1,48-1,72]	
35 cm o más	50 (52,1 %)	1,56 [1,47-1,67]	
Edad			0,68
7 o menos días	45 (46,9 %)	1,57 [1,48-1,68]	
8 o más días	51 (53,1 %)	1,53 [1,44-1,73]	
Peso al nacer			0,04
≤ 3000 g	24 (25,0 %)	1,63 [1,51-1,85]	
3001-3500 g	43 (44,8 %)	1,53 [1,47-1,66]	
> 3500 g	29 (30,2 %)	1,55 [1,44-1,66]	

Los valores están expresados en milisegundos (mediana y rango intercuartílico); msnm: metros sobre el nivel del mar.

los valores de los PEAT son similares entre neonatos que se conciben a nivel del mar o a gran altitud, por lo tanto, independientemente de la región o altitud donde nazca el neonato debería cumplir con similares parámetros de madurez neurofisiológica. Se podrían realizar intervenciones precoces si se desvían de los parámetros previamente establecidos (por ejemplo, latencias prolongadas o intervalos entre ondas más amplios). La evidencia sugiere que las intervenciones precoces en neonatos con desviaciones en los valores de evaluaciones auditivas, especialmente asociadas a la prematuridad, pueden evitar dificultades en el aprendizaje y en el desarrollo del lenguaje, y predecir alteraciones en el neurodesarrollo.[22-26]

Contrario a nuestros resultados, otro estudio realizado en 12 niños de 5 a 15 años residentes a 3000 msnm, mostró un tiempo promedio de latencia de la onda I a 80 dB prolongado (1,75 ms) y, al compararlo con otros 22 niños que vivían a nivel del mar (1,60), las diferencias fueron significativas;[13] no obstante, sus tiempos de conducción central (intervalo I-V) fueron menores (4,02 ms) que en nuestro estudio. Aunque el tamaño muestral es escueto y no permite sacar mayores conclusiones, no hemos encontrado otros estudios que sustenten cambios de los PEAT en neonatos o niños nacidos a gran altitud, por lo que sus efectos aún requieren exploración. Debido a que la hipoxia se asocia fuertemente a cambios en los PEAT,[9-12] es probable que se observen diferencias durante el desarrollo neonatal o infantil, como lo sustenta Counter *et al.*,[13] debido probablemente a adaptaciones asociadas a los cambios en la presión en el oído medio o interno[27,28] que podría repercutir en la sensibilidad auditiva. Dado que nuestra población es neonatal, estos cambios adaptativos aún no estarían instalados como sí lo estarían en los niños.

También, identificamos que, a diferentes decibeles (70 dB, 80 dB o 90 dB), no hay diferencias en los intervalos de la onda I a V, pudiendo diferenciarlas por las latencias para la onda I. Esta sí es una diferencia con el estudio de Stockard y Westmoreland[8], quienes identificaron que, a menos intensidad, es mayor el intervalo entre las ondas I a V, aunque esta diferencia se podría deber a que en dicho estudio trabajaron entre 30 dB y 70 dB. En nuestro caso, conocer ello nos permite plantear estudios a una única intensidad sonora, que podría ser 80 dB, debido a que se encuentran menos artefactos que a 70 dB,[15] y permiten que el neonato permanezca tranquilo, a diferencia de a 90 dB.

La prematuridad y el bajo peso al nacer se asociaron a una latencia más prolongada, lo que da consistencia a nuestros resultados al compararlos con otros estudios. En el estudio de Jiang ZD *et al.*,[29] se encontró una diferencia de 0,2 ms a favor de los neonatos con muy bajo peso al nacer (<1500 g) al compararlos con los neonatos con >2500 g. En nuestro estudio, los neonatos con menos de 3000 g mostraban diferencias significativas (0,1 ms), independientemente de si eran o no prematuros. Nuestras diferencias fueron pequeñas porque la muestra incluyó solo 17 prematuros cercanos al término, a diferencia de otros estudios con prematuros extremos o pacientes en la unidad de cuidado intensivo neonatal en los que las latencias de la onda I pueden ser superiores a 2 ms.[30-32]

La pandemia limitó la posibilidad de ampliar el tamaño muestral por encima de la estimación que se presenta aquí, lo que hubiera permitido un análisis de datos más complejo que incluyera la estandarización por edades gestacionales. Aun así, el tamaño de la muestra exhibe diferencias compatibles con otros estudios. También, la población proviene de gestaciones de bajo riesgo, pero no disponemos de mayores datos sobre las madres, tales como sus niveles de nutrición durante la gestación, lo cual podría influenciar en los procesos de desarrollo del sistema nervioso central fetal. No disponemos de datos sobre la genética poblacional. Cusco y gran parte de los Andes sudamericanos tienen un alto nivel de mestizaje y la adaptación fisiológica es menor en comparación con los nativos tibetanos.[33] Por último, otros aspectos sobre la evaluación neurofisiológica de los PEAT, tales como las amplitudes, no han sido consideradas en este estudio.

CONCLUSIONES

Presentamos valores de los PEAT en neonatos nacidos a gran altitud, siendo los valores similares a los reportados en poblaciones que viven a nivel del mar y de la misma edad. Solo se encontraron diferencias atribuibles a la prematuridad y al bajo peso al nacer, dentro de los parámetros ya indicados por la literatura existente. ■

Agradecimientos

A los médicos del servicio de Neonatología

del HNAGV por las facilidades brindadas para la ejecución del estudio.

REFERENCIAS

1. Gonzales GF. Peruvian contributions to the study on human reproduction at high altitude: from the chronicles of the Spanish conquest to the present. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007; 158(2-3):172-9.
2. Monge Cassinelli C, León Velarde F, Lerner de Bigio D. El reto fisiológico de vivir en los Andes. Lima: IFEA, Instituto Francés de Estudios Andinos; 2003.
3. Dolma P, Angchuk PT, Jain V, Dadhwal V, et al. High-altitude population neonatal and maternal phenotypes associated with birthweight protection. *Pediatr Res*. 2022; 91(1):137-42.
4. Gonzales GF, Salirrosas A. Arterial oxygen saturation in healthy newborns delivered at term in Cerro de Pasco (4340 m) and Lima (150 m). *Reprod Biol Endocrinol*. 2005; 3:46.
5. Virués-Ortega J, Garrido E, Javierre C, Kloezeman KC. Human behaviour and development under high-altitude conditions. *Dev Sci*. 2006; 9(4):400-10.
6. Davis JE, Wagner DR, Garvin N, Moilanen D, et al. Cognitive and psychomotor responses to high-altitude exposure in sea level and high-altitude residents of Ecuador. *J Physiol Anthropol*. 2015; 34(1):2.
7. Stone JL, Calderon-Arnulphi M, Watson KS, Patel K, et al. Brainstem Auditory Evoked Potentials–A Review and Modified Studies in Healthy Subjects. *J Clin Neurophysiol*. 2009; 26(3):167-75.
8. Stockard JE, Westmoreland BF. Technical Considerations in the Recording and Interpretation of the Brainstem Auditory Evoked Potential for Neonatal Neurologic Diagnosis. *Am J EEG Technol*. 1981; 21(1):31-54.
9. Hayashi R, Matsuzawa Y, Kubo K, Kobayashi T. Effects of simulated high altitude on event-related potential (P300) and auditory brain-stem responses. *Clin Neurophysiol*. 2005; 116(6):1471-6.
10. Mukhopadhyay S, Thakur L, Anand JP, Selvamurthy W. Effect of sojourn at altitude of 3,500 m on auditory evoked potential in man. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2000; 44(2):211-4.
11. Carlile S, Bascom DA, Paterson DJ. The effect of acute hypoxia on the latency of the human auditory brainstem evoked response. *Acta Otolaryngol*. 1992; 112(6):939-45.
12. Singh SB, Thakur L, Anand JP, Yadav D, et al. Effect of high altitude on human auditory brainstem responses. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2004; 48(2):230-4.
13. Counter SA, Buchanan LH, Ortega F. Brainstem Auditory Evoked Responses in Children Living at High Altitude in the Andes Mountains. *High Alt Med Biol*. 2013; 14(2):155-61.
14. Jiang ZD. Brainstem auditory evoked responses in small-for-gestational age babies born at 30 and less weeks of gestation. *Eur J Pediatr*. 2016; 175(2):273-9.
15. Psarommatis I, Voudouris C, Kapetanakis I, Athanasiadi F, Douros K. Recovery of Abnormal ABR in Neonates and Infants at Risk of Hearing Loss. *Int J Otolaryngol*. 2017; 2017:7912127.
16. Cubillana-Herrero JD, Pelegrín-Hernández JP, Soler-Valcarcel A, Mínguez-Merlos N, et al. The assessment of the Newborn Hearing Screening Program in the Region of Murcia from 2004 to 2012. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016; 88:228-32.
17. Hamam K, Purnami N. Newborns Hearing Screening with Otoacoustic Emissions and Auditory Brainstem Response. *JCMPHR*. 2020; 1(1):1-13.
18. Wroblewska-Seniuk K, Greczka G, Dabrowski P, Szyfter-Harris J, Mazela J. Hearing impairment in premature newborns—Analysis based on the national hearing screening database in Poland. *PLoS One*. 2017; 12(9):e0184359.
19. Rado-Triveño J, Alen-Ayca J. Evaluación de las otoemisiones acústicas en relación a los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral en niños. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2016; 33(4):706-12.
20. Krumholz A, Felix JK, Goldstein PJ, McKenzie E. Maturation of the brain-stem auditory evoked potential in premature infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985; 62(2):124-34.
21. Guilhoto LMFF, Quintal VS, da Costa MTZ. Brainstem auditory evoked response in normal term neonates. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61(4):906-8.
22. Maggiolo LM, Varela MV, Arancibia SC, Ruiz MF. Dificultades de lenguaje en niños preescolares con antecedente de prematuridad extrema. *Rev Chil Pediatr*. 2014; 85(3):319-27.
23. Rechia IC, Oliveira LD, Crestani AH, Biaggio EP, de Souza APR. Effects of prematurity on language acquisition and auditory maturation: a systematic review. *Codas*. 2016; 28(6):843-54.
24. Antinmaa J, Lapinleimu H, Salonen J, Stolt S, et al. Neonatal brainstem auditory function associates with early receptive language development in preterm children. *Acta Paediatr*. 2020; 109(7):1387-93.
25. Vandormael C, Schoenhals L, Hüppi PS, Filippa M, Borradori Tolsa C. Language in Preterm Born Children: Atypical Development and Effects of Early Interventions on Neuroplasticity. *Neural Plast*. 2019; 2019:6873270.
26. Wang X, Carroll X, Wang H, Zhang P, et al. Prediction of Delayed Neurodevelopment in Infants Using Brainstem Auditory Evoked Potentials and the Bayley II Scales. *Front Pediatr*. 2020;8:485.
27. Cingi C, Erkan AN, Rettinger G. Ear, nose, and throat effects of high altitude. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(3):467-71.
28. Olzowy B, von Gleichenstein G, Canis M, Mees K. Distortion product otoacoustic emissions for assessment of intracranial hypertension at extreme altitude? *Eur J Appl Physiol*. 2008; 103(1):19-23.
29. Jiang Z, Brosi D, Wilkinson A. Hearing impairment in preterm very low birthweight babies detected at term by brainstem auditory evoked responses. *Acta Paediatr*. 2001; 90(12):1411-5.
30. Seethapathy J, Boominathan P, Uppunda AK, Ninan B. Changes in Auditory Brainstem Response in very preterm and late preterm infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019; 121:88-94.
31. Jo CK, Kim MJ. Brainstem auditory evoked potentials in late preterm infants at term-equivalent age. *Turk J Pediatr*. 2015; 57(1):40-4.
32. Wang C, Jiang ZD. Brainstem Auditory Response Findings in Very Preterm Babies in the Intensive Care Unit. *Neonatology*. 2015; 107(2):157-60.
33. Niermeyer S, Andrade-M MP, Vargas E, Moore LG. Neonatal Oxygenation, Pulmonary Hypertension, and Evolutionary Adaptation to High Altitude (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ*. 2015; 5(1):48-62.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202809

Brainstem auditory evoked potentials in newborn infants born in a high-altitude area

Charles Huamaní[a,b], Víctor Oré-Montalvo[a,b], Juan Acuña-Mamani[a,b], William Bayona-Pancorbo[b], Carlos Perez-Alviz[a,b], Gladys Mateos-Loaiza[b], Golda Córdova-Heredia[a], Karen Urquizo-Chihuantito[b]

ABSTRACT

Introduction. A non-invasive and safe way to assess neurophysiological parameters in newborn infants is the evaluation of brainstem auditory evoked potentials (BAEPs).

Objective. To assess the latencies and wave intervals of BAEPs in healthy newborn infants born in a high-altitude area (Cusco, 3399 MASL).

Population and methods. Cross-sectional and prospective study. Newborn infants younger than 14 days of age, discharged less than 7 days after birth, were assessed to determine BAEP values at intensities of 70 dB, 80 dB, and 90 dB. The study variables were gestational age, birth weight, and type of delivery. The median differences in wave latencies and intervals were estimated according to gestational age and birth weight.

Results. A total of 96 newborn infants (17 preterm infants) were assessed. The median latencies of waves I–V at 90 dB were for wave I: 1.56 ms, wave II: 2,74 ms, wave III: 4.37 ms, wave IV: 5.62 ms, and wave V: 6.63 ms. The latency of wave I for 80 dB was 1.71 ms and for 70 dB, 1.88 ms. Wave intervals (I–III, III–V, I–V) were 2.8 ms, 2.2 ms, and 5.0 ms, respectively, without differences among intensities ($p > 0.05$). Prematurity and low birth weight were associated with a longer wave I latency ($p < 0.05$).

Conclusions. Here we describe adjusted BAEP latency and interval values for newborn infants born at high altitude. At different sound intensities, we identified differences in wave latencies, but not in interwave intervals.

Keywords: *preterm newborn infant; low birth weight newborn infant; auditory evoked potentials; altitude.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02809.eng

To cite: Huamani C, Oré-Montalvo V, Acuña-Mamani J, Bayona-Pancorbo W, et al. Brainstem auditory evoked potentials in newborn infants born in a high-altitude area. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202809.

[a] *Universidad Andina del Cusco, Cusco, Peru;* [b] *Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, Cusco, Peru.*

Correspondence to *Charles Huamaní: huamani.ca@gmail.com*

Funding*: This study was funded by Universidad Andina del Cusco (640-CU-2018-UAC).*

Conflict of interest*: None.*

Received*: 6-8-2022*
Accepted*: 1-26-2023*

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

INTRODUCTION

The Andes extend through several countries in South America, where people have acclimatized to chronic hypoxia. Several studies have been conducted on this topic;[1–3] however, there is less information about the effects of such chronic exposure on fetal development and its consequences on newborn infants born at high altitude. These infants are known to have lower oxygen saturation at birth and lower Apgar scores compared to those born at sea level;[4] because of this, it has been suggested that cognitive and behavioral impairment occurs due to an incomplete adaptation to hypoxia,[5] which continues even in adulthood.[6] However, the consequences on the neonatal central nervous system are very difficult to assess by means of accessible, rapid, and non-invasive methods. An option is to use neurophysiological techniques, such as brainstem auditory evoked auditory potentials (BAEPs).

BAEPs are the result of the neuroelectric response to sound stimuli in the auditory system—from the cochlear nerve to the brainstem at the level of the inferior colliculi—; they manifest as waves at each station where one neuron relays another, forming a sequence of waves that reflect the integrity of that part of the nervous system.[7] Five waves (I to V) are usually formed, and latencies (time from stimulus to wave peak) and interwave intervals are measured. Although each facility is expected to assess the normal values for its population, it is considered that in newborn infants born at 36–37 weeks of gestation and under a stimulus of 70 dB, wave I has a latency of 1.80 ms, and the interval of waves I–III is 3 ms; waves III–V, 2.2 ms; and waves I–V, 5.2 ms.[8]

By comparing them with the waves produced in a "normal population," we may identify deviations that may require further hearing diagnosis. Prolonged latencies or longer intervals suggest problems related to physiological maturation. Several studies have reported changes in BAEPs associated with hypoxia,[9–11] including rapid ascent to high altitudes in healthy adults[12] or in children aged 5 to 15 years living at high altitudes.[13] However, there is no information on values for newborn infants born at high altitude or on whether such data deviate from normal values at other altitudes. Therefore, the objective of this study was to determine BAEP values in a population of newborn infants born in a high-altitude area (Cusco, 3399 MASL).

POPULATION AND METHODS

Design and population

This was a cross-sectional, prospective study carried out in newborn infants born in Cusco, a city located at 3399 meters above sea level. The sample population was made up of newborn infants seen at Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco (HNAGV), in Cusco, between October 2019 and January 2020. HNAGV is a national referral hospital that provides tertiary care, with specialized neurology and neonatology services and caters to preterm and healthy newborn infants, with or without complications.

Sample and selection criteria

The sample size was estimated based on information from the study by Jiang ZD,[14] where a population of term newborn infants had an average wave I latency of 2.3 ms, with a standard deviation of 0.16 ms, because there are no parameters available on Peruvian neonates. We estimated a mean sample size of n = 160, considering a 95% confidence level and a 2.5% accuracy. Considering that 2 independent measurements were obtained for each participant (1 for each ear) and that the test might not be performed in 10% of patients, the minimum estimated sample size was 86 participants. The PASS 11 software was used.

The inclusion criteria were newborn infants up to 14 days of age discharged from the hospital during the first week of age, who attended the well-baby clinic for an assessment, whose growth and development records had complete data and whose mothers gave their informed consent for the performance of the BAEP test. Patients receiving anticonvulsant therapy, with identifiable syndromic conditions, or with visible ear malformations were excluded.

To obtain the sample, we attended the well-child clinic 3 times a week and 1 out of 4 eligible mothers of newborn infants was systematically selected, considering that approximately 12 mothers were identified each day. It was estimated that approximately 10 weeks would be required to complete the sample size.

BAEP protocol

The tests were performed with the newborn infants in natural sleep or while breastfeeding on their mother's lap, for approximately 45 min, in an isolated environment designed for conducting neurophysiological examinations.

BAEPs were obtained with Nihon Kohden

Neuropack equipment, using the MEB 08 software.[11] The BAEP protocol starts by cleaning the retroauricular area, the forehead, and the scalp with an abrasive cleaning paste (Nuprep) and placing the electrodes with conductive paste on Cz (active), A1, A2 (reference), and Fpz (ground).

Then, clicking sounds are used as stimuli, starting with stimuli in the right ear at an intensity of 70 dB and masking of 30 dB in the left ear, and then performing the same procedure reversing the order (70 dB in the left ear and 30 dB in the right ear). The right ear was then re-stimulated at 80 dB with masking of 40 dB in the left ear, and the procedure was repeated in the reverse order; and then at 90 dB.

For each stimulation, 2000 repetitions at 10 Hz were done. If waves were replicable and showed similar characteristics at different decibel stimulations, BAEPs were considered adequately obtained. Thresholds were established at 70 dB to 90 dB because previous studies had demonstrated a poor wave formation with 60 dB or less.[15]

Data analysis plan

Quantitative variables were described as median with their corresponding interquartile ranges, whereas categorical variables were presented as absolute and relative frequencies (percentage).

BAEPs provide information on latencies of waves I to V and interwave intervals, which were processed as continuous quantitative ratio variables. The following data were also assessed: gestational age (preterm [36–37 weeks of gestational age at birth] and term [38 weeks or more]), type of delivery (eutocic, C-section), Apgar score at 1 minute and 5 minutes, birth weight (≤ 3000 g, 3001–3500 g, > 3500 g), length (< 50 cm, 50 cm or more), and head circumference at birth (< 35 cm, 35 cm or more). The median differences of latencies and wave intervals were estimated based on the category of these variables; the Mann-Whitney U test was used for 2 median differences, while the Kruskal-Wallis test was used for multiple median differences. A value of $p < 0.05$ was considered significant. Data were processed using the STATA statistical software, version 16.0.

Ethical aspects

This study was approved by the Ethics and Research Committee of HNAGV. The informed consent was obtained from all mothers, who received their newborn infants' results and, when necessary, received other health care services to complement tests. Due to the COVID-19 pandemic alert, outpatient tests were interrupted, and the study was permanently terminated in February 2020.

RESULTS

A total of 120 newborn infants were invited to participate; the parents of 24 of these refused to participate, so 96 newborn infants whose parents gave their consent were finally included. Their median gestational age was 39 weeks, with a birth weight of 3270 g, a height of 49 cm, and an Apgar score of 8/9. Of these, 17 (17.7%) were preterm infants. The population characteristics are described in *Table 1*.

Out of the 192 wave sequences assessed (left-right ear), the normal distribution of each wave (I to V) and interwave intervals were assessed. Given the biased distribution towards the left, median values are described.

Wave I latencies for 90 dB, 80 dB, and 70 dB, with a median of 1.6 ms, 1.7 ms, and 1.9 ms were obtained. The other values are shown in *Table 2*. Also, wave intervals (I–III, III–V, I–V) were 2.7 ms, 2.2 ms, and 5.0 ms, respectively, without differences among 90 dB, 80 dB, and 70 dB ($p > 0.05$). The graphic representation of waves and intervals is shown in *Figure 1*.

Table 3 shows the values of waves, intervals, and sequences by type of delivery, Apgar score at 1 min, head circumference, or age at the time of test, which did not show significant differences ($p > 0.05$). Differences were observed in preterm infants, whose wave I latency was prolonged by 0.09 ms ($p = 0.03$). Differences were also observed in terms of length ($p = 0.01$) and birth weight ($p = 0.04$).

A stratified analysis by gestational age showed that differences in length were not sustained. Instead, in terms of weight, newborn infants with a birth weight ≤ 3000 g had prolonged latencies, regardless of their prematurity status.

DISCUSSION

This study is an initial assessment to establish values of latencies and intervals in BAEPs in newborn infants born at high altitude, and this is its main strength. Both BAEPs and otoacoustic emissions are alternative hearing tests for children and are part of several regional screening programs.[16–18] In a study conducted

Table 1. Characteristics of the population of clinically healthy newborn infants (n = 96) born in a high-altitude area (Cusco, 3399 MASL)

	Median	IQR
Weight (g)	3270	[2985–3590]
Height (cm)	49	[48–50]
Head circumference (cm)	35	[33.5–35.5]
Apgar score at 1 m	8	[8–9]
Apgar score at 5 m	9	[8–9]
Type of delivery (n, %)		
Eutocic	61	63.5%
C-section	35	36.5%
Gestational age (weeks) at birth	39	[38–40]
Weight (n, %)		
≤ 2500 g	4	4.2%
2501–3000 g	20	21.0%
3001–3500 g	43	44.8%
3501–4000 g	23	23.9%
> 4000 g	6	6.3%
Preterm infants (n, %)	17	17.7%
Age at the time of test (days)	8	[6–10]

IQR: interquartile range in square brackets; MASL: meters above sea level.

Table 2. Latencies of waves I–V, by sound intensity (70 dB, 80 dB, and 90 dB) in clinically healthy newborn infants (n = 96) born in a high-altitude area (Cusco, 3399 MASL)

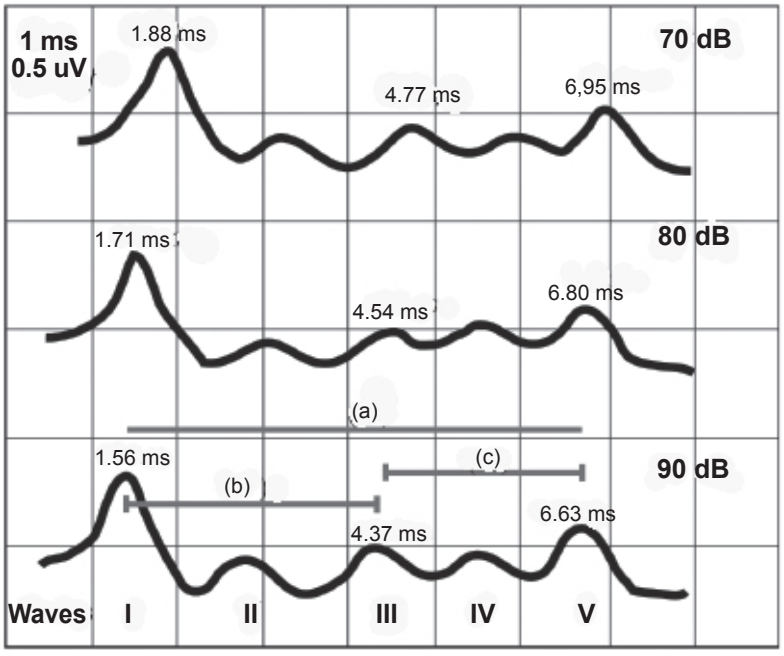
	Wave I	Wave II	Wave III	Wave IV	Wave V	I–III interval	III–V interval	I–V interval
70 dB	1.88 [1.79–2.12]	3.0 [2.83–3.21]	4.77 [4.55–4.88]	5.78 [5.59–6.01]	6.95 [6.71–7.21]	2.76 [2.60–2.98]	2.18 [2.04–2.32]	5.03 [4.75–5.24]
80 dB	1.71 [1.61–1.82]	2.81 [2.64–2.93]	4.54 [4.39–4.75]	5.68 [5.56–5.86]	6.80 [6.65–7.03]	2.81 [2.61–2.93]	2.21 [2.11–2.40]	5.04 [4.86–5.22]
90 dB	1.56 [1.47–1.68]	2.74 [2.56–2.94]	4.37 [4.22–4.54]	5.62 [5.44–5.83]	6.63 [6.46–6.89]	2.79 [2.61–2.96]	2.25 [2.10–2.40]	5.05 [4.83–5.24]

Values are expressed in milliseconds (median and interquartile range); MASL: meters above sea level.

in Peru in children aged 0 to 4 years, it was concluded that the sensitivity and specificity of otoacoustic emissions were lower compared to BAEPs.[19] However, the choice between BAEPs and otoacoustic emissions is based on available resources and patient characteristics, so the normal values for each test in the population analyzed should be known.

Compared to our values for latencies and interwave intervals, in a study in newborn infants born at 36–37 weeks of gestation and at 70 dB, wave I showed a 1.80 ms latency and the wave I–III interval was 2.99 ms; wave III–V interval, 2.27 ms; and wave I–V interval, 5.27 ms.[8] In a study conducted in term newborn infants at 65 dB,[20] the wave I latency was 1.86 ms and the wave I–III interval was 2.76 ms. In another study in Brazilian term infants at 80 dB,[21] the wave I latency was 1.79 ms, the wave I–III interval was 2.75 ms, and the wave I–V interval was 4.97 ms. The values observed in those studies were similar to ours; the small differences in the measures of central tendency may be due to the sample size of each study and do not seem to be clinically relevant. This suggests that BAEP values are similar between newborn infants conceived at sea level or at high altitude; therefore, regardless of the region or altitude where the baby is born, they should meet similar parameters of neurophysiological maturity. Early interventions may be performed if they deviate from previously established parameters (e.g., prolonged latencies or broader interwave intervals). The evidence suggests that early interventions in newborn infants with deviations in hearing screening tests, especially associated with prematurity,

Figure 1. Brainstem auditory evoked potentials in healthy newborn infants (preterm and term infants, n = 96) born in Cusco. Representation of waves I–V and interwave intervals by sound intensity



(a) Wave I–V interval = 2.8 ms; (b) wave I–III interval = 2.2 ms; (c) wave III–V interval = 5.0 ms. Intervals are statistically similar among the 3 sound intensities (dB).

Table 3. Wave I latencies as per the characteristics of the population of clinically healthy newborn infants (n = 96) born in a high-altitude area (Cusco, 3399 MASL)

	n (%)	Wave I latency at 90 dB	*p*
Gestational age			0.03
Preterm infants	17 (17.7%)	1.63 [1.52–1.97]	
Term infants	79 (82.3%)	1.54 [1.45–1.68]	
Type of delivery			0.54
Eutocic	35 (36.5%)	1.56 [1.47–1.68]	
C-section	61 (63.5%)	1.55 [1.47–1.82]	
Apgar score at 1 m			0.53
8 or less	32 (33.3%)	1.56 [1.47–1.78]	
9	64 (66.7%)	1.54 [1.48–1.67]	
Height		0.01	
< 50 cm	51 (53.1%)	1.60 [1.50–1.74]	
50 cm or more	45 (46.9%)	1.49 [1.43–1.67]	
Head circumference			0.80
< 35 cm	46 (47.9%)	1.57 [1.48–1.72]	
35 cm or more	50 (52.1%)	1.56 [1.47–1.67]	
Age		0.68	
7 or less days	45 (46.9%)	1.57 [1.48–1.68]	
8 or more days	51 (53.1%)	1.53 [1.44–1.73]	
Birth weight			0.04
≤ 3000 g	24 (25.0%)	1.63 [1.51–1.85]	
3001–3500 g	43 (44.8%)	1.53 [1.47–1.66]	
> 3500 g	29 (30.2%)	1.55 [1.44–1.66]	

Values are expressed in milliseconds (median and interquartile range); MASL: meters above sea level.

may prevent difficulties in learning and language development and predict neurodevelopmental disorders.[22–26]

Contrary to our results, another study conducted in 12 children aged 5 to 15 years living at 3000 MASL showed a prolonged mean latency of wave I at 80 dB (1.75 ms) and, when compared with 22 other children living at sea level (1.60), the differences were significant;[13] however, their central conduction times (I–V interval) were shorter (4.02 ms) than in our study. Although the sample size is small and does not allow drawing further conclusions, we have not found other studies supporting changes in BAEPs in newborn infants or children born at high altitude, so their effects require further investigations. Given that hypoxia is strongly associated with changes in BAEPs,[9–12] differences are likely to be observed during neonatal or infant development, as supported by Counter et al.,[13] probably due to adaptations associated with changes in middle or inner ear pressure[27,28] which may affect hearing sensitivity. Given that our population was made up of newborn infants, such adaptive changes would not yet be installed as they would be in children.

We also identified that, at different decibels (70 dB, 80 dB, or 90 dB), there were no differences in the wave I–V intervals and they were distinguished based on wave I latency values. This differs from the findings of a study by Stockard and Westmoreland,[8] who identified that the lower the intensity, the greater the interval between waves I to V, although this difference may be due to the fact that, in their study, they worked with intensities between 30 dB and 70 dB. In our study, this consideration allowed us to propose studies at a single sound intensity, which could be 80 dB, because fewer artifacts are found than at 70 dB,[15] and they allow the newborn infant to remain calm, unlike at 90 dB.

Prematurity and low birth weight were associated with a prolonged latency, which makes our results consistent when compared to other studies. In the study by Jiang ZD et al.,[29] a difference of 0.2 ms was found in favor of newborn infants with a very low birth weight (< 1500 g) when compared to those with a birth weight of > 2500 g. In our study, those with a birth weight of less than 3000 g showed significant differences (0.1 ms), regardless of whether or not they were born preterm. Our differences were small because the sample included only 17 near-term preterm infants, unlike other studies with extremely preterm infants or patients in the neonatal intensive care unit in whom wave I latencies may be greater than 2 ms.[30–32]

The pandemic limited the possibility of enlarging the sample size beyond the estimation described here, which would have allowed for a more complex data analysis, including standardization by gestational age. Even so, the sample size shows differences compatible with other studies. Also, the population comes from low-risk pregnancies, but we do not have more data on the mothers, such as their nutritional levels during pregnancy, which could have an effect on the development of the fetal central nervous system. We have no data on population genetics. Cusco and much of the South American Andes have a high level of miscegenation, and physiological adaptation is lower compared to native Tibetans.[33] Finally, other aspects of the neurophysiological assessment of BAEPs, such as amplitudes, have not been analyzed in this study.

CONCLUSIONS

Here we describe BAEP values in newborn infants born at a high altitude; the values are similar to those reported in same-age populations living at sea level. Only differences attributable to prematurity and low birth weight were found, within the parameters already indicated in the existing bibliography. ■

Acknowledgments

We would like to thank the physicians working at the Division of Neonatology of HNAGV for helping us with this study.

REFERENCES

1. Gonzales GF. Peruvian contributions to the study on human reproduction at high altitude: from the chronicles of the Spanish conquest to the present. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007; 158(2-3):172-9.
2. Monge Cassinelli C, León Velarde F, Lerner de Bigio D. El reto fisiológico de vivir en los Andes. Lima: IFEA, Instituto Francés de Estudios Andinos; 2003.
3. Dolma P, Angchuk PT, Jain V, Dadhwal V, et al. High-altitude population neonatal and maternal phenotypes associated with birthweight protection. *Pediatr Res*. 2022; 91(1):137-42.
4. Gonzales GF, Salirrosas A. Arterial oxygen saturation in healthy newborns delivered at term in Cerro de Pasco (4340 m) and Lima (150 m). *Reprod Biol Endocrinol*. 2005; 3:46.
5. Virués-Ortega J, Garrido E, Javierre C, Kloezeman KC. Human behaviour and development under high-altitude conditions. *Dev Sci*. 2006; 9(4):400-10.
6. Davis JE, Wagner DR, Garvin N, Moilanen D, et al. Cognitive and psychomotor responses to high-altitude exposure in sea level and high-altitude residents of Ecuador. *J Physiol Anthropol*. 2015; 34(1):2.
7. Stone JL, Calderon-Arnulphi M, Watson KS, Patel K, et al. Brainstem Auditory Evoked Potentials–A Review and

Modified Studies in Healthy Subjects. *J Clin Neurophysiol*. 2009; 26(3):167-75.
8. Stockard JE, Westmoreland BF. Technical Considerations in the Recording and Interpretation of the Brainstem Auditory Evoked Potential for Neonatal Neurologic Diagnosis. *Am J EEG Technol*. 1981; 21(1):31-54.
9. Hayashi R, Matsuzawa Y, Kubo K, Kobayashi T. Effects of simulated high altitude on event-related potential (P300) and auditory brain-stem responses. *Clin Neurophysiol*. 2005; 116(6):1471-6.
10. Mukhopadhyay S, Thakur L, Anand JP, Selvamurthy W. Effect of sojourn at altitude of 3,500 m on auditory evoked potential in man. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2000; 44(2):211-4.
11. Carlile S, Bascom DA, Paterson DJ. The effect of acute hypoxia on the latency of the human auditory brainstem evoked response. *Acta Otolaryngol*. 1992; 112(6):939-45.
12. Singh SB, Thakur L, Anand JP, Yadav D, et al. Effect of high altitude on human auditory brainstem responses. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2004; 48(2):230-4.
13. Counter SA, Buchanan LH, Ortega F. Brainstem Auditory Evoked Responses in Children Living at High Altitude in the Andes Mountains. *High Alt Med Biol*. 2013; 14(2):155-61.
14. Jiang ZD. Brainstem auditory evoked responses in small-for-gestational age babies born at 30 and less weeks of gestation. *Eur J Pediatr*. 2016; 175(2):273-9.
15. Psarommatis I, Voudouris C, Kapetanakis I, Athanasiadi F, Douros K. Recovery of Abnormal ABR in Neonates and Infants at Risk of Hearing Loss. *Int J Otolaryngol*. 2017; 2017:7912127.
16. Cubillana-Herrero JD, Pelegrín-Hernández JP, Soler-Valcarcel A, Mínguez-Merlos N, et al. The assessment of the Newborn Hearing Screening Program in the Region of Murcia from 2004 to 2012. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016; 88:228-32.
17. Hamam K, Purnami N. Newborns Hearing Screening with Otoacoustic Emissions and Auditory Brainstem Response. *JCMPHR*. 2020; 1(1):1-13.
18. Wroblewska-Seniuk K, Greczka G, Dabrowski P, Szyfter-Harris J, Mazela J. Hearing impairment in premature newborns—Analysis based on the national hearing screening database in Poland. *PLoS One*. 2017; 12(9):e0184359.
19. Rado-Triveño J, Alen-Ayca J. Evaluación de las otoemisiones acústicas en relación a los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral en niños. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2016; 33(4):706-12.
20. Krumholz A, Felix JK, Goldstein PJ, McKenzie E. Maturation of the brain-stem auditory evoked potential in premature infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985; 62(2):124-34.
21. Guilhoto LMFF, Quintal VS, da Costa MTZ. Brainstem auditory evoked response in normal term neonates. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61(4):906-8.
22. Maggiolo LM, Varela MV, Arancibia SC, Ruiz MF. Dificultades de lenguaje en niños preescolares con antecedente de prematuridad extrema. *Rev Chil Pediatr*. 2014; 85(3):319-27.
23. Rechia IC, Oliveira LD, Crestani AH, Biaggio EP, de Souza APR. Effects of prematurity on language acquisition and auditory maturation: a systematic review. *Codas*. 2016; 28(6):843-54.
24. Antinmaa J, Lapinleimu H, Salonen J, Stolt S, et al. Neonatal brainstem auditory function associates with early receptive language development in preterm children. *Acta Paediatr*. 2020; 109(7):1387-93.
25. Vandormael C, Schoenhals L, Hüppi PS, Filippa M, Borradori Tolsa C. Language in Preterm Born Children: Atypical Development and Effects of Early Interventions on Neuroplasticity. *Neural Plast*. 2019; 2019:6873270.
26. Wang X, Carroll X, Wang H, Zhang P, et al. Prediction of Delayed Neurodevelopment in Infants Using Brainstem Auditory Evoked Potentials and the Bayley II Scales. *Front Pediatr*. 2020; 8:485.
27. Cingi C, Erkan AN, Rettinger G. Ear, nose, and throat effects of high altitude. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010; 267(3):467-71.
28. Olzowy B, von Gleichenstein G, Canis M, Mees K. Distortion product otoacoustic emissions for assessment of intracranial hypertension at extreme altitude? *Eur J Appl Physiol*. 2008; 103(1):19-23.
29. Jiang Z, Brosi D, Wilkinson A. Hearing impairment in preterm very low birthweight babies detected at term by brainstem auditory evoked responses. *Acta Paediatr*. 2001; 90(12):1411-5.
30. Seethapathy J, Boominathan P, Uppunda AK, Ninan B. Changes in Auditory Brainstem Response in very preterm and late preterm infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019; 121:88-94.
31. Jo CK, Kim MJ. Brainstem auditory evoked potentials in late preterm infants at term-equivalent age. *Turk J Pediatr*. 2015; 57(1):40-4.
32. Wang C, Jiang ZD. Brainstem Auditory Response Findings in Very Preterm Babies in the Intensive Care Unit. *Neonatology*. 2015; 107(2):157-60.
33. Niermeyer S, Andrade-M MP, Vargas E, Moore LG. Neonatal Oxygenation, Pulmonary Hypertension, and Evolutionary Adaptation to High Altitude (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ*. 2015; 5(1):48-62.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202900

Detección de sustancias psicoactivas ilegales en orina de madres y recién nacidos en un hospital público. Comparación de quinquenios 2009-2013 y 2014-2018

Marina Villarreal[a,b], *Valeria Belmonte*[c], *Silvina Ré*[a], *Óscar García-Algar*[d]

RESUMEN

Introducción. El consumo de sustancias psicoactivas ilegales en el embarazo constituye un problema creciente. En pocas maternidades latinoamericanas se aplica una estrategia de detección y los datos publicados son escasos.

Objetivos. Comparar dos quinquenios de resultados de una estrategia de detección de sustancias psicoactivas ilegales implementada en el posparto.

Población y métodos. Estudio de corte transversal. Detección por inmunoensayo en orinas de binomios madre-hijo/a, en un hospital público argentino entre 2009 y 2018.

Resultados. En 76/191 binomios se detectaron sustancias en 10 años. El criterio de detección más frecuente fue la comunicación o antecedente de uso de drogas: 25/37 y 32/39 en cada quinquenio. Predominaron cannabis (21/37 y 26/39) y cocaína (19/37 y 16/39) en ambos períodos. No hubo diferencias en datos demográficos, ginecológicos, del embarazo ni neonatales en los quinquenios comparados.

Conclusiones. No se encontraron diferencias en la frecuencia ni en el tipo de sustancias detectadas a lo largo de 10 años.

Palabras clave: *fármacos psicotrópicos; período posparto; recién nacido; cannabis; cocaína.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02900
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02900.eng

Cómo citar: Villarreal M, Belmonte V, Ré S, García-Algar Ó. Detección de sustancias psicoactivas ilegales en orina de madres y recién nacidos en un hospital público. Comparación de quinquenios 2009-2013 y 2014-2018. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202900.

[a] *Establecimiento Asistencial Dr. Lucio Molas, Santa Rosa, La Pampa, Argentina;* [b] *Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de La Pampa (UNLPam), La Pampa, Argentina;* [c] *Facultad de Agronomía, Universidad Nacional de La Pampa (UNLPam), La Pampa, Argentina;* [d] *Servicio de Neonatología, Instituto Clinic de Ginecología, Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic-Maternitat, BCNatal, Universidad de Barcelona, Barcelona, España.*

Correspondencia para *Marina Villarreal: marvillarreal@cpenet.com.ar*

Financiamiento*: ninguno.*

Conflicto de intereses*: ninguno que declarar.*

Recibido*: 31-10-2022*
Aceptado*: 9-2-2023*

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

INTRODUCCIÓN

El consumo de sustancias psicoactivas ilegales (SPI) durante el embarazo puede producir daño a madres e hijos/as tanto a corto como a largo plazo.[1-3] La prevalencia promedio mundial de dicho consumo es del 1,83 %, pero aumenta más de 7 veces si se utiliza una determinación en alguna matriz biológica.[4]

Las SPI detectadas con mayor frecuencia son cannabis y cocaína, aunque hay diferencias entre países y en el tiempo.[5] En Estados Unidos, el uso de opioides aumentó rápidamente en las últimas décadas.[6] En México, las metanfetaminas ocuparon el segundo lugar luego del cannabis en un estudio reciente.[7]

El uso de una estrategia de detección de SPI puede mejorar la identificación de la exposición y evitar la selección arbitraria de los binomios para testear. Pese a ello, solo en una minoría de maternidades la detección está protocolizada.[8] En Latinoamérica, las publicaciones al respecto son escasas. En Argentina, los 3 primeros años de detección en el servicio donde se realiza este estudio han sido descriptos previamente.[1,3,9]

El objetivo del presente estudio es comparar dos quinquenios consecutivos de detección protocolizada de SPI realizada a madres e hijos/as en el período posparto.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio de corte transversal descriptivo y analítico, retrospectivo, realizado en 2021, en el Establecimiento Asistencial Dr. Lucio Molas (EALM). Es un hospital público general, con un área de influencia de aproximadamente 120000 habitantes.

Se analizaron binomios madre-hijo/a ingresados en el sector de internación conjunta (IC) del Servicio de Neonatología procedentes de sala de partos, con alguna SPI en orina en las primeras 48 horas de vida, desde 2009 hasta 2013 y desde 2014 hasta 2018.

Definición de SPI

Son las sustancias psicoactivas ilegales en Argentina hasta 2022 o aquellas que, debiendo usarse bajo receta médica, fueron consumidas sin ella.

Criterios de detección

Desde 2009 se solicita detección de SPI en las orinas de madre e hijo/a frente a algún criterio de sospecha: comunicación actual o antecedente de uso de drogas, estado mental materno alterado, ausencia de control prenatal (0 o 1 control) o clínica neonatal. Las muestras neonatales se recogen en bolsas y las maternas, en frascos recolectores, con consentimiento informado.

Técnica utilizada

Las muestras fueron analizadas en el laboratorio mediante tira reactiva para la detección cualitativa de anfetaminas, barbitúricos, benzodiazepinas, tetrahidrocannabinol, cocaína, metadona, metanfetaminas, opiáceos y fenciclidina (Acon Laboratories, EE. UU). Esta prueba de multidrogas es un inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral.

Fuentes de datos

Registro histórico propio y sistema informático de salud de la provincia de La Pampa.

Variables

Se analizó año de detección, criterios de solicitud, sustancias detectadas, edad materna, datos sociodemográficos, antecedentes ginecológicos, de embarazo, consumo referido de tabaco y alcohol, datos y evolución neonatal. En embarazos sin control, se informaron las serologías realizadas en internación.

Consideraciones éticas

Se cumplió con la Declaración de Helsinki. La confidencialidad se mantuvo codificando y limitando el acceso a la base de datos a los investigadores. El estudio fue autorizado por el Comité de Ética en Investigación del EALM (32/2020).

Almacenamiento y análisis de datos

Para la carga, procesamiento y presentaciones de datos, se utilizó planilla de cálculo Excel Office 4.0. Para el análisis estadístico, el programa InfoStat.[10]

Las medidas resúmenes se presentan con promedio y desviación estándar (DE), mediana y rango intercuartílico (RI), o con frecuencias absolutas y proporciones. Las comparaciones entre quinquenios se realizaron por prueba t o de la mediana, o prueba de proporciones. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas para valores $p < 0,05$.

RESULTADOS

Entre 2009 y 2018, se recogieron muestras de orina de 191 binomios madre-recién nacido/a, con al menos un criterio de detección. De ellos, 76/191 (40 %) fueron positivos.

En la *Tabla 1*, se presenta el número de binomios ingresados en IC, de binomios con criterio, las muestras positivas para SPI y los criterios de solicitud, comparando ambos quinquenios. Los criterios más frecuentes fueron la comunicación o el antecedente de uso de drogas y la falta de control prenatal.

En la *Tabla 2*, se muestran datos demográficos, ginecológicos y del embarazo: 65/76 madres fumaron tabaco y 22/66 consumieron alcohol, sin diferencias entre quinquenios. En 10/76 casos, no había registro del consumo de alcohol.

Tabla 1. Características de la población elegible

	2009-2013	2014-2018	Valor *p*
Binomios en IC en el posparto inmediato	6069	6563	-
Binomios en IC con criterio de detección	114	110	0,418
Binomios con criterio, pero sin muestra de orina*	16/114	17/110	0,852
Binomios positivos para SPI en orina	37/98	39/93	0,657
Criterio de solicitud de muestras de orina**:			
Comunicación o antecedente de uso de drogas	25/37	32/39	0,188
Ausencia de control prenatal	12/37	10/39	0,615
Clínica neonatal***	7/37	10/39	0,586
• Dificultad alimentaria	5/37	5/39	>0,999
• Taquipnea	3/37	2/39	0,6701
• Temblores	1/37	4/39	0,359
• Hiporreactividad	2/37	3/39	>0,999
• Hipotonía	3/37	2/39	0,6701
• Irritabilidad	1/37	x0/39	-
Estado mental alterado materno	3/37	0/39	-

IC: sector de internación conjunta madre-hijo/a. SPI: sustancias psicoactivas ilegales. EALM: Establecimiento Asistencial Dr. Lucio Molas.
**Sin muestra de orina por negativa a consentir o porque no se solicitó consentimiento. **En 23 binomios (30 %) hubo dos criterios. ***Once neonatos presentaron más de una manifestación clínica.*

Tabla 2. Comparación entre quinquenios de datos demográficos, ginecológicos y del embarazo de binomios positivos para sustancias psicoactivas ilegales; n = 76. Sector de internación conjunta, Establecimiento Asistencial Dr. Lucio Molas, 2009-2018

	2009-2013	2014-2018	Valor *p*
Número de binomios positivos	37/98	39/93	0,657
Edad materna promedio (DE)	21,73 (4,23)	23,59 (4,77)	0,077
Residencia en Santa Rosa o en Toay	36/37	36/39	0,615
Nivel educativo máximo alcanzado			0,460
• Primario incompleto	0/37	1/39	
• Primario completo	9/37	14/39	
• Secundario incompleto	24/37	19/39	
• Secundario completo	4/37	4/39	
• Terciario completo	0/37	1/39	
Gestas previas mediana (RI)	2 (1)	3 (4)	0,655
Número de madres con abortos previos	16/37	21/39	0,370
Controles de embarazo mediana (RI)	3 (6)	4,5 (3)	0,355
Infecciones durante el último embarazo	4/37	6/39	0,737
• Sífilis	3/37	5/39	0,712
• Herpes genital	0/37	1/39	-
• Toxoplasmosis	1/37	0/39	-
• Virus de inmunodeficiencia humana	0/37	0/39	-
Consumo en el embarazo de			
• Alcohol*	13/30	9/36	0,127
• Tabaco	31/37	34/39	0,752

DE: desviación estándar. RI: rango intercuartílico.
**Se excluyen datos faltantes cambiando el denominador.*

En la *Tabla 3*, se presentan los antecedentes de consumo de SPI en las mujeres y en sus parejas, con el número y frecuencia de SPI detectadas en la orina. Se detectaron con mayor frecuencia cannabis (21/37 y 26/39) y cocaína (19/37 y 16/39) en cada período de 5 años, respectivamente.

En la *Tabla 4,* se presentan comparados datos del nacimiento y el período neonatal. Los motivos de traslado a la unidad de terapia intensiva neonatal (UTIN) desde el sector de IC fueron dificultad respiratoria y alimentaria (4/76), dificultad alimentaria (3/76) e hipoglucemia (1/76).

Tabla 3. Positividad en muestras maternas y neonatales, antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas ilegales en las mujeres y sus parejas, y sustancias psicoactivas ilegales detectadas en binomios madre-hijo/a, comparando dos quinquenios. N = 76. Sector de internación conjunta, Establecimiento Asistencial Dr. Lucio Molas, 2009-2018

	2009-2013	2014-2018	Valor *p*
Número de binomios positivos	37/98	39/93	0,657
Muestras maternas positivas	36/37	38/39	>0,999
Muestras neonatales positivas	25/37	24/37	>0,999
Años de consumo materno de SPI	4,30	5,23	0,212
Pareja consumidora de SPI*	6/26	23/36	>0,999
Tipo de SPI detectada/o en orina:			
• Tetrahidrocannabinol	21/37	26/39	0,479
• Cocaína	19/37	16/39	0,490
• Fenciclidina	4/37	3/39	0,708
• Benzodiacepinas	5/37	3/39	0,475
• Anfetaminas	0/37	3/39	-
• Barbitúricos	0/37	1/39	-
• Opiáceos o metanfetaminas	0/37	0/39	-
Una SPI detectada	13/37	15/39	0,815
Dos SPI detectadas	8/37	11/39	0,600
Tres SPI	2/37	1/39	0,610

SPI: sustancia psicoactiva ilegal.

**Porcentaje calculado sobre el número de madres en pareja.*

Tabla 4. Comparación entre quinquenios de datos neonatales de binomios positivos para sustancias psicoactivas ilegales; n = 76. Sector de internación conjunta, Servicio de Neonatología. Establecimiento Asistencial Dr. Lucio Molas, 2009-2018

	2009-2013	2014-2018	Valor *p*
Número de binomios positivos	37/98	39/93	0,657
Sexo masculino	20/37	21/39	>0,999
Edad gestacional al nacer, en semanas mediana (RI)	39 (2)	39 (3)	0,1537
Peso al nacer promedio en gramos (DE)	3117,5 (526,1)	3166,3 (506,3)	0,682
Talla al nacer promedio en cm (DE)	48,2 (2,3)	47,5 (2,0)	0,181
Perímetro cefálico al nacer promedio en cm (DE)	34,5 (1,7)	34,6 (1,4)	0,804
Microcefalia	0/37	3/39	-
Prematuros/as (35 y 36 semanas)	2/37	3/39	>0,999
Pequeños/as para edad gestacional	4/37	6/39	0,737
Malformación mayor	0/37	0/39	-
Requerimiento de O_2 libre al nacer	6/37	10/39	0,403
Apgar menor o igual a 7 al minuto*	3/37	7/39	0,311
Traslado a UTIN desde IC	3/37	5/39	0,712
Días de internación en IC mediana (RI)	3 (2)	4 (3)	0,335
Reinternación en etapa neonatal	2/37	4/39	0,675

IC: sector de internación conjunta madre-hijo/a. DE: desviación estándar. RI: rango intercuartílico. UTIN: unidad de terapia intensiva neonatal.

**Recuperados con Apgar mayor a 8 a los 5 minutos.*

Fueron reinternados 4/76 neonatos por dificultad alimentaria y 2/76 por poco aumento de peso. Una recién nacida reingresó sin vida. La madre había consumido tabaco durante el embarazo (40 cigarrillos/día) y ambas fueron positivas para cocaína y habían negativizado antes del alta.

DISCUSIÓN

En ambos quinquenios, los dos criterios de detección que más frecuentemente motivaron el análisis en orina fueron la comunicación actual o el antecedente de consumo de sustancias y la ausencia de control prenatal. Esta última es una característica comúnmente descrita en estudios sobre consumo de SPI en el embarazo.[2,11]

Las muestras maternas en el presente estudio mostraron mayores porcentajes de positividad que las de sus hijos/as. En un estudio similar, se observó que las muestras maternas tuvieron más alta sensibilidad y especificidad que las neonatales, y un valor predictivo negativo cercano al 100 %.[12] Esto podría relacionarse con que las muestras neonatales son de escaso volumen, aparte de la farmacocinética particular del paso transplacentario de cada sustancia.

Las SPI más frecuentes fueron cannabis y cocaína, que son las más consumidas en el embarazo en el mundo.[4] Si bien la cocaína ha sido desplazada del segundo lugar en algunos estudios, el cannabis mantiene el primer lugar y se encuentra en aumento en el embarazo en algunas regiones donde se ha legalizado para otros usos.[13] En los 10 años analizados, no se detectaron metanfetaminas ni opiáceos, sustancias muy frecuentes en algunos países y en aumento en otros.[6,7]

Las madres de este estudio combinaron con frecuencia el consumo de SPI con tabaco y alcohol. El tabaquismo asociado a SPI aumenta el riesgo de eventos neonatales adversos.[2] La exposición prenatal al alcohol es la principal causa prevenible de déficit cognitivo durante el desarrollo.[14] Pese a ello y a la abundante información disponible sobre su peligrosidad, el consumo de alcohol fue la variable con más datos faltantes en el estudio presentado. Esta es una limitación del diseño retrospectivo.

Un dato muy importante para guiar acciones preventivas futuras es que en más de la mitad de los casos sus parejas también consumían SPI. El consumo de SPI por las mujeres y sus parejas, o por familiares directos, ha sido descrito previamente.[11]

En relación con la recién nacida que reingresó fallecida, la exposición al tabaco se ha relacionado con muerte súbita. También existe un riesgo aumentado de muerte súbita en niños/as expuestos a distintas SPI durante el embarazo.[15]

La estrategia de detección en orina tiene como ventajas la poca invasividad, el bajo coste y un rápido resultado.[8] Por ello ha podido sostenerse durante 10 años y continúa vigente. Permitió identificar binomios positivos, que fueron controlados clínicamente con mayor frecuencia que lo usual, y en los que se suspendió la lactancia. A estos binomios se les inició abordaje por psicología y servicio social en la internación. Egresaron con análisis de orina negativos y con turnos programados para control neonatal en la misma semana. Los casos se notificaron a los organismos gubernamentales pertinentes.

La principal limitación de la estrategia de detección utilizada es diagnóstica, ya que el inmunoensayo realizado en orina tiene baja sensibilidad y detecta solo un número acotado de sustancias consumidas hasta 72 horas antes. Los estudios que utilizan metodologías con mayor sensibilidad y ventana de detección, en matrices biológicas como cabello materno, meconio o sangre de cordón umbilical, informan del consumo creciente de muy diversas SPI en los embarazos.[5,7] Las desventajas de esas metodologías son la complejidad y el alto coste, que limitan su uso habitual.

CONCLUSIONES

Las SPI detectadas con mayor frecuencia fueron *cannabis* y cocaína. No se hallaron cambios en la frecuencia ni en el tipo de SPI detectadas durante 10 años. ■

REFERENCIAS

1. Villarreal M, Belmonte V, Olivares JL, Abdala, A. Trayectorias sanitarias de mujeres consumidoras de cocaína y/o cannabis durante el embarazo. Estudio de cohorte retrospectivo en La Pampa, Argentina. *Rev Fac Cien Méd Univ Nac Córdoba*. 2020;77(2):79-85.
2. Reynolds CME, Egan B, Daly N, McKeating A, et al. The interaction between maternal smoking, illicit drug use and alcohol consumption associated with neonatal outcomes. *J Public Health* (Oxf). 2020;42(2):277-84.
3. Villarreal M, Belmonte V, Abdala A, Olivares JL. Trayectorias sanitarias durante 4 años de niños expuestos prenatalmente a cocaína y/o cannabis. Estudio de cohorte retrospectivo en La Pampa, Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117(6):360-7.
4. Tavella RA, De Abreu VOM, Mucillo-Baisch AL, Da Silva Júnior FMR. Prevalence of Illicit Drug Use During Pregnancy: A Global Perspective. *An Acad Bras Cienc*. 2020;92(4):e20200302.
5. Carlier J, La Maida N, Di Trana A, Huestis MA, et al. Testing

Unconventional Matrices to Monitor for Prenatal Exposure to Heroin, Cocaine, Amphetamines, Synthetic Cathinones, and Synthetic Opioids. *The Drug Monit*. 2020;42(2):205-1.
6. Yossuck P, Tacker DH. Drug Positivity Findings from a Universal Umbilical Cord Tissue Drug Analysis Program in Appalachia. *J Appl Lab Med*. 2021;6(1):285-97.
7. Gómez-Ruiz LM, Marchei E, Rotolo MC, Brunetti P, et al. Prevalence of Licit and Illicit Drugs Use during Pregnancy in Mexican Women. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(3):382.
8. Wood KE, Smith P, Krasowski MD. Newborn drug testing practices in Iowa birthing hospitals. *J Neonatal Perinatal Med*. 2017;10(4):445-50.
9. Villarreal M, Ré S. Detección de drogas ilícitas en la orina en el Servicio de Neonatología, Hospital Molas, La Pampa. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111(3):232-6.
10. Rienzo JA, Casanoves F, Balzarini MG, Gonzalez L, et al. InfoStat versión 2011. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. [Acceso: 10 de abril de 2022]. Disponible en: http://www.infostat.com.ar
11. Tabatabaei SM, Behmanesh-Pour F, Salimi-Khorashad A, Zaboli M, et al. Substance Abuse and its Associated Factors among Pregnant Women: A Cross-Sectional Study in the Southeast of Iran. *Addict Health*. 2018;10(3):162-72.
12. Mark K, Pace L, Temkin SM, Crimmins S, Terplan M. Concordance and discordance between maternal and newborn drug test results. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3(4):100366.
13. Bayrampour H, Asim A. Cannabis Use During the Preconception Period and Pregnancy After Legalization. *J Obstet gynaecol Can*. 2021;43(6):740-5.
14. Maya-Enero S, Ramis-Fernández SM, Astals-Vizcaino M, García-Algar Ó. Neurocognitive and behavioral profile of fetal alcohol spectrum disorder. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021;95(3):208.e1-9.
15. Makarious L, Teng A, Oei JL. SIDS is associated with prenatal drug use: a meta-analysis and systematic review of 4 238 685 infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022;107(6):617-23.

Original article

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202900

Detection of illicit psychoactive substances in the urine of mothers and newborn infants at a public hospital. Comparison between the 2009–2013 and 2014–2018 five-year periods

Marina Villarreal[a,b], *Valeria Belmonte*[c], *Silvina Ré*[a], *Óscar García-Algar*[d]

ABSTRACT

Introduction. The use of illicit psychoactive substances during pregnancy is a growing problem. Few Latin American maternity centers implement a screening strategy, and published data are scarce.

Objectives. To compare the outcomes of 2 five-year periods of a postpartum strategy to screen for illicit psychoactive drugs.

Population and methods. This was a cross-sectional study. Immunoassay detection in urine of mother-newborn infant dyads in an Argentine public hospital between 2009 and 2018.

Results. Substances were detected in 76/191 dyads over 10 years. The most frequent detection criterion was reporting or history of drug use: 25/37 and 32/39 in each five-year period. Cannabis (21/37 and 26/39) and cocaine (19/37 and 16/39) predominated in both periods. No differences were observed in demographic, gynecological, pregnancy, or neonatal data between both five-year periods.

Conclusions. No differences were found in the frequency or type of substances detected over 10 years.

Keywords: *psychotropic drugs; postpartum period; newborn infant; cannabis; cocaine.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02900.eng

To cite: Villarreal M, Belmonte V, Ré S, García-Algar Ó. Detection of illicit psychoactive substances in the urine of mothers and newborn infants at a public hospital. Comparison between the 2009–2013 and 2014–2018 five-year periods. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202900.

[a] *Establecimiento Asistencial Dr. Lucio Molas, Santa Rosa, province of La Pampa, Argentina;* [b] *School of Exact and Natural Sciences, Universidad Nacional de La Pampa (UNLPam), province of La Pampa, Argentina;* [c] *School of Agricultural Science, Universidad Nacional de La Pampa (UNLPam), province of La Pampa, Argentina;* [d] *Department of Neonatology, Instituto Clinic de Ginecología, Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic-Maternitat, BCNatal, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain.*

Correspondence to *Marina Villarreal: marvillarreal@cpenet.com.ar*

Funding*: None.*

Conflict of interest*: None.*

Received*: 10-31-2022*
Accepted*: 2-9-2023*

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

INTRODUCTION

The use of illicit psychoactive substances (ISS) during pregnancy may cause harm to mothers and children in both the short and long term.[1-3] The overall average prevalence of ISS use is 1.83%; however, this increases more than 7-fold when screened with any biological test.[4]

The most frequently detected ISS are cannabis and cocaine, although there are differences between countries and over time.[5] In the United States, opioid use has increased rapidly in recent decades.[6] In Mexico, methamphetamines ranked second to cannabis according to a recent study.[7]

The use of an ISS screening strategy may improve exposure identification and avoid the arbitrary selection of dyads for testing. However, screening is protocolized in only a minority of maternity centers.[8] In Latin America, few articles on this subject have been published. In Argentina, the first 3 years of screening in the health care center where this study was carried out have been previously described.[1,3,9]

The objective of this study is to compare 2 consecutive five-year periods of protocolized ISS screening of mother-newborn infant dyads in the postpartum period.

POPULATION AND METHODS

This was a retrospective, descriptive, and analytical cross-sectional study conducted in 2021 at Establecimiento Asistencial Dr. Lucio Molas (EALM). This is a general public hospital that covers an area of approximately 120 000 inhabitants.

The analysis included mother-newborn infant dyads admitted to the rooming-in area of the Department of Neonatology after leaving the delivery room who had an ISS detected in urine in the first 48 hours of life, from 2009 to 2013 and from 2014 to 2018.

Definition of ISS

These are psychoactive substances considered illegal in Argentina until 2022 or that, although they are prescribed drugs, are used without a prescription.

Screening criteria

Since 2009, ISS screening in the urine of mothers and newborn infants is requested in the presence of a suspicion criterion: current reporting or history of drug use, altered mental status in the mother, lack of antenatal care (0 or 1 control) or neonatal clinical symptoms. Samples from newborn infants are collected in bags and samples from mothers, in collection bottles, after obtaining the informed consent.

Technique

Samples were analyzed in the laboratory using test strips for the qualitative detection of amphetamines, barbiturates, benzodiazepines, tetrahydrocannabinol, cocaine, methadone, methamphetamines, opioids, and phencyclidine (Acon Laboratories, USA). This multidrug test is a lateral flow immunochromatographic assay.

Data source

The facility's historical registry and health information system of the province of La Pampa.

Variables

The analysis included the year of detection, request criteria, substances detected, maternal age, sociodemographic data, gynecological history, pregnancy history, reported tobacco and alcohol use, neonatal data and course. In the case of pregnancies without antenatal care, serologies performed during hospitalization were reported.

Ethical considerations

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Confidentiality was maintained by coding and limiting access to the database to the investigators. The study was authorized by the Research Ethics Committee of EALM (32/2020).

Data storage and analysis

Excel 4.0 (Microsoft Office) was used for data entry, processing, and presentations. The InfoStat software was used for statistical analysis.[10]

Summary measures are described as mean and standard deviation (SD), median and interquartile range (IQR), or absolute frequencies and proportions. The comparisons between five-year periods were done using a t test or median test, or a test of proportions. Differences were considered statistically significant if the p value was < 0.05.

RESULTS

Between 2009 and 2018, urine samples were collected from 191 mother-newborn infant dyads who met at least 1 screening criterion. Of these, 76/191 (40%) were positive.

Table 1 shows the number of dyads who were in the rooming-in area, number of dyads who met

the criteria, positive samples for ISS, and criteria for screening request, comparing both five-year periods. The most frequent criteria were report or history of drug use and lack of antenatal care.

Table 2 shows demographic, gynecological, and pregnancy data: 65/76 mothers smoked tobacco and 22/66 consumed alcohol, with no differences between both five-year periods. In 10/76 cases, no alcohol use was registered.

Table 3 describes the history of ISS use in the mothers and their partners, with the number and frequency of ISS detected in urine. Cannabis (21/37 and 26/39) and cocaine (19/37 and 16/39) were detected most frequently in each 5-year

Table 1. Characteristics of the eligible population

	2009–2013	2014–2018	*p* value
Dyads in the rooming-in area immediately after birth	6069	6563	-
Dyads in the rooming-in area who met screening criteria	114	110	0.418
Dyads who met screening criteria but did not have a urine sample*	16/114	17/110	0.852
Dyads positive for ISS in urine	37/98	39/93	0.657
Criteria to request urine sample**:			
Report or history of drug use	25/37	32/39	0.188
Lack of antenatal care	12/37	10/39	0.615
Neonatal clinical symptoms***	7/37	10/39	0.586
• Feeding difficulty	5/37	5/39	> 0.999
• Tachypnea	3/37	2/39	0.6701
• Tremor	1/37	4/39	0.359
• Hyporesponsiveness	2/37	3/39	> 0.999
• Hypotonia	3/37	2/39	0.6701
• Irritability	1/37	0/39	-
Altered mental status in the mother	3/37	0/39	-

ISS: illicit psychoactive substance.
**No urine sample due to refusal to give consent or because no consent was requested. **Two criteria were observed in 23 dyads (30%). ***More than 1 clinical manifestation was observed in 11 newborn infants.*

Table 2. Comparison of demographic, gynecological, and pregnancy data for dyads positive for illicit psychoactive substances between both five-year periods; n = 76. Rooming-in area of Establecimiento Asistencial Dr. Lucio Molas, 2009–2018

	2009–2013	2014–2018	*p* value
Number of positive dyads	37/98	39/93	0.657
Average maternal age (SD)	21.73 (4.23)	23.59 (4.77)	0.077
Place of residence in Santa Rosa or Toay	36/37	36/39	0.615
Maximum level of education attained	0.460		
• Incomplete primary education	0/37	1/39	
• Complete primary education	9/37	14/39	
• Incomplete secondary education	9/37	14/39	
• Complete secondary education	24/37	4/39	
• Complete tertiary education	0/37	1/39	
Median gravidity count (IQR)	2 (1)	3 (4)	0.655
Mothers with abortion/miscarriage	16/37	21/39	0.370
Median antenatal care visits (IQR)	3 (6)	4.5 (3)	0.355
Infections during latest pregnancy	4/37	6/39	0.737
• Syphilis	3/37	5/39	0.712
• Genital herpes	0/37	1/39	-
• Toxoplasmosis	1/37	0/39	-
• Human immunodeficiency virus	0/37	0/39	-
Use during pregnancy			
• Alcohol*	13/30	9/36	0.127
• Tobacco	31/37	34/39	0.752

SD: standard deviation. IQR: interquartile range.
**Missing data were excluded by changing the denominator.*

period, respectively.

Table 4 shows the comparative data from birth and the neonatal period. The reasons for transfer to the neonatal intensive care unit (NICU) from the rooming-in area were respiratory distress and feeding difficulty (4/76), feeding difficulty (3/76), and hypoglycemia (1/76).

Also, 4/76 newborn infants were readmitted due to feeding difficulty and 2/76 due to poor weight gain. One newborn was readmitted dead. The mother had used tobacco during pregnancy (40 cigarettes/day), and both were positive for cocaine and had tested negative prior to discharge.

Table 3. Positive results in maternal and neonatal samples, history of illicit psychoactive substance use among mothers and their partners, and illicit psychoactive substances found in mother-newborn infant dyads comparing both five-year periods. N = 76. Rooming-in area of Establecimiento Asistencial Dr. Lucio Molas, 2009–2018

	2009–2013	2014–2018	*p* value
Number of positive dyads	37/98	39/93	0.657
Positive maternal samples	36/37	38/39	> 0.999
Positive neonatal samples	25/37	24/37	> 0.999
Years of maternal ISS use	4.30	5.23	0.212
Partner who uses ISS*	6/26	23/36	> 0.999
Type of ISS detected in urine:			
• Tetrahydrocannabinol	21/37	26/39	0.479
• Cocaine	19/37	16/39	0.490
• Phencyclidine	4/37	3/39	0.708
• Benzodiazepines	5/37	3/39	0.475
• Amphetamines	0/37	3/39	-
• Barbiturates	0/37	1/39	-
• Opioids or methamphetamines	0/37	0/39	-
One ISS detected	13/37	15/39	0.815
Two ISS detected	8/37	11/39	0.600
Three ISS detected	2/37	1/39	0.610

ISS: illicit psychoactive substance.
**Percentage estimated based on the number of mothers with a partner.*

Table 4. Comparison of data from newborn infants who tested positive for illicit psychoactive substances between both five-year periods; n = 76. Rooming-in area, Department of Neonatology. Establecimiento Asistencial Dr. Lucio Molas, 2009–2018

	2009–2013	2014–2018	*p* value
Number of positive dyads	37/98	39/93	0.657
Male sex	20/37	21/39	> 0.999
Median gestational age at birth, weeks (IQR)	39 (2)	39 (3)	0.1537
Average birth weight, grams (SD)	3117.5 (526.1)	3166.3 (506.3)	0.682
Average birth height, cm (SD)	48.2 (2.3)	47.5 (2.0)	0.181
Average head circumference, cm (SD)	34.5 (1.7)	34.6 (1.4)	0.804
Microcephaly	0/37	3/39	-
Preterm newborn infants (35–36 weeks)	2/37	3/39	> 0.999
Small for gestational age newborn infants	4/37	6/39	0.737
Major malformation	0/37	0/39	-
Free O_2 requirement at birth	6/37	10/39	0.403
Apgar score ≤ 7 at 1 minute*	3/37	7/39	0.311
Transfer to NICU from rooming-in area	3/37	5/39	0.712
Median length of rooming-in (IQR)	3 (2)	4 (3)	0.335
Readmission during the neonatal period	2/37	4/39	0.675

SD: standard deviation. IQR: interquartile range. NICU: neonatal intensive care unit.
**Recovered with an Apgar score > 8 at 5 minutes.*

DISCUSSION

In both five-year periods, the 2 detection criteria that most frequently prompted a urinalysis were current reporting or history of substance use and the lack of antenatal care. The latter is a feature commonly described in studies on ISS use during pregnancy.[2,11]

In this study, maternal samples showed a higher percentage of positive results than those of their newborn infants. In a similar study, it was observed that maternal samples had a higher sensitivity and specificity than neonatal samples, and a negative predictive value close to 100%.[12] This may be related to the small volume of neonatal samples, apart from the particular pharmacokinetics of the transplacental passage of each substance.

The most frequent ISS were cannabis and cocaine, which are the most commonly used during pregnancy worldwide.[4] While some studies found that cocaine has been displaced from second place, cannabis remains as the leading substance used during pregnancy and is on the rise in some regions where it has been legalized for other uses.[13] In the 10 years analyzed, neither methamphetamines nor opioids were detected, although these substances are very common in some countries and increasingly used in others.[6,7]

In this study, mothers frequently combined ISS use with tobacco and alcohol. Smoking associated with ISS use increases the risk of adverse neonatal events.[2] Prenatal alcohol exposure is the main preventable cause of cognitive deficits during development.[14] Despite this and the plenty of information available on its danger, alcohol use was the variable for which there were most missing data in this study. This is a limitation of its retrospective design.

A very important fact to guide future preventive actions is that, in more than half of the cases, their partners also used ISS. The use of ISS by women and their partners, or by direct family members, has been described previously.[11]

In relation to the newborn infant who was readmitted dead, tobacco exposure has been related to sudden death. There is also an increased risk for sudden death among children exposed to different ISS during pregnancy.[15]

The advantages of the urine screening strategy are its low invasiveness, low cost, and rapid results.[8] For this reason, it has been maintained for 10 years and continues in place. It has allowed to identify positive dyads, who were monitored clinically more frequently than usual, and in whom breastfeeding was discontinued. The areas of Psychology and Social Services started the management of these dyads during their hospitalization. They were discharged with negative urine tests and scheduled appointments for neonatal control in the same week. The cases were reported to the relevant government agencies.

The main limitation of the screening strategy is in relation to diagnosis because the urine immunoassay has a low sensitivity and detects only a limited number of substances used up to 72 hours before. Studies using methodologies with a higher sensitivity and a detection window in biological samples, such as maternal hair, meconium, or umbilical cord blood, have reported an increasing use of a wide range of ISS during pregnancy.[5,7] The disadvantages of these methodologies are their complexity and high cost, which limit their routine use.

CONCLUSIONS

The most commonly detected ISS were cannabis and cocaine. No changes were observed in the frequency or type of ISS detected over 10 years. ■

REFERENCES

1. Villarreal M, Belmonte V, Olivares JL, Abdala, A. Trayectorias sanitarias de mujeres consumidoras de cocaína y/o cannabis durante el embarazo. Estudio de cohorte retrospectivo en La Pampa, Argentina. *Rev Fac Cien Méd Univ Nac Córdoba*. 2020; 77(2):79-85.
2. Reynolds CME, Egan B, Daly N, McKeating A, et al. The interaction between maternal smoking, illicit drug use and alcohol consumption associated with neonatal outcomes. *J Public Health* (Oxf). 2020; 42(2):277-84.
3. Villarreal M, Belmonte V, Abdala A, Olivares JL. Trayectorias sanitarias durante 4 años de niños expuestos prenatalmente a cocaína y/o cannabis. Estudio de cohorte retrospectivo en La Pampa, Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(6):360-7.
4. Tavella RA, De Abreu VOM, Mucillo-Baisch AL, Da Silva Júnior FMR. Prevalence of Illicit Drug Use During Pregnancy: A Global Perspective. *An Acad Bras Cienc*. 2020; 92(4):e20200302.
5. Carlier J, La Maida N, Di Trana A, Huestis MA, et al. Testing Unconventional Matrices to Monitor for Prenatal Exposure to Heroin, Cocaine, Amphetamines, Synthetic Cathinones, and Synthetic Opioids. The Drug Monit. 2020; 42(2):205-1.
6. Yossuck P, Tacker DH. Drug Positivity Findings from a Universal Umbilical Cord Tissue Drug Analysis Program in Appalachia. J Appl Lab Med. 2021; 6(1):285-97.
7. Gómez-Ruiz LM, Marchei E, Rotolo MC, Brunetti P, et al. Prevalence of Licit and Illicit Drugs Use during Pregnancy in Mexican Women. Pharmaceuticals (Basel). 2022; 15(3):382.
8. Wood KE, Smith P, Krasowski MD. Newborn drug testing practices in Iowa birthing hospitals. J Neonatal Perinatal Med. 2017; 10(4):445-50.
9. Villarreal M, Ré S. Detección de drogas ilícitas en la orina

en el Servicio de Neonatología, Hospital Molas, La Pampa. Arch Argent Pediatr. 2013; 111(3):232-6.
10. Rienzo JA, Casanoves F, Balzarini MG, Gonzalez L, et al. InfoStat versión 2011. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. [Accessed on: April 10th, 2022]. Available at: http://www.infostat.com.ar
11. Tabatabaei SM, Behmanesh-Pour F, Salimi-Khorashad A, Zaboli M, et al. Substance Abuse and its Associated Factors among Pregnant Women: A Cross-Sectional Study in the Southeast of Iran. Addict Health. 2018; 10(3):162-72.
12. Mark K, Pace L, Temkin SM, Crimmins S, Terplan M. Concordance and discordance between maternal and newborn drug test results. Am J Obstet Gynecol MFM. 2021; 3(4):100366.
13. Bayrampour H, Asim A. Cannabis Use During the Preconception Period and Pregnancy After Legalization. J Obstet gynaecol Can. 2021; 43(6):740-5.
14. Maya-Enero S, Ramis-Fernández SM, Astals-Vizcaino M, García-Algar Ó. Neurocognitive and behavioral profile of fetal alcohol spectrum disorder. An Pediatr (Engl Ed). 2021; 95(3):208.e1-9.
15. Makarious L, Teng A, Oei JL. SIDS is associated with prenatal drug use: a meta-analysis and systematic review of 4 238 685 infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2022; 107(6):617-23.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202794

Evolución 2010-2019 de la mortalidad neonatal en la cuenca Matanza Riachuelo. Comparación con Argentina, provincia de Buenos Aires y Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2019

Juliana Z. Finkelstein[a], María O. Codebó Ramalho Luz[a], Lidia E. Feiock[a], Giselle Della Rosa[a]

RESUMEN

Introducción. La tasa de mortalidad neonatal (TMN) es un indicador de condiciones socioeconómicas, ambientales y sanitarias. La cuenca Matanza Riachuelo (CMR) es la más contaminada de Argentina.

Objetivo. Analizar la evolución de la mortalidad neonatal (MN) en la CMR entre los años 2010 y 2019, sus características, y compararla con datos globales de Argentina, de la provincia de Buenos Aires (PBA) y de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) en 2019.

Población y métodos. Estudio descriptivo de estadísticas vitales del Ministerio de Salud de la Nación.

Resultados. En 2019, la TMN en la CMR fue del 6,4 ‰; en Argentina, del 6,2 ‰; en PBA, del 6 ‰, y en CABA, del 5,1 ‰. El riesgo de MN en la CMR fue mayor que en CABA (RR: 1,32; IC95% 1,08-1,61). Entre 2010 y 2019, disminuyó la TMN en la CMR, en PBA y en Argentina; pero no en CABA.

El riesgo de MN por afecciones perinatales en la CMR fue mayor que en CABA (RR: 1,30; IC95% 1,01-1,67).

El riesgo de muerte para nacidos vivos (NV) con muy bajo peso al nacer (MBPN) en la CMR fue mayor que en CABA (RR: 1,70; IC95% 1,33-2,18) y menor que en Argentina (RR: 0,78; IC95% 0,70-0,87).

Conclusión. La evolución 2010-2019 de la TMN fue similar en la CMR, en Argentina y en PBA. En 2019 la estructura de causas y el riesgo de MN fueron similares en la CMR, en PBA y en Argentina, con mayor riesgo por afecciones perinatales y de los NV con MBPN. La TMN de NV de MBPN fue menor en la CMR que en Argentina.

Palabras clave: *mortalidad infantil; salud ambiental; salud pública.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02794
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02794.eng

Cómo citar: Finkelstein JZ, Codebó Ramalho Luz MO, Feiock LE, Della Rosa G. Evolución 2010-2019 de la mortalidad neonatal en la cuenca Matanza Riachuelo. Comparación con Argentina, provincia de Buenos Aires y Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2019. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202794.

[a] Dirección de Salud y Educación Ambiental de ACUMAR (Autoridad de la Cuenca Matanza Riachuelo), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para *Juliana Z. Finkelstein: julianazoefinkelstein@hotmail.com*

Financiamiento*: ninguno.*

Conflicto de intereses*: ninguno que declarar.*

Recibido: *26-7-2022*
Aceptado: *7-2-2023*

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

INTRODUCCIÓN

La tasa de mortalidad neonatal (TMN) expresa el riesgo de muerte en los primeros 27 días de vida y es la fracción de la mortalidad infantil que mejor expresa la accesibilidad, oportunidad y calidad de la atención de la salud, sobre todo la atención en servicios de alta complejidad neonatal.[1-3]

La estructura de causas de la mortalidad neonatal (MN) en Argentina da cuenta, por un lado, de la exposición ambiental preconcepcional y gestacional, y, a su vez, de la necesidad de adecuación de los servicios de cuidado prenatal, de atención del parto y de los cuidados neonatales de alta complejidad.[1-6]

Así, dos tercios aproximadamente de la MN es causada por las afecciones perinatales (principalmente prematuridad y bajo peso al nacer) y el tercio restante, prácticamente, se debe a malformaciones congénitas.[5] Estos dos grupos de causas también se relacionan con la exposición al deterioro ambiental.[7]

El bajo peso al nacer (BPN, menos de 2500 g) está estrechamente relacionado con la mortalidad neonatal y se encuentra condicionado por la exposición a contaminantes ambientales.[8] Los nacidos vivos (NV) con bajo peso al nacer (BPN) requieren mayores cuidados de alta complejidad y calidad. Argentina presenta una baja incidencia de BPN, similar a los países desarrollados, pero su TMN es mayor que en aquellos.[5]

En Argentina en el año 2014, la TMN de los NV con muy bajo peso al nacer (MBPN) era 4,6 veces mayor que la de los nacidos con BPN y 182 veces mayor que la de los nacidos con peso suficiente.[5]

El río Matanza Riachuelo tiene 64 kilómetros de longitud, fluye desde el oeste de la provincia de Buenos Aires (PBA) hacia el Río de la Plata. Su cuenca abarca 2200 km^2. Los basurales a cielo abierto, el vertido de desechos cloacales e industriales de más de 25 000 establecimientos industriales y actividades de servicios son fuente de contaminación del agua, el suelo y el aire de la cuenca Matanza Riachuelo (CMR).[9]

La CMR es la más contaminada de Argentina, una de las 5 más contaminadas de América Latina y de las 30 más contaminadas del mundo.[10-13] Con más de 4 millones de habitantes, es una zona densamente poblada, donde coexiste la exposición a la contaminación con deficientes condiciones habitacionales e importantes vulnerabilidades socioeconómicas.[11,12]

El objetivo de este trabajo fue analizar la evolución de la mortalidad neonatal en la CMR entre los años 2010 y 2019, y sus características, y compararla con la Argentina, la provincia de Buenos Aires (PBA) y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) en el año 2019.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de la mortalidad neonatal en la CMR en comparación con la de Argentina, PBA y CABA, a partir de las bases de estadísticas vitales de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) del Ministerio de Salud de la Nación de los años 2010 a 2019.

En este análisis, se incluyeron los datos de todos los NV y todas las defunciones de niños menores de 28 días en la CMR, en Argentina, en PBA y en CABA registradas según la jurisdicción de residencia materna.

Para analizar la mortalidad neonatal según estructura de causas, se utilizaron tasas para poder realizar las comparaciones. Se calcularon la TMN, la TMN específica según causas y según intervalos de peso al nacer, y la mortalidad proporcional según causas.

La TMN relacionó las defunciones neonatales (0 a 27 días de vida) ocurridas durante un año con el número de NV registrados en el mismo año en la jurisdicción correspondiente y se expresó cada 1000 NV.

La TMN según causas comprendió las defunciones de menores de 28 días por una causa determinada en relación con el número de NV registrados en el mismo año en dicha jurisdicción y se expresó cada 1000 NV.

La TMN específica según intervalos de peso al nacer relacionó las defunciones en menores de 28 días con BPN y MBPN con los NV con BPN y MBPN respectivamente. En ambos casos se expresó por 1000 NV.

Los intervalos de peso al nacer analizados fueron BPN (NV con menos de 2500 g), MBPN (NV con menos de 1500 g) y peso suficiente (NV con 2500 g o más).

La mortalidad proporcional según causas expresó la relación entre las defunciones neonatales por una causa determinada y la totalidad de las muertes neonatales, expresada como porcentaje.

La información correspondiente a la CMR se calculó integrando los datos de los catorce municipios de PBA y las cuatro comunas de CABA que la componen (grado máximo de desagregación de la información de la DEIS).

Los catorce municipios de PBA que integran la CMR son Almirante Brown, Avellaneda, Cañuelas, Esteban Echeverría, Ezeiza, General Las Heras, La Matanza, Lanús, Lomas de Zamora, Marcos Paz, Merlo, Morón, Presidente Perón y San Vicente. Las comunas de CABA que componen la CMR son la 4, la 7, la 8 y la 9.

Se calculó el riesgo relativo (RR) (IC95%) de morir en los primeros 27 días de vida tomando como evento la defunción neonatal y como exposición, la residencia materna en la CMR comparado con CABA, PBA y Argentina, y se analizó el riesgo de muerte según las principales causas de defunción y según intervalos de peso al nacer en la CMR con respecto a las mismas jurisdicciones según la residencia materna. Dado que el riesgo relativo es una medida del riesgo de que un evento suceda en un grupo expuesto (residencia materna en la CMR) en comparación con el riesgo de que el mismo evento suceda en otro grupo de no expuestos (hijos de madres no residentes en la CMR), para el cálculo de este indicador en las jurisdicciones de comparación, se excluyeron las defunciones y los NV con residencia materna en las comunas o municipios que conforman la CMR.[14]

Para la evolución de la TMN, se analizaron los datos de 2010 a 2019. El resto de los análisis correspondieron al año 2019.

Se utilizaron los *softwares* de procesamiento de datos Microsoft Excel y Epidat 3.1.

El estudio se realizó sobre la base de fuentes secundarias, sin utilizar datos personales, por lo cual no requirió consentimiento informado ni aprobación del protocolo por comité de ética.

RESULTADOS

En el año 2019, se registraron en la CMR 86 316 NV y 551 defunciones neonatales. La TMN en la CMR fue del 6,4 ‰; en Argentina, del 6,2 ‰; en PBA, del 6 ‰, y en CABA, del 5,1 ‰ (*Tabla 1*).

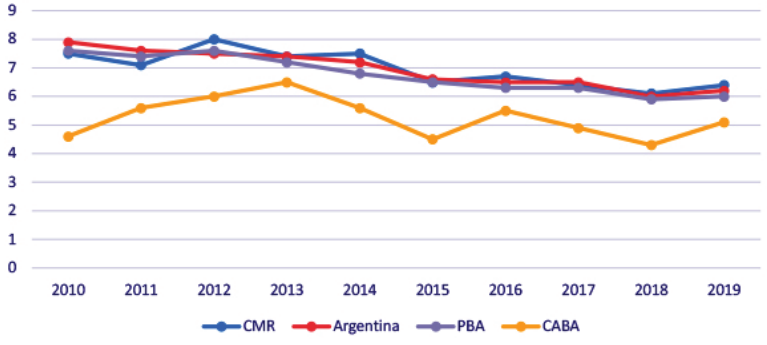
A lo largo del período 2010-2019, se observó una tendencia al descenso, aunque con oscilaciones, en la TMN en la CMR (14,7 %), al igual que en Argentina (21,5 %) y en PBA

Tabla 1. Nacidos vivos, defunciones de menores de 28 días y tasa de mortalidad neonatal, según jurisdicción de residencia materna. Año 2019. Cuenca Matanza Riachuelo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, provincia de Buenos Aires y Argentina

Jurisdicción de residencia materna	Nacidos vivos	Defunciones de menores de 28 días	Tasa de mortalidad neonatal
CMR	86 316	551	6,4 ‰
Argentina	625 441	3905	6,2 ‰
PBA	227 596	1371	6,0 ‰
CABA	33 981	173	5,1 ‰

CMR: Cuenca Matanza Riachuelo. CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires. PBA: provincia de Buenos Aires.
Fuente: elaboración propia a partir de la base de datos de la DEIS (Dirección de Estadísticas e Información de Salud) del Ministerio de Salud de la Nación. Año 2019.

Figura 1. Mortalidad neonatal cada 1000 nacidos vivos, años 2010-2019. Cuenca Matanza Riachuelo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, provincia de Buenos Aires y Argentina



CMR: Cuenca Matanza Riachuelo. CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires. PBA: provincia de Buenos Aires.
Fuente: elaboración propia a partir de la base de datos de la DEIS (Dirección de Estadísticas e Información de Salud) del Ministerio de Salud de la Nación. Año 2019.

(21,1 %). En las tres jurisdicciones, se observó en el año 2019 un incremento con respecto al valor del año 2018. En CABA, el distrito con menor TMN de los analizados, se observaron oscilaciones, con una TMN del 4,6 ‰ en 2010 y del 5,1 ‰ en 2019 (*Figura 1*).

La estructura de causas de mortalidad neonatal fue similar en la CMR, en Argentina, en PBA y en CABA: las afecciones originadas en el período perinatal representaron la primera

Tabla 2. Mortalidad neonatal según causa, según jurisdicción de residencia de la madre. Año 2019. Cuenca Matanza Riachuelo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, provincia de Buenos Aires y Argentina

		Total	Afecciones perinatales	Malformaciones congénitas	Resto de las causas
CMR	Defunciones neonatales	551	361	157	33
	TMN (por 1000 nacidos vivos)	6,4	4,2	1,8	0,4
	Mortalidad proporcional	100 %	65,5 %	28,5 %	6 %
Argentina	Defunciones neonatales	3905	2631	1112	162
	TMN (por 1000 nacidos vivos)	6,2	4,2	1,8	0,2
	Mortalidad proporcional	100 %	67,4 %	28,5 %	4,1 %
PBA	Defunciones neonatales	1371	898	397	76
	TMN (por 1000 nacidos vivos)	6	3,9	1,7	0,3
	Mortalidad proporcional	100 %	65,5 %	29 %	5,5 %
CABA	Defunciones neonatales	173	113	55	5
	TMN (por 1000 nacidos vivos)	5,1	3,3	1,6	0,1
	Mortalidad proporcional	100 %	65,3 %	31,8 %	2,9 %

CMR: Cuenca Matanza Riachuelo. CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires. PBA: provincia de Buenos Aires.
TMN: tasa de mortalidad neonatal.
Fuente: elaboración propia a partir de la base de datos de la DEIS (Dirección de Estadísticas e Información de Salud) del Ministerio de Salud de la Nación. Año 2019.

causa de muerte, seguidas por las defunciones por malformaciones congénitas. Ambas causas, con posible relación con la exposición ambiental, explicaron alrededor del 95 % de las defunciones neonatales en cada jurisdicción en 2019 (*Tabla 2*).

La TMN por afecciones perinatales fue similar en las cuatro jurisdicciones. Lo mismo ocurrió con la TMN por malformaciones congénitas (*Tabla 2*).

El porcentaje de NV con BPN fue similar en las cuatro jurisdicciones analizadas: el 7,7 % en la CMR, el 7,6 % en Argentina y en PBA, y el 8,1 % en CABA (*Tabla 3*). El riesgo de nacimientos con BPN fue similar en las cuatro jurisdicciones (*Tabla 4*).

Asimismo, el porcentaje de NV con MBPN fue el 1,4 % en la CMR, el 1,2 % en PBA y Argentina, y el 1,9 % en CABA (*Tabla 3*). El riesgo de nacimientos con MBPN fue mayor en la CMR que en Argentina (RR: 1,24; IC95% 1,16-1,31) y en PBA (RR: 1,17; IC95% 1,09-1,26), pero menor que en CABA (RR: 0,66; IC95% 0,60-0,74) (*Tabla 4*).

El riesgo de muerte neonatal en la CMR fue similar a PBA y Argentina, y mayor que en CABA (RR: 1,32; IC95% 1,08-1,61). El riesgo de muerte neonatal por afecciones perinatales en la CMR fue similar a PBA y Argentina, y el 30 % mayor que en CABA (RR: 1,30; IC95% 1,01-1,67) (*Tabla 5*).

La TMN de los NV con BPN en la CMR (54,2 ‰) fue menor que en Argentina (57,7 ‰) y mayor que en CABA (44,1 ‰) y en PBA (49,7 ‰) (*Tabla 3*). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de muerte en NV con BPN (*Tabla 5*).

La TMN de los NV con MBPN en la CMR (236,7 ‰) fue menor que en Argentina (264,7 ‰) y que en PBA (241,7 ‰), y mayor que en CABA (142,4 %). El riesgo de muerte para los NV con MBPN fue el 70 % mayor en la CMR que en CABA (RR: 1,70; IC95% 1,33-2,18), menor que en Argentina (RR: 0,78; IC95% 0,70-0,87) y similar a PBA (*Tabla 5*).

En la CMR, los NV con MBPN tuvieron un riesgo 4,3 veces mayor de morir en el período neonatal que los NV con BPN y 170 veces mayor que los NV con peso suficiente.

DISCUSIÓN

Se observó una tendencia al descenso en

Tabla 3. Nacidos vivos y defunciones según peso al nacer, según jurisdicción de residencia de la madre. Año 2019. Cuenca Matanza Riachuelo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, provincia de Buenos Aires y Argentina

		Nacidos vivos		Defunciones neonatales		
		Número absoluto	Porcentaje	Número absoluto	Porcentaje	TMN específica
CMR	NV < 1500 g	1170	1,4 %	277	50,3 %	236,8 ‰
	NV < 2500 g	6640	7,7 %	360	65,3 %	54,2 ‰
	NV ≥ 2500 g	78 539	91 %	107	19,4 %	1,4 ‰
	Sin dato	1137	1,3 %	84	15,2 %	No corresponde
	NV totales	86 316	100 %	551	100 %	6,4 ‰
Argentina	NV < 1500 g	7806	1,2 %	2066	52,9 %	264,7 ‰
	NV < 2500 g	47 292	7,6 %	2731	69,9 %	57,7 ‰
	NV ≥ 2500 g	573 314	91,7 %	825	21,1 %	1,4 ‰
	Sin dato	4835	0,8 %	349	8,9 %	No corresponde
	NV totales	625 441	100 %	3905	100 %	6,2 ‰
PBA	NV < 1500 g	2747	1,2 %	664	48,4 %	241,7 ‰
	NV < 2500 g	17 440	7,7 %	866	63,2 %	49,7 ‰
	NV ≥ 2500 g	206 597	90,8 %	265	19,3 %	1,3 ‰
	Sin dato	3559	1,6 %	240	17,5 %	No corresponde
	NV totales	227 596	100 %	1371	100 %	6 ‰
CABA	NV < 1500 g	660	1,9 %	94	54,3 %	142,4 ‰
	NV < 2500 g	2769	8,1 %	122	70,5 %	44,1 ‰
	NV ≥ 2500 g	31 061	91,4 %	38	22 %	1,2 ‰
	Sin dato	151	0,4 %	13	7,5 %	No corresponde
	NV totales	33 981	100 %	173	100 %	5,1 ‰

CMR: Cuenca Matanza Riachuelo. CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires. PBA: provincia de Buenos Aires.
NV: nacidos vivos. TMN: tasa de mortalidad neonatal.
Fuente: elaboración propia a partir de la base de datos de la DEIS (Dirección de Estadísticas e Información de Salud) del Ministerio de Salud de la Nación. Año 2019.

la TMN en la CMR entre los años 2010 y 2019 aunque no fue constante. En PBA y en Argentina, se observó una evolución similar, al igual que el descenso observado en América Latina y en el Caribe (21,9 %), y en el mundo (20,1 %).[15]

La TMN del año 2019 de la CMR, como la de Argentina y la de PBA, fue menor que la de América Latina (9,4 ‰) y el mundo (17,4 ‰), fuertemente impulsada por la TMN de los países más pobres (22 ‰). El 99 % de las muertes neonatales se producen en los países de medianos o bajos ingresos, especialmente en

Tabla 4. Comparación del riesgo de nacimientos con bajo peso al nacer y muy bajo peso al nacer entre la cuenca Matanza Riachuelo y Argentina, provincia de Buenos Aires y Ciudad Autónoma de Buenos Aires expresado como riesgo relativo e intervalo de confianza del 95 %. Año 2019

		Nacimientos con BPN	Nacimientos con MBPN
Argentina	RR	1,00	1,24
	IC95%	0,98-1,03	1,16-1,31
PBA	RR	0,98	1,17
	IC95%	0,94-1,01	1,09-1,26
CABA	RR	1,00	0,66
	IC95%	0,95-1,06	0,60-0,74

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires. PBA: provincia de Buenos Aires.
BPN: bajo peso al nacer. MBPN: muy bajo peso al nacer. RR: riesgo relativo.
Fuente: elaboración propia a partir de la base de datos de la DEIS (Dirección de Estadísticas e Información de Salud) del Ministerio de Salud de la Nación. Año 2019.

Tabla 5. Comparación del riesgo de muerte neonatal entre la cuenca Matanza Riachuelo y Argentina, provincia de Buenos Aires y Ciudad Autónoma de Buenos Aires expresado como riesgo relativo e intervalo de confianza del 95 %, según causas y según intervalos de peso al nacer. Año 2019

		TMN	TMN por afecciones perinatales	TMN por malformaciones congénitas	TMN en BPN	TMN en MBPN
Argentina	RR	1,03	0,99	1,01	0,89	0,78
	IC95%	0,94-1,12	0,89-1,11	0,85-1,20	0,71-1,12	0,70-0,87
PBA	RR	1,10	1,11	1,03	1,13	1,00
	IC95%	0,99-1,22	0,98-1,26	0,85-1,26	0,86-1,49	0,88-1,15
CABA	RR	1,32	1,30	1,28	1,50	1,70
	IC95%	1,08-1,61	1,01-1,67	0,88-1,87	0,87-2,60	1,33-2,18

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires. PBA: provincia de Buenos Aires.
TMN: tasa de mortalidad neonatal. BPN: bajo peso al nacer. MBPN: muy bajo peso al nacer. RR: riesgo relativo.
Fuente: elaboración propia a partir de la base de datos de la DEIS (Dirección de Estadísticas e Información de Salud) del Ministerio de Salud de la Nación. Año 2019.

África y el sur de Asia, que es donde menos se ha progresado en la reducción de las muertes neonatales.[16]

En Argentina, ha sido documentada la tendencia al descenso en la mortalidad infantil, mientras que la desigualdad en su distribución por jurisdicción y la desigualdad asociada a las condiciones sociales no siempre acompañaron esa reducción.[15] Estas desigualdades podrían evidenciarse desagregando la información según criterios geográficos, socioeconómicos, de acceso al sistema de salud entre otros.[17-20]

Si bien este análisis no ha sido objeto de este trabajo, debería contemplarse en la interpretación de los resultados, ya que se estima que hacia dentro de las cuatro jurisdicciones analizadas no son homogéneas, sino que presentan profundas inequidades.

La primera causa de MN en las cuatro jurisdicciones analizadas fueron las afecciones perinatales, seguidas por las malformaciones congénitas; ambas causas explicaron el 95 % de las MN. En el mundo, estas causas explicaron solo el 85 % de las MN, seguidas por las enfermedades respiratorias y diarreicas.[21]

El peso relativo de las afecciones perinatales está aumentando a nivel mundial, mientras en Argentina va disminuyendo en la medida que aumenta el peso relativo de las malformaciones congénitas.[4]

El porcentaje de NV con BPN de la CMR es similar al de CABA, PBA, Argentina y al de los países desarrollados.[5,15] Sin embargo, la TMN es mayor en la CMR, Argentina y PBA que en los países desarrollados y en CABA, lo cual podría explicarse a partir de las diferencias en la calidad y equipamiento de los servicios de neonatología, principalmente de los de alta complejidad, y de la regionalización de la atención perinatal.[15,22,23]

Las diferencias en el riesgo de MN por afecciones perinatales y en los NV con MBPN en la CMR con respecto a CABA remarcan las diferencias en la accesibilidad, cobertura y calidad de los servicios de atención de la salud, sobre todo de alta complejidad neonatal.

En el riesgo de MN por malformaciones congénitas, no se observaron diferencias significativas estadísticamente entre las jurisdicciones analizadas. La información disponible para analizar la incidencia de malformaciones congénitas en la CMR no permite compararla con CABA, PBA y Argentina, debido a que los registros existentes –la RENAC (Red Nacional de Anomalías Congénitas)– se basan en el reporte de algunos efectores de salud, lo cual conlleva sesgos de localización de los efectores de mayor complejidad, como los hospitales Garrahan, Posadas y Sardá, que se encuentran en la CMR e impulsan los indicadores sobreestimando su magnitud, sin disponer de mecanismos para adecuar su estimación.[24]

Garantizar la cobertura efectiva de los cuidados perinatales –que comienzan desde el cuidado del ambiente, el cuidado de la salud de la mujer en edad fértil, el acompañamiento y cuidado gestacional con identificación de riesgo para adecuar los cuidados y el nivel de complejidad necesario para la atención del parto, el cumplimiento de las condiciones obstétricas y neonatales esenciales para que

todas las maternidades sean seguras–, así como la regionalización de la atención perinatal deberán disminuir las brechas observadas en el riesgo de MN en la CMR, como también en Argentina y PBA con respecto a CABA.

Para interpretar adecuadamente las TMN específicas según intervalos de peso al nacer, es importante tener presente la falta de registro de este dato en el 15,2 % de las defunciones neonatales de la CMR. La TMN de la CMR fue mayor que la de Argentina, PBA y CABA; sin embargo, la TMN de NV con MBPN es menor en la CMR que en Argentina y en PBA. Estas diferencias podrían ser solo reflejo de la falta de registro del dato del peso al nacer en el momento de la defunción en algunas localidades, y no de un riesgo diferencial.

Entre las debilidades que podría presentar este trabajo, debe señalarse que se analizaron datos provenientes de la DEIS y que el subregistro del evento (nacimiento o defunción), la incorrecta identificación o la falta de registro de la causa de muerte o de otra información relevante, como el peso al nacer, etc., podrían afectar los resultados del análisis. Sin embargo, cabe señalar que más del 99,5 % de los nacimientos en Argentina son institucionales y que la confección simultánea del informe estadístico de defunción y el certificado de defunción son obligatorios para la inhumación de los cuerpos, y esto disminuye la posibilidad de subregistro de estos eventos.

CONCLUSIÓN

La evolución 2010-2019 de la TMN fue similar en la CMR, en Argentina y en PBA, y mayor que en CABA. En 2019 la estructura de causas y el riesgo de MN fue similar en la CMR, en PBA y en Argentina, y mayor que en CABA, con mayor riesgo por afecciones perinatales y de los NV con MBPN. La TMN de NV de MBPN fue menor en la CMR que en Argentina. ■

REFERENCIAS

1. DEIS. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales Información Básica. 2021;5(63). [Consulta: 8 de agosto de 2022]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/serie5numero63.pdf
2. Duhau M, Bolzán A, Escobar L, Fasola M, et al. Análisis de la Mortalidad Materno Infantil 2007-2016 a partir de la información proveniente del Sistema de Estadísticas Vitales de la República Argentina. Ministerio de Salud. [Consulta: 8 de octubre de 2022]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/analisis-de-la-mortalidad-materno-infantil-en-la-argentina-2007-2016-partir-de-la
3. López Casariego V,Muñecas G, Degiuseppe J, Juárez MV, et al Salud materno infanto juvenil en cifras. UNICEF-SAP; 2019. [Consulta: 8 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/observatorio/observatorio_salud-materno-infantil-en-cifras-2019-27.pdf
4. Grandi C. Evolución de la mortalidad infantil en Argentina en el marco de los Objetivos del Desarrollo del Milenio. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(5):e393-94.
5. Finkelstein JZ, Duhau M, Fasola L, Escobar P. Mortalidad neonatal en Argentina. Análisis de situación de 2005 a 2014. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(4):343-9.
6. Lona Reyes JC, Pérez Ramírez RO, Llamas Ramos L, Gómez Ruiz LM, et al. Mortalidad neonatal y factores asociados en recién nacidos internados en una Unidad de Cuidados Neonatales. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(1):42-8.
7. Enfermedades relacionadas al medio ambiente en el ámbito de la cuenca matanza riachuelo. Acta acuerdo de Sociedades Científicas. En Estrategia de Salud Ambiental en la Cuenca Matanza Riachuelo. 2018:110. [Consulta: 8 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.acumar.gob.ar/wp-content/uploads/2016/12/IF-2018-53235166-APN-DSYEAACUMAR-Documento-de-Salud-AP.pdf
8. Dos Reis MM, Guirmaes MT. Braga ALF, Martins LC, Pereira LAA. Air pollution and low birth weight in an industrialized city in Southeastern Brazil, 2003-2006. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(2):189-99.
9. Marconi A. Mortalidad en la región de la Cuenca Matanza-Riachuelo Análisis período 2001-2009. *Rev I-Salud*. 2015;10(48):49-60.
10. Blacksmith Institute. The world´s worst polluted places. The top ten of the dirty thirty. Nueva York: Blacksmith Institute; 2007.
11. Cuerpo Colegiado de ACUMAR. Informe especial de seguimiento Cuenca Matanza Riachuelo (2003/2005). 2005.[Consulta: 14 de junio de 2022]. Disponible en: http://cdi.mecon.gov.ar/bases/docelec/az1260.pdf
12. Nápoli A, García Espil J. Recomposición ambiental de la Cuenca Matanza-Riachuelo. Una oportunidad Histórica que aún reclama un fuerte compromiso político y más eficiencia en la gestión. En Informe Ambiental Anual. Buenos Aires: Fundación Ambiente y Recursos Naturales; 2010:197-240. [Consulta: 9 de febrero de 2023]. Disponible en: https://farn.org.ar/wp-content/uploads/2020/06/2010_IAF.pdf
13. Nápoli A. Una política de Estado para el Riachuelo. En Informe Ambiental Anual FARN. Informe Ambiental Anual. Buenos Aires: Fundación Ambiente y Recursos Naturales; 2009:175-233. [Consulta: 14 de junio de 2022]. Disponible en: https://farn.org.ar/wp-content/uploads/2020/06/Art%C3%ADculo-IAF-2009-Una-pol%C3%ADtica-de-estado-para-el-riachuelo.pdf
14. Organización Panamericana de la Salud. Lineamientos Básicos para el análisis de la Mortalidad. Washington, DC: OPS; 2017. [Consulta: 9 de febrero de 2023]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34492/9789275319819-spa.pdf?sequence=7&isAllowed=y
15. Banco Mundial. Tasa de Mortalidad Neonatal. Datos. [Consulta: 14 de junio de 2022]. Disponible en https://datos.bancomundial.org/indicator/SH.DYN.NMRT
16. Bossio JC, Sanchis I, Herrero MB, Armando GA, Arias SJ. Mortalidad infantil y desigualdades sociales en Argentina, 1980-2017. *Rev Panam Salud Pública*. 2020;44:e127.
17. Wagstaff A, Paci P, van Doorslaer E. On the measurement of inequalities in health. *Soc Sci Med*. 1991;33(5):545-57.
18. Donoso E. Desigualdad en mortalidad infantil entre las comunas de la provincia de Santiago. *Rev Méd Chile*. 2004;132(4):461-6.
19. Metzger X. La agregación de datos en la medición de desigualdades e inequidades en la salud de las poblaciones. *Rev Panam Salud Pública*. 2002;12(6):445-53.

20. Salcedo Palacios TE, Ortiz Rico AF. Análisis espacial de la tasa de mortalidad infantil. Implementación de modelos de regresión espacial. *Cienc Digit*. 2018;2(4.1):154-75.
21. UNICEF, WHO, World Bank Group and United Nations. Level & Trends in Child Mortality Report 2018. [Consulta: 8 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.unicef.org/reports/levels-and-trends-child-mortality-report-2018
22. Neto MT. Perinatal care in Portugal: Effects of 15 years of a regionalized system. *Acta Paediatr*. 2006;95(11):1349-52.
23. Argentina. Ministerio de Salud. Regionalización de la atención perinatal en la Argentina. 2018. [Consulta: 8 de octubre de 2022]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000001280cnt-regionalizacion-2018.pdf
24. Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC-Ar). Reporte anual 2021. [Consulta: 1 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.ine.gov.ar/renac/Rep2021.pdf

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202794

Evolution of neonatal mortality in the Matanza-Riachuelo River Basin between 2010 and 2019. A comparison of Argentina, the province of Buenos Aires, and the City of Buenos Aires, 2019

Juliana Z. Finkelstein[a], María O. Codebó Ramalho Luz[a], Lidia E. Feiock[a], Giselle Della Rosa[a]

ABSTRACT

Introduction. The neonatal mortality rate (NMR) is an indicator of socioeconomic, environmental, and health care conditions. The Matanza-Riachuelo River Basin (MRRB) is the most polluted in Argentina.

Objective. To analyze neonatal mortality (NM) in the MRRB between 2010 and 2019 and compare it with overall data for Argentina, the province of Buenos Aires (PBA), and the City of Buenos Aires (CABA) in 2019.

Population and methods. Descriptive study based on vital statistics provided by the Ministry of Health.

Results. In 2019, the NMR was 6.4‰ in the MRRB, 6.2‰ in Argentina; 6‰ in PBA; and 5.1‰ in CABA. The risk of NM in the MRRB was higher than in CABA (RR: 1.32, 95% CI: 1.08–1.61). Between 2010 and 2019, the NMR decreased in the MRRB, PBA, and Argentina; but not in CABA.

The risk of NM due to perinatal conditions in the MRRB was higher than in CABA (RR: 1.30, 95% CI: 1.01–1.67).

The risk of death among very low birth weight (VLBW) live births (LBs) in the MRRB was higher than in CABA (RR: 1.70, 95% CI: 1.33–2.18) and lower than in Argentina (RR: 0.78, 95% CI: 0.70–0.87).

Conclusion. The evolution of NMR between 2010 and 2019 was similar in the MRRB, Argentina, and PBA. In 2019, the structure of causes and the risk of NM were similar in the MRRB, PBA, and Argentina, with a higher risk due to perinatal conditions and among VLBW LBs. The NMR among VLBW LBs was lower in the MRRB than in Argentina.

Keywords: *infant mortality; environmental health; public health.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02794.eng

To cite: Finkelstein JZ, Codebó Ramalho Luz MO, Feiock LE, Della Rosa G. Evolution of neonatal mortality in the Matanza-Riachuelo River Basin between 2010 and 2019. A comparison of Argentina, the province of Buenos Aires, and the City of Buenos Aires, 2019. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202794.

[a] Environmental Health and Education Division of the Matanza-Riachuelo River Basin Authority (Autoridad de Cuenca Matanza Riachuelo, ACUMAR), City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to *Juliana Z. Finkelstein: julianazoefinkelstein@hotmail.com*

Funding: *None.*

Conflict of interest: *None.*

Received: *7-26-2022*
Accepted: *2-7-2023*

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

INTRODUCTION

The neonatal mortality rate (NMR) describes the risk of death in the first 27 days of life and is the fraction of infant mortality that best depicts the accessibility, timeliness, and quality of health care, especially that provided in tertiary care neonatal services.[1–3]

The structure of causes of neonatal mortality (NM) in Argentina reflects, on the one side, preconception and prenatal environmental exposure, and, in turn, the need for adequate antenatal, labor, and neonatal tertiary care.[1–6]

Thus, approximately two-thirds of NM cases are caused by perinatal conditions (mainly prematurity and low birth weight), while the remaining third of cases are mostly due to congenital malformations.[5] These 2 groups of causes are also related to exposure to environmental degradation.[7]

Low birth weight (LBW, less than 2500 g) is closely related to NM and is conditioned by exposure to environmental pollutants.[8] Live births (LBs) with a low birth weight (LBW) require high-quality tertiary care. Argentina has a low incidence of LBW, similar to developed countries, but the NMR is higher than in those countries.[5]

In Argentina in 2014, the NMR of very low birth weight (VLBW) LBs was 4.6 times higher than that of LBW LBs and 182 times higher than that of those with a sufficient birth weight.[5]

The Matanza-Riachuelo river flows for 64 km from the west of the province of Buenos Aires (PBA) to the Río de la Plata. Its basin encompasses 2200 km^2. Open dumps, the dumping of sewage and industrial waste from more than 25 000 industrial facilities and service activities pollute the water, soil, and air of the Matanza-Riachuelo River Basin (MRRB).[9]

The MRRB is the most polluted in Argentina, one of the 5 most polluted in Latin America, and one of the 30 most polluted in the world.[10–13] With more than 4 million inhabitants, it is a densely populated area where pollution exposure coexists with poor housing conditions and important socioeconomic vulnerabilities.[11,12]

The objective of this study was to analyze the evolution and characteristics of NM in the MRRB between 2010 and 2019 and to make a comparison with Argentina, the PBA, and the City of Buenos Aires (CABA) in 2019.

POPULATION AND METHODS

This was a descriptive study on neonatal mortality in the MRRB, compared to Argentina, the PBA, and the CABA, based on the database of vital statistics of the Health Statistics and Information Department (Dirección de Estadística e Información en Salud, DEIS) from the National Ministry of Health of Argentina for the 2010–2019 period.

This analysis included data on all LBs and all deaths of neonates younger than 28 days occurred in the MRRB, Argentina, the PBA, and the CABA, recorded by jurisdiction of maternal place of residence.

To analyze NM according to the structure of causes, rates were used for comparison. The NMR, cause-specific NMR, birth-weight-specific NMR, and proportional mortality by cause were estimated.

The NMR related neonatal deaths (0 to 27 days of life) occurred over one year to the number of recorded LBs over that same year in the corresponding jurisdiction and was expressed per 1000 LBs.

The cause-specific NMR included deaths from a specified cause among neonates younger than 28 days in relation to the number of recorded LBs over the same year in that jurisdiction and was expressed per 1000 LBs.

The birth-weight-specific NMR related deaths in neonates younger than 28 days with LBW and VLBW to LBs with LBW and VLBW, respectively. In both cases, it was expressed per 1000 LBs.

The birth weight ranges analyzed were LBW (LBs with less than 2500 g), VLBW (LBs with less than 1500 g), and sufficient weight (LBs with 2500 g or more).

Proportional mortality by cause described the ratio between neonatal deaths due to a specified cause and total neonatal deaths, expressed as a percentage.

The information from the MRRB was estimated by integrating data from 14 municipalities from the PBA and the 4 communes of the CABA that compose it (highest level of disaggregation of the information from the DEIS).

The 14 municipalities from the PBA included in the MRRB are Almirante Brown, Avellaneda, Cañuelas, Esteban Echeverría, Ezeiza, General Las Heras, La Matanza, Lanús, Lomas de Zamora, Marcos Paz, Merlo, Morón, Presidente Perón, and San Vicente. The MRRB includes the following communes of the CABA: 4, 7, 8, and 9.

The relative risk (RR) (95% confidence interval [CI]) of death in the first 27 days of life was estimated considering neonatal death as an event and maternal residence in the MRRB as exposure,

compared to the CABA, the PBA, and Argentina; and the risk of death by the main causes of death and birth weight ranges in the MRRB were analyzed in relation to the same jurisdictions of maternal place of residence. Given that RR assesses the risk of an event happening in an exposed group (maternal residence in the MRRB) compared to the risk of the same event happening in an unexposed group (children of mothers who do not live in the MRRB), when estimating this indicator in the comparison jurisdictions, deaths and LBs of neonates whose mothers lived in the communes or municipalities comprised by the MRRB were excluded.[14]

To establish the evolution of NMR, data for the 2010–2019 period were analyzed. The other analyses corresponded to 2019.

The data processing software programs Microsoft Excel and Epidat 3.1 were used.

This study was conducted based on secondary sources, without using personal data; therefore, no informed consent nor protocol approval by the ethics committee were required.

RESULTS

In 2019, 86 316 LBs and 551 neonatal deaths were recorded in the MRRB. The NMR was 6.4‰ in the MRRB, 6.2‰ in Argentina; 6‰ in the PBA; and 5.1‰ in the CABA (*Table 1*).

A downward, although fluctuating, trend was observed over the 2010–2019 period in the NMR in the MRRB (14.7%), Argentina (21.5%), and the PBA (21.1%). In these 3 jurisdictions, an increase was observed in 2019 compared to 2018. Fluctuations were observed in the CABA, the district with the lowest NMR among those analyzed here, with an NMR of 4.6‰ in 2010 and 5.1‰ in 2019 (*Figure 1*).

The structure of causes of NM was similar in the MRRB, Argentina, the PBA, and the CABA: conditions originating in the perinatal period were the leading cause of death, followed by deaths due to congenital malformations. Both causes, possibly related to environmental exposure, accounted for approximately 95% of neonatal deaths in each jurisdiction in 2019 (*Table 2*).

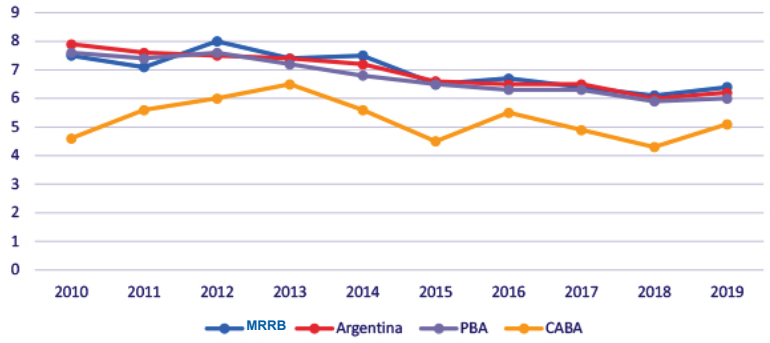
The NMR due to perinatal conditions was

Table 1. Live births, deaths among neonates younger than 28 days, and neonatal mortality rate, by jurisdiction of maternal place of residence. 2019. Matanza-Riachuelo River Basin, City of Buenos Aires, province of Buenos Aires, and Argentina

Jurisdiction of maternal place of residence	Live births	Deaths among neonates under 28 days old	Neonatal mortality rate
MRRB	86 316	551	6.4‰
Argentina	625 441	3905	6.2‰
PBA	227 596	1371	6.0‰
CABA	33 981	173	5.1‰

MRRB: Matanza-Riachuelo River Basin. CABA: City of Buenos Aires. PBA: province of Buenos Aires.
Source: Developed by the authors based on data provided by the Health Statistics and Information Department of the Ministry of Health of Argentina. 2019.

Figure 1. Neonatal mortality per 1000 live births, 2010–2019 period. Matanza-Riachuelo River Basin, City of Buenos Aires, province of Buenos Aires, and Argentina



MRRB: Matanza-Riachuelo River Basin. CABA: City of Buenos Aires. PBA: province of Buenos Aires.
Source: Developed by the authors based on data provided by the Health Statistics and Information Department of the National Ministry of Health of Argentina. 2019.

similar in the 4 jurisdictions. The same was observed for the NMR due to congenital malformations (*Table 2*).

The percentage of LBs with LBW was similar in the 4 jurisdictions analyzed: 7.7% in the MRRB, 7.6% in Argentina and the PBA, and 8.1% in the CABA (*Table 3*). The risk of LBW was similar in the 4 jurisdictions (*Table 4*).

In addition, the percentage of LBs with VLBW was 1.4% in the MRRB, 1.2% in Argentina and the PBA, and 1.9% in the CABA (*Table 3*). The risk of births with VLBW was higher in the MRRB than in Argentina (RR: 1.24, 95% CI: 1.16–1.31) and in the PBA (RR: 1.17, 95% CI: 1.09–1.26), but lower than in the CABA (RR: 0.66, 95% CI: 0.60–0.74) (*Table 4*).

Table 2. Neonatal mortality by cause and jurisdiction of maternal place of residence. 2019. Matanza-Riachuelo River Basin, City of Buenos Aires, province of Buenos Aires, and Argentina

		Total	Perinatal conditions	Congenital malformations	Other causes
MRRB	Neonatal deaths	551	361	157	33
	NMR (per 1000 live births)	6.4	4.2	1.8	0.4
	Proportional mortality	100%	65.5%	28.5%	6%
Argentina	Neonatal deaths	3905	2631	1112	162
	NMR (per 1000 live births)	6.2	4.2	1.8	0.2
	Proportional mortality	100%	67.4%	28.5%	4.1%
PBA	Neonatal deaths	1371	898	397	76
	NMR (per 1000 live births)	6	3.9	1.7	0.3
	Proportional mortality	100%	65.5%	29%	5.5%
CABA	Neonatal deaths	173	113	55	5
	NMR (per 1000 live births)	5.1	3.3	1.6	0.1
	Proportional mortality	100%	65.3%	31.8%	2.9%

MRRB: Matanza-Riachuelo River Basin. CABA: City of Buenos Aires. PBA: province of Buenos Aires. NMR: neonatal mortality rate. Source: Developed by the authors based on data provided by the Health Statistics and Information Department of the National Ministry of Health of Argentina. 2019.

The risk of neonatal death in the MRRB was similar to that in the PBA and Argentina, but higher than in the CABA (RR: 1.32, 95% CI: 1.08–1.61). The risk of neonatal death due to perinatal conditions in the MRRB was similar in the PBA and Argentina and 30% higher than in the CABA (RR: 1.30, 95% CI: 1.01–1.67) (*Table 5*).

The NMR of LBs with LBW in the MRRB (54.2‰) was lower than in Argentina (57.7‰) and higher than in the CABA (44.1‰) and the PBA (49.7‰) (*Table 3*). No statistically significant differences were found in the risk of death among LBs with LBW (*Table 5*).

The NMR of LBs with VLBW in the MRRB (236.7‰) was lower than in Argentina (264.7‰) and the PBA (241.7‰) but higher than in the CABA (142.4%). The risk of death among LBs with VLBW was 70% higher in the MRRB than in the CABA (RR: 1.70, 95% CI: 1.33–2.18), lower than in Argentina (RR: 0.78, 95% CI: 0.70–0.87), and similar to the PBA (*Table 5*).

In the MRRB, the risk of death in the neonatal period among LBs with VLBW was 4.3 times higher and 170 times higher than among LBs with a sufficient birth weight.

DISCUSSION

A downward trend in the NMR in the MRRB was observed between 2010 and 2019, although it was not consistent. In the PBA and Argentina, the evolution was similar, as well as the decrease observed in Latin America and the Caribbean (21.9%) and worldwide (20.1%).[15]

In 2019, the NMR in the MRRB, Argentina, and the PBA was lower than that observed in Latin America (9.4‰) and worldwide (17.4‰), strongly driven by the NMR of the poorest countries (22‰). Ninety-nine percent of neonatal deaths occur in middle- or low-income countries, especially in Africa and South Asia, which have made the least progress in reducing neonatal deaths.[16]

In Argentina, a downward trend in infant mortality has been documented, although its unequal distribution by jurisdiction and the

Table 3. Live births and deaths by birth weight and jurisdiction of maternal place of residence. 2019. Matanza-Riachuelo River Basin, City of Buenos Aires, province of Buenos Aires, and Argentina

		Live births		Neonatal deaths		
		Absolute number	Percentage	Absolute number	Percentage	Specific NMR
MRRB	LBs < 1500 g	1170	1.4%	277	50.3%	236.8‰
	LBs < 2500 g	6640	7.7%	360	65.3%	54.2‰
	LBs ≥ 2500 g	78 539	91%	107	19.4%	1.4‰
	No data	1137	1.3%	84	15.2%	Not applicable
	Total LBs	86 316	100%	551	100%	6.4‰
Argentina	LBs < 1500 g	7806	1.2%	2066	52.9%	264.7‰
	LBs < 2500 g	47 292	7.6%	2731	69.9%	57.7‰
	LBs ≥ 2500 g	573 314	91.7%	825	21.1%	1.4‰
	No data	4835	0.8%	349	8.9%	Not applicable
	Total LBs	625 441	100%	3905	100%	6.2‰
PBA	LBs < 1500 g	2747	1.2%	664	48.4%	241.7‰
	LBs < 2500 g	17 440	7.7%	866	63.2%	49.7‰
	LBs ≥ 2500 g	206 597	90.8%	265	19.3%	1.3‰
	No data	3559	1.6%	240	17.5%	Not applicable
	Total LBs	227 596	100%	1371	100%	6‰
CABA	LBs < 1500 g	660	1.9%	94	54.3%	142.4‰
	LBs < 2500 g	2769	8.1%	122	70.5%	44.1‰
	LBs ≥ 2500 g	31 061	91.4%	38	22%	1.2‰
	No data	151	0.4%	13	7.5%	Not applicable
	Total LBs	33 981	100%	173	100%	5.1‰

MRRB: Matanza-Riachuelo River Basin. CABA: City of Buenos Aires. PBA: province of Buenos Aires. LBs: live births. NMR: neonatal mortality rate.
Source: Developed by the authors based on data provided by the Health Statistics and Information Department of the National Ministry of Health of Argentina. 2019.

inequality associated with social conditions have not always accompanied such reduction.[15] These inequalities could be evidenced by disaggregating the information according to geographic, socioeconomic, and health care access criteria, among others.[17–20]

Although this has not been analyzed in this study, it should be considered in the interpretation of the results, since it is estimated that the 4 jurisdictions analyzed here are not homogeneous, but rather have significant inequalities.

Table 4. Comparison of the risk of births with a low birth weight and a very low birth weight among the Matanza-Riachuelo River Basin, Argentina, the province of Buenos Aires, and the City of Buenos Aires expressed as relative risk and 95% confidence interval. 2019

		LBW births	VLBW births
Argentina	RR	1.00	1.24
	95% CI	0.98–1.03	1.16–1.31
PBA	RR	0.98	1.17
	95% CI	0.94–1.01	1.09–1.26
CABA	RR	1.00	0.66
	95% CI	0.95–1.06	0.60–0.74

CABA: City of Buenos Aires. PBA: province of Buenos Aires. LBW: low birth weight. VLBW: very low birth weight. RR: relative risk.
Source: Developed by the authors based on data provided by the Health Statistics and Information Department of the National Ministry of Health of Argentina. 2019.

Table 5. Comparison of the risk of neonatal death among the Matanza-Riachuelo River Basin, Argentina, the province of Buenos Aires, and the City of Buenos Aires expressed as relative risk and 95% confidence interval by cause and birth weight range. 2019

		NMR	NMR by perinatal condition	NMR by congenital malformation	NMR among LBW neonates	NMR among VLBW neonates
Argentina	RR	1.03	0.99	1.01	0.89	0.78
	95% CI	0.94–1.12	0.89–1.11	0.85–1.20	0.71–1.12	0.70–0.87
PBA	RR	1.10	1.11	1.03	1.13	1.00
	95% CI	0.99–1.22	0.98–1.26	0.85–1.26	0.86–1.49	0.88–1.15
CABA	RR	1.32	1.30	1.28	1.50	1.70
	95% CI	1.08–1.61	1.01–1.67	0.88–1.87	0.87–2.60	1.33–2.18

CABA: City of Buenos Aires. PBA: province of Buenos Aires. NMR: neonatal mortality rate. LBW: low birth weight. VLBW: very low birth weight. RR: relative risk.
Source: Developed by the authors based on data provided by the Health Statistics and Information Department of the National Ministry of Health of Argentina. 2019.

The leading causes of NM in the 4 jurisdictions analyzed were perinatal conditions, followed by congenital malformations; both causes accounted for 95% of NM. Worldwide, these causes accounted for only 85% of NM, followed by respiratory and diarrheal diseases.[21]

The relative relevance of perinatal conditions is increasing worldwide, while in Argentina it is decreasing as the relative importance of congenital malformations increases.[4]

The percentage of LBs with LBW in the MRRB is similar to that in the CABA, the PBA, Argentina, and developed countries.[5,15] However, the NMR is higher in the MRRB, Argentina, and the PBA than in developed countries and in the CABA, which may be explained by the differences in the quality and equipment of neonatology services, mainly those of tertiary care facilities, and the regionalization of perinatal care.[15,22,23]

The differences in the risk of NM due to perinatal conditions and in LBs with VLBW in the MRRB compared to the CABA highlight the differences in terms of accessibility, coverage, and quality of health care services, especially neonatal tertiary care services.

The risk of NM due to congenital malformations did not show statistically significant differences among the jurisdictions analyzed. The information available to analyze the incidence of congenital malformations in the MRRB does not allow a comparison with the CABA, the PBA, and Argentina because the existing records—provided by the National Registry of Congenital Anomalies (Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina, RENAC)—are based on reporting by some health care providers, which leads to localization biases among providers from tertiary care facilities, such as Garrahan, Posadas, and Sardá hospitals, which are located in the MRRB and drive the indicators by overestimating their magnitude, without having mechanisms to adjust their estimation.[24]

Warranting an effective coverage of perinatal care, which starts with environmental care, health care for women of childbearing age, support and care during pregnancy with risk identification in order to adapt care and the level of care required for labor, compliance with essential obstetric and neonatal conditions so that all maternity wards are safe, as well as the regionalization of perinatal care should reduce the gaps observed in the risk of NM in the MRRB, Argentina, and the PBA compared to the CABA.

To properly interpret the birth-weight-specific NMR, it is important to take into account that this information was not recorded in 15.2% of the neonatal deaths in the MRRB. The NMR was higher in the MRRB than in Argentina, the PBA, and the CABA; however, the NMR of LBs with VLBW was lower in the MRRB than in Argentina and the PBA. These differences may only reflect the lack of birth weight data at the time of death in some locations, and not a differential risk.

Among the weaknesses of this study, it should be noted that we used data from the DEIS and that underreporting of the event (birth or death), an incorrect identification, or failure to record the cause of death or other relevant information, such as birth weight, etc., may have affected the results of the analysis. Notwithstanding this, it is worth

noting that more than 99.5% of births in Argentina take place in health care facilities and that the concurrent recording of the death statistics report and the death certificate are a mandatory requirement for burial, therefore reducing any potential under-recording of these events. ■

CONCLUSION

The evolution of NMR between 2010 and 2019 was similar in the MRRB, Argentina, and the PBA, but higher in the CABA. In 2019, the structure of causes and the risk of NM were similar in the MRRB, the PBA, and Argentina, but higher in the CABA, with a higher risk due to perinatal conditions and among VLBW LBs. The NMR among VLBW LBs was lower in the MRRB than in Argentina.

REFERENCES

1. DEIS. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales Información Básica. 2021;5(63). [Accessed on: August 8th, 2022]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/serie5numero63.pdf
2. Duhau M, Bolzán A, Escobar L, Fasola M, et al. Análisis de la Mortalidad Materno Infantil 2007-2016 a partir de la información proveniente del Sistema de Estadísticas Vitales de la República Argentina. Ministerio de Salud. [Accessed on: October 8th, 2022]. Available at: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/analisis-de-la-mortalidad-materno-infantil-en-la-argentina-2007-2016-partir-de-la
3. López Casariego V, Muñecas G, Degiuseppe J, Juárez MV, et al Salud materno infanto juvenil en cifras. UNICEF-SAP; 2019. [Accessed on: June 8th, 2022]. Available at: https://www.sap.org.ar/uploads/observatorio/observatorio_salud-materno-infantil-en-cifras-2019-27.pdf
4. Grandi C. Evolución de la mortalidad infantil en Argentina en el marco de los Objetivos del Desarrollo del Milenio. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(5):e393-94.
5. Finkelstein JZ, Duhau M, Fasola L, Escobar P. Mortalidad neonatal en Argentina. Análisis de situación de 2005 a 2014. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(4):343-9.
6. Lona Reyes JC, Pérez Ramírez RO, Llamas Ramos L, Gómez Ruiz LM, et al. Mortalidad neonatal y factores asociados en recién nacidos internados en una Unidad de Cuidados Neonatales. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(1):42-8.
7. Enfermedades relacionadas al medio ambiente en el ámbito de la cuenca matanza riachuelo. Acta acuerdo de Sociedades Científicas. In Estrategia de Salud Ambiental en la Cuenca Matanza Riachuelo. 2018:110. [Accessed on: October 8th, 2022]. Available at: https://www.acumar.gob.ar/wp-content/uploads/2016/12/IF-2018-53235166-APN-DSYEAACUMAR-Documento-de-Salud-AP.pdf
8. Dos Reis MM, Guirmaes MT. Braga ALF, Martins LC, Pereira LAA. Air pollution and low birth weight in an industrialized city in Southeastern Brazil, 2003-2006. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(2):189-99.
9. Marconi A. Mortalidad en la región de la Cuenca Matanza-Riachuelo Análisis período 2001-2009. *Rev I-Salud*. 2015;10(48):49-60.
10. Blacksmith Institute. The world´s worst polluted places. The top ten of the dirty thirty. Nueva York: Blacksmith Institute; 2007.
11. Cuerpo Colegiado de ACUMAR. Informe especial de seguimiento Cuenca Matanza Riachuelo (2003/2005). 2005. [Accessed on: June 14th, 2022]. Available at: http://cdi.mecon.gov.ar/bases/docelec/az1260.pdf
12. Nápoli A, García Espil J. Recomposición ambiental de la Cuenca Matanza-Riachuelo. Una oportunidad histórica que aún reclama un fuerte compromiso político y más eficiencia en la gestión. In Informe Ambiental Anual. Buenos Aires: Fundación Ambiente y Recursos Naturales; 2010:197-240. [Accessed on: February 9th, 2023]. Available at: https://farn.org.ar/wp-content/uploads/2020/06/2010_IAF.pdf
13. Nápoli A. Una política de Estado para el Riachuelo. In Informe Ambiental Anual FARN. Informe Ambiental Anual. Buenos Aires: Fundación Ambiente y Recursos Naturales; 2009:175-233. [Accessed on: June 14th, 2022]. Available at: https://farn.org.ar/wp-content/uploads/2020/06/Art%C3%ADculo-IAF-2009-Una-pol%C3%ADtica-de-estado-para-el-riachuelo.pdf
14. Organización Panamericana de la Salud. Lineamientos Básicos para el análisis de la Mortalidad. Washington, DC: OPS; 2017. [Accessed on: February 9th, 2023]. Available at: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34492/9789275319819-spa.pdf?sequence=7&isAllowed=y
15. Banco Mundial. Tasa de Mortalidad Neonatal. Datos. [Accessed on: June 14th, 2022]. Available at https://datos.bancomundial.org/indicator/SH.DYN.NMRT
16. Bossio JC, Sanchis I, Herrero MB, Armando GA, Arias SJ. Mortalidad infantil y desigualdades sociales en Argentina, 1980-2017. *Rev Panam Salud Pública*. 2020;44:e127.
17. Wagstaff A, Paci P, van Doorslaer E. On the measurement of inequalities in health. *Soc Sci Med*. 1991;33(5):545-57.
18. Donoso E. Desigualdad en mortalidad infantil entre las comunas de la provincia de Santiago. *Rev Méd Chile*. 2004;132(4):461-6.
19. Metzger X. La agregación de datos en la medición de desigualdades e inequidades en la salud de las poblaciones. *Rev Panam Salud Pública*. 2002;12(6):445-53.
20. Salcedo Palacios TE, Ortiz Rico AF. Análisis espacial de la tasa de mortalidad infantil. Implementación de modelos de regresión espacial. *Cienc Digit*. 2018;2(4.1):154-75.
21. UNICEF, WHO, World Bank Group and United Nations. Level & Trends in Child Mortality Report 2018. [Accessed on: October 8th, 2022]. Available at: https://www.unicef.org/reports/levels-and-trends-child-mortality-report-2018
22. Neto MT. Perinatal care in Portugal: Effects of 15 years of a regionalized system. *Acta Paediatr*. 2006;95(11):1349-52.
23. Argentina. Ministerio de Salud. Regionalización de la atención perinatal en la Argentina. 2018. [Accessed on: October 8th, 2022]. Available at: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000001280cnt-regionalizacion-2018.pdf
24. Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC-Ar). Reporte anual 2021. [Accessed on: June 1st, 2022]. Available at: https://www.ine.gov.ar/renac/Rep2021.pdf

Artículo especial

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202799

Adaptación transcultural de la encuesta de conocimientos en lactancia (ECoLa)

Natalia Herrera Sterren[a]

RESUMEN

Se considera fundamental el acompañamiento oportuno y actualizado del equipo de salud en el inicio y mantenimiento de la lactancia materna. Se ha documentado que algunos profesionales carecen de habilidades para ofrecer orientación adecuada a las personas lactantes, pero no existen pesquisas locales con instrumentos estandarizados acerca de sus conocimientos. Adaptar un cuestionario validado permitiría indagar y comparar estos datos con otros países, y justificaría la implementación de las estrategias educativas necesarias.

El objetivo fue obtener una versión argentina de la Encuesta de Conocimientos en Lactancia (ECoLa) mediante un proceso de adaptación transcultural mediado por la participación de lingüistas, expertos en lactancia, y profesionales de medicina y enfermería como destinatarios del instrumento.

La adecuación, equivalencia y comprensión fueron comprobadas en los discursos de expertos y autores, y en las respuestas de las entrevistas cognitivas. Se consiguió una versión de ECoLa equivalente a la versión original; semántica y culturalmente adaptada a profesionales argentinos.

***Palabras clave**: lactancia materna; encuestas y cuestionarios; educación médica; pediatría; Argentina.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02799
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02799.eng

Cómo citar: Herrera Sterren N. Adaptación transcultural de la encuesta de conocimientos en lactancia (ECoLa). *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202799.

[a] *Centro de Investigaciones y Estudios sobre Cultura y Sociedad (CIECS), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. PRIMAL (Asociación Cordobesa de Puericultura).*

***Correspondencia para** Natalia Herrera Sterren: natalia.herrera@unc.edu.ar*

***Financiamiento**: ninguno.*

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

***Recibido**: 1-8-2022*
***Aceptado**: 1-12-2022*

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

INTRODUCCIÓN

La leche humana es la alimentación ideal para niños y niñas, puesto que contiene los nutrientes en la especificidad biológica y la cantidad que necesitan. Además, desde una perspectiva integral de salud, posee componentes que contribuyen al crecimiento y desarrollo, a la protección contra enfermedades y a la reducción del riesgo de muerte.[1] Los beneficios son numerosos a corto y largo plazo; favorece la salud infantil y la de las personas que amamantan.[2]

Tanto los organismos nacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF)[3] recomiendan que la lactancia materna (LM) inicie durante la primera hora de vida y se sostenga los primeros 6 meses de manera exclusiva y a libre demanda, evitando el uso de fórmulas infantiles. Pese a estas recomendaciones, los resultados de la Encuesta Nacional de Lactancia (ENaLac 2017)[4] revelan que en Argentina el 56 % de los bebés son alimentados exclusivamente con LM a los 2 meses de su nacimiento, mientras que a los 6 meses solo el 42 %.

Son numerosos los trabajos que advierten la importancia de la información prenatal y las prácticas institucionales frente al inicio y mantenimiento de la lactancia; se señalan como barreras la provisión de biberones en el hospital y el retraso de más de 2 horas para la primera puesta al pecho.[5-7] Del mismo modo, los obstáculos que atraviesan las díadas representan razones frecuentes para el abandono de la lactancia, que incluyen dificultades en el acople, dolor en los pezones e irritabilidad del bebé traducida en dudas acerca de la producción y la innecesaria introducción de sucedáneos.[8,9]

Estos datos reflejan la trascendencia del acompañamiento actualizado de los profesionales de la salud y ameritan profundizar los estudios acerca de sus conocimientos en LM. En esta línea, países como España,[10,11] Canadá[12] y Turquía[13] han informado que algunos profesionales carecen de habilidades para ofrecer orientación adecuada a las personas lactantes. Ciertos trabajos han referido que cada vez más pediatras recomiendan interrumpir la LM por razones innecesarias.[14,15] Aunque estas prácticas también se trasladan a otros profesionales de la salud, se encuentran diferencias entre las distintas formaciones, con un mayor nivel de conocimientos por parte de matronas y neonatólogos.[16]

Hasta el momento no existen pesquisas locales con instrumentos estandarizados acerca de los conocimientos que poseen nuestros profesionales sobre LM. Las encuestas validadas son escasas y han sido desarrolladas en otros contextos, por lo que para ser utilizadas en nuestro medio requieren un proceso de adaptación transcultural con un método recomendado internacionalmente,[17] que consiga equivalencia entre los instrumentos originales y sus versiones.

La Encuesta sobre Conocimientos en Lactancia (ECoLa) fue desarrollada en España y es el primer cuestionario en satisfacer los pasos requeridos por el proceso de validación, con buenos resultados en sus propiedades métricas.[18] Está dirigida a pediatras y residentes de pediatría, recaba información sobre conocimientos básicos de LM y habilidades en el manejo cotidiano de sus problemas. Recientemente se realizó una adaptación para enfermería mediante un estudio de validación.[19]

Está ampliamente documentada la importancia de las intervenciones del equipo de salud sobre el establecimiento y mantenimiento de la LM.[20,21] Conocer nuestras fortalezas o carencias respecto de la formación en LM justificaría la planificación de estrategias que propicien las herramientas para el personal que interviene en el período perinatal, con especial énfasis en los beneficios que el amamantamiento aporta a la salud de las díadas a nivel individual y la importancia para la salud pública en general.

El objetivo de este estudio se centra en la adaptación de ECoLa para la obtención de una versión adecuada culturalmente a profesionales de salud argentinos y semánticamente equivalente a la versión original española. Tomando como referencia los trabajos previos, se pretende adaptar y extender el uso de la encuesta a personal de medicina y enfermería.

METODOLOGÍA

Primeramente, se obtuvo la autorización formal del Dr. Menéndez (autor de ECoLa), lo que permite garantizar la autenticidad del producto final.

La *Figura 1* muestra el proceso de adaptación transcultural realizado, de acuerdo con las recomendaciones internacionales.[22]

1. Armonización lingüística: evaluación de los ítems que componen la escala e identificación de reactivos problemáticos, que podrían presentar dificultades de comprensión para la población argentina.

Figura 1. Proceso de adaptación transcultural realizado



LM: lactancia materna

2. Primer consenso con expertos: se contactó a 22 profesionales especialistas en LM, que ejercen en diferentes áreas materno-infantiles de cuatro provincias (Córdoba, Buenos Aires, Tierra del Fuego y Santa Fe), de los cuales participaron 7 de manera voluntaria (*Material suplementario 1*). Se les solicitó que calificaran la adecuación de cada ítem al contexto de destino y propusieran las modificaciones que consideraran pertinentes. En esta instancia se evaluó la equivalencia de significados (semántica), la adecuación y relevancia del contenido de ítems a la experiencia cotidiana de la población destinataria (equivalencia práctica y cultural).[23,24]
3. Prepruebas: durante las entrevistas cognitivas, se evaluó la validez basada en el proceso de respuesta a una muestra seleccionada por conveniencia de profesionales de medicina y enfermería, mediante pruebas cognitivas (sondeo verbal, familiaridad de términos, método de parafraseo).[25] El objetivo de esta etapa fue comprobar la comprensión de las palabras y frases, facilitar la formulación de los ítems y adaptarlos al vocabulario de uso frecuente de los destinatarios. Para considerar la viabilidad del cuestionario, se registraron las dudas y consultas que surgieron durante las entrevistas, prestando especial atención en aquellas que hubieran generado observaciones durante el consenso. Las notas de estas entrevistas se reunieron en un informe a partir del cual se evaluó la necesidad de introducir nuevas modificaciones.
4. Segundo consenso: en conjunto con los autores de ECoLa, se comparó la versión obtenida con la versión original española.

Instrumentos

ECoLa: desarrollada tras un proceso de validación (consistencia interna: Kuder-Richardson-20 = 0,87),[18] su objetivo es cuantificar conocimientos y habilidades en LM, para ello se proponen áreas específicas de conocimiento (*Material suplementario 2*). Está compuesta por 22 preguntas: 14 dicotómicas (verdadero/falso), 7 tipo test (con 4 opciones de respuesta) y una pregunta abierta. Además, consta de una serie de preguntas que, sin ser puntuables, recogen variables que completan la información del objeto de estudio. Los resultados se categorizan como puntuaciones para hacerlos fácilmente interpretables: <55 % muy insuficiente, 55-69 % insuficiente, 70-85 % bien, >85 % excelente.

Durante el presente estudio, se utilizó como instrumento principal una planilla con los ítems de la versión original de ECoLa y, en las columnas contiguas, se registraron los cambios producidos en cada paso y las notas con los argumentos. Esta planilla fue provista en vistas parciales al grupo de expertos y autores, como instrumentos en las diferentes fases de la adaptación. Adicionalmente, se ofrecieron instructivos con definiciones de conceptos claves y explicaciones

de los procedimientos de trabajo en cada fase.

Para las prepruebas se confeccionó una guía, cuyo contenido derivó de las observaciones del primer consenso, con aquellos ítems que requirieron pruebas y las pruebas específicas para cada caso.

RESULTADOS

1. Armonización lingüística: se identificaron 16 enunciados que podrían presentar dificultades de comprensión en población argentina. De esos, 13 corresponden a interrogantes acerca de la equivalencia cultural y práctica, y 3 a la equivalencia semántica. En la *Tabla 1* se detallan algunos de los ítems que generaron dudas, junto a las observaciones realizadas y las respuestas de los autores españoles.
   Respecto del tiempo verbal, se consultó a dos lingüistas y por coincidencia se decidió modificar el formato de la versión argentina al tiempo pretérito perfecto simple (por ejemplo: de "he observado" a "observé"), con el objetivo de utilizar una forma gramatical acorde al uso del lenguaje local.
2. Primer consenso con expertos: se identificaron 10 ítems con requerimientos de cambios, de los cuales se modificaron 8. En la *Tabla 2* se describen ejemplos de los ítems señalados, con las observaciones de los expertos y las propuestas para la versión preliminar.
3. Prepruebas: se realizaron entrevistas cognitivas a 5 profesionales (2 enfermeras, 1 pediatra y 2 neonatólogos/as) de centros públicos y privados, quienes dieron su consentimiento para participar.
   Durante el sondeo verbal, al evaluar la familiaridad de términos específicos, se decidió cambiar "paritorio" y "digestólogo" por "sala de partos" y "gastroenterólogo".

Tabla 1. Ítems identificados y cuestionados durante la fase de armonización

Ítem original	Observaciones
Ítem 7: En un recién nacido sano, antes de la primera toma de pecho en paritorio se le debe pesar, comprobar el test de Apgar en una cuna con calor radiante y realizar una correcta profilaxis oculohemorrágica.	Se cuestiona la equivalencia práctica y cultural, en relación con el término *paritorio*, y la equivalencia semántica en relación a la *profilaxis oculohemorrágica*, ya que, si bien pueden comprenderse, no son términos de uso habitual en nuestro medio. Además, se sugiere evaluar si la *cuna con calor radiante* es de uso frecuente en Argentina.
Ítem 9: En la Maternidad, un recién nacido de más de 15 horas de vida al que hay que despertar para mamar en todas las tomas es un lactante de riesgo.	Se evalúa la equivalencia práctica y la adecuada comprensión del término *Maternidad*. Respuesta de autores: sección del hospital donde ingresan las madres con sus hijos tras dar a luz.
Ítem 21: Una madre lactante consulta porque va a comenzar tratamiento con adalimumab por una enfermedad de Crohn. Su digestólogo le ha dicho que debe destetar a su bebé de 8 meses porque el tratamiento es importante. ¿Dónde podrías consultar si el fármaco es compatible o no con la lactancia? - En la ficha técnica del medicamento. - En el Medimecum	Se cuestiona la equivalencia cultural de los términos *digestólogo y Medimecum.* Se evalúa la equivalencia semántica y cultural de *ficha técnica.* Respuesta de autores: El *Medimecum* es un libro de bolsillo muy extendido en España, con información práctica sobre medicamentos. Mucho más reducido que el *Vademecum.* La *ficha técnica* es un documento destinado a los profesionales, que recoge detalladamente las características de la autorización de medicamentos por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (de consulta en la web).
(Correspondiente a las preguntas iniciales para caracterizar a la población encuestada): Categoría Profesional: Adjunto, Residente (R1, R2, R3, R4), Otro.	Se cuestiona la equivalencia práctica, en relación con si la figura del *Adjunto* existe como tal en nuestro contexto y a quién haría referencia. Respuesta de autores: *Adjunto* es como se llama al *staff* médico del hospital. Son especialistas contratados que ya han terminado su período formativo.

Tabla 2. Ítems observados durante la fase de primer consenso con expertos en lactancia materna

ítem original	observaciones	Ítem propuesto
Ítem 8: En grandes prematuros es de elección la leche materna… .	Persiguiendo equivalencia semántica, se recomienda cambiar el término *grandes prematuros* por una definición de uso coloquial en nuestro medio.	En nacimientos muy pretérmino (<32-sem.)
Ítem 18: Enumera 5 características de un enganche eficaz que podrías utilizar para evaluar una toma.	Se discute la equivalencia semántica y cultural del término *enganche*; se sugiere reemplazarla por uno de uso común en nuestro ambiente sanitario.	Se proponen las alternativas: *agarre*, *acople*, *prendida*.
Ítem 20: Acerca de que se proporcionen muestras gratuitas de leche de inicio a las madres, en centros sanitarios:…	Recalcar la diferencia entre *de inicio* (humana) y *fórmula de inicio*. Se evalúa la equivalencia semántica y cultural.	Acerca de que se proporcionen muestras gratuitas de leches de fórmulas a las madres, en centros sanitarios.
Ítem 24: Valora de 1 (peor) a 5 (mejor) la calidad de la formación recibida sobre lactancia materna durante los años de residencia: Deficiente 1 2 3 4 5 Satisfactoria.	Para unificar las dos escalas propuestas en el ítem, se sugiere reemplazar el término *peor* por *deficiente*, al igual que *mejor* por *satisfactoria*. Los profesionales de enfermería en Argentina realizan licenciaturas o especialidades, y las residencias son exclusivas de medicina, por lo que se propone un término que implique a ambos profesionales, para conseguir equivalencia práctica y cultural.	Valore en una escala de 1 a 5 (siendo 1: deficiente, 5: satisfactoria), la calidad de la formación recibida sobre lactancia materna durante los años de formación: Deficiente 1 2 3 4 5 Satisfactoria
(***Check list*** de ítems en la observación de la toma): Se ve y oye deglutir al bebé	Se sugiere cambiar el término: *se oye* y reemplazarlo por *se escucha,* a fin de conseguir equivalencia semántica y cultural.	Se ve y se escucha deglutir al bebé.

En los ítems previamente señalados para evaluar mediante el método de parafraseo, se encontró dificultad de comprensión con el término "maternidad". En respuesta a las explicaciones de los autores, se detectaron como equivalentes en nuestro contexto: unidad madre-niño o internación conjunta, siendo este último el más sugerido. En la *Tabla 3* se describen ítems que generaron dudas y/o dificultades por parte de los entrevistados y el modo en que se resolvieron.

4. Segundo consenso: junto a los autores, se comprobó la equivalencia entre ambas versiones, lo cual dio origen a la versión final argentina (*Material suplementario 3*).

DISCUSIÓN

Para conocer la formación en LM de los profesionales de salud, se han diseñado diferentes encuestas.[11,13,14] Algunos autores justifican el desarrollo de un cuestionario propio, al no encontrar en la literatura instrumentos estandarizados.[12] En este contexto, se desarrolló ECoLa[18] tras una prueba de jueces conformada por 14 expertos, con buenos resultados en sus pruebas métricas. Debido al contacto temprano y continuo del personal de enfermería con las díadas y la importancia de su acompañamiento, recientemente se realizó una adaptación lingüística a través de un estudio de validación,[19] destinada a estos profesionales.

En virtud de la considerable inversión respecto al trabajo y al tiempo que implica el diseño de cuestionarios estandarizados, se elige la traducción de instrumentos disponibles con métricas aceptables; lo que además permite la comparación de poblaciones en el mundo. Por consiguiente, y a partir de investigaciones previas, se propuso en este estudio obtener una versión argentina de ECoLa adaptada a personal de medicina y enfermería, para lo que se seleccionó un método recomendado internacionalmente.[22]

Las particularidades del lenguaje, sumadas

Tabla 3. Ítems modificados como resultado de las entrevistas cognitivas realizadas en la etapa de prepruebas

Ítem original	Observaciones	Ítem propuesto
Ítem 7: En un recién nacido sano, antes de la primera toma de pecho en paritorio se le debe pesar, comprobar el test de Apgar en una cuna con calor radiante y realizar una correcta profilaxis oculohemorrágica.	No se utiliza habitualmente el término: *cuna con calor radiante,* el equivalente en nuestro medio es *servocuna*; habitualmente los controles posnatales se realizan en un espacio calefaccionado denominado *Recepción*, sobre una mesa de recepción con una fuente de calor directa. La *profilaxis oculohemorrágica* también fue de interpretación variable ya que en los protocolos locales se describen separadas.	En un recién nacido sano, antes de la primera toma de pecho en sala de partos se lo debe pesar, tomar el test de Apgar, realizar una correcta profilaxis oftálmica y administración de vitamina K (IM).
Ítem 18: Enumera 5 características de un enganche eficaz que podrías utilizar para evaluar una toma.	No se reconoce el término: *enganche* como de uso frecuente. En el lenguaje hospitalario local, son más habituales los términos *prendida* y *acople* (el primero es el de mayor elección en las pruebas por su familiaridad).	Enumere 5 características de una prendida eficaz que podría utilizar para evaluar una toma.
Ítem16: (Recomendaciones respecto de grietas en los pezones): Aplicación de lanolina pura después de cada toma.	No es una prescripción habitual entre los profesionales argentinos, su comercialización tampoco es común. En cambio, se recomienda una crema con caléndula. Se dificulta la comprensión del ítem al no conocer el producto.	Aplicación de crema con caléndula luego de cada toma.

a las diferencias en los sistemas educativos y sanitarios de cada región, representan un desafío al momento de conseguir la equivalencia pretendida entre los instrumentos originales y sus versiones; por lo que una traducción simple produciría instrumentos sesgados por razones lingüísticas, culturales o psicométricas.[24]

A lo largo del estudio se pudo comprobar la idoneidad del método de adaptación transcultural[17] para conseguir una versión argentina equivalente a la original. El proceso estuvo mediado por la participación de lingüistas, expertos en lactancia, y profesionales de medicina y enfermería como destinatarios del instrumento. Cada etapa que se llevó a cabo permitió observar minuciosamente la encuesta para evaluar términos que podrían generar ambigüedad, y revisar la adecuación del lenguaje en sus formas gramaticales y en sus diferencias culturales. La revisión de cada producto parcial por parte de los autores fue necesaria para neutralizar diferencias entre ambas poblaciones y contextos.

Durante los procesos de armonización, se sugiere la administración de la versión consensuada a un grupo pequeño de representantes de la población diana para evaluar la interpretabilidad del instrumento.[26] Al resultar de preferencia los métodos cualitativos, en este estudio se realizaron entrevistas cognitivas con los profesionales de medicina y enfermería, que brindaron valiosa información desde su experiencia diaria dentro del sistema sanitario local.

La metodología utilizada en este trabajo conlleva algunas observaciones. En primer lugar, la selección de expertos y profesionales de acuerdo a la disponibilidad, sumada a un bajo índice de respuesta durante el consenso, pueden considerarse una limitante; sin embargo, la participación heterogénea en cuanto a la formación y el lugar de residencia podrían aportar una fortaleza. Por otra parte, evaluar las propiedades psicométricas de un instrumento es un criterio esencial para determinar la calidad de su medición,[27] por lo que se plantea la necesidad de evaluar fiabilidad y validez en próximas investigaciones a fin de garantizar la precisión del instrumento adaptado.

La versión resultante de este estudio representa la primera adaptación autorizada y disponible para profesionales de salud argentinos, que permitirá indagar sus conocimientos y habilidades sobre lactancia. Esto resultaría

fundamental para identificar fortalezas, carencias y posibles áreas de mejora, desarrollar estrategias de formación acordes y determinar su efectividad.

Se puede concluir que el proceso de adaptación transcultural ayudó a resolver dificultades semánticas, culturales y prácticas, que no se detectarían con una traducción simple. Se logró así una versión de ECoLa semántica y culturalmente adaptada a profesionales argentinos, y equivalente a la versión original española.

Agradecimientos

Al Dr. Miguel Menéndez Orenga por su gran predisposición y colaboración en esta adaptación de la encuesta de su autoría. A la Lic. Macarena Blázquez por acompañar el proceso de este trabajo y poner a disposición su saber con tanta generosidad. A PRIMAL (Asociación Cordobesa de Puericultura) por generar un espacio de formación actualizado y respetuoso. A las y los profesionales que participaron generosamente de la armonización, el consenso y las entrevistas. ■

Material suplementario disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2799_AE_HerreraSterren_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Lawrence RA, Lawrence RM. Breastfeeding: a guide for the medical profession. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
2. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, et al. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016; 387(10017):475-90.
3. World Health Organization, United Nations Children's Fund (UNICEF). Estrategia Mundial para la Alimentación del Lactante y del Niño Pequeño. OMS; 2003. [Acceso: 6 de julio de 2022]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/42695
4. Argentina. Ministerio de Salud. Situación de la lactancia materna en Argentina: informe 2018. Buenos Aires; 2018. [Acceso: 30 de junio de 2022]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000001281cnt-situacion-lactancia-materna-2018.pdf
5. Mangialavori GL, Tenisi M, Fariña D, Abeyá Gilardon EO, Elorriaga N. Prevalencia de lactancia materna en el sector público de salud de Argentina, según la Encuesta Nacional de Lactancia Materna, 2017. *Arch Argent Pediatr.* 2022; 120(3):152-7.
6. Rossato NE. Lactancia materna en la Argentina. Un desafío personal. *Arch Argent Pediatr.* 2022; 120(3):148-9.
7. Estevez González MD, Martell Cebrián D, Medina Santana R, García Villanueva E, Saavedra Santana P. Factores relacionados con el abandono de la lactancia materna. *An Es Pediatr*. 2002; 56(2):144-50.
8. Brown CR, Dodds L, Legge A, Bryanton J, et al. Semenic S. Factors influencing the reasons why mothers stop breastfeeding. *Can J Public Health*. 2014; 105(3):e179-85.
9. Rollins NC, Bhandari N, Hajeebhoy N, Horton S, el at. Lancet Breastfeeding Series Group. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? *Lancet*. 2016; 387(10017):491-504.
10. Gómez Fernández-Vegue M, Menéndez Orenga M. Encuesta nacional sobre conocimientos de lactancia materna de los residentes de pediatría en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2019; 93:e201908060.
11. Temboury Molina MC. Informe sobre el conocimiento de los residentes de pediatría en el manejo de la lactancia materna. *An Pediatr (Barc)*. 2003; 58(3):263-7.
12. Pound CM, Williams K, Grenon R, Aglipay M, Plint A. Breastfeeding Knowledge, Confidence, Beliefs, and Attitudes of Canadian Physicians. *J Hum Lact.* 2004; 30(3):298-309.
13. Baydar Artantaş A, Kayhan Tetis B, Kılıc M, Karatas Eray I, et al. Nivel de conocimiento, actitud y experiencias de los profesionales de la salud respecto de la lactancia y la leche materna en una ciudad de Turquía: Estudio transversal. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(6):514-20.
14. Freed GL, Clark SJ, Sorenson J, Lohr JA, et al. National assessment of physicians' breast-feeding knowledge, attitudes, training, and experience. *JAMA.* 1995; 273(6):472-6.
15. Feldman-Winter LB, Schanler RJ, O'Connor KG, Lawrence RA. Pediatricians and the promotion and support of breastfeeding. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008; 162(12):1142-9.
16. González Vereda MJ, Bachiller Luque R, Dorado Díaz A, Martín Pérez P, et al. ¿Cuánto saben de lactancia los sanitarios del área materno-infantil? Estudio de los 14 hospitales públicos de Castilla y León. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2019; 21:133-46.
17. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, et al. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: Report of the ISPOR Task Force for translation and cultural adaptation. *Value Health*. 2005; 8(2):94-104.
18. Gómez Fernández-Vegue M, Menéndez Orenga M. Validación de un cuestionario sobre conocimientos y habilidades en lactancia materna. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83(6):387-96.
19. Lechosa Muñiz C, Cobo Sánchez JL, Herrera Castanedo S, Cornejo del Río E, et al. ECoLaE: Validación de un cuestionario sobre conocimientos y habilidades en lactancia materna para enfermería. *Aten Primaria.* 2020; 52(6):373-80.
20. Mellin PS, Poplawski DT, Gole A, Mass SB. Impact of a formal breastfeeding education program. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2011; 36(2):82-90.
21. Renfrew MJ, McCormick FM, Wade A, Quinn B, Dowswell T. Support for healthy breastfeeding mothers with healthy term babies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 5(5):CD001141.
22. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000; 25(24):3186-91.
23. Berra S, Rivadero L. Aceptabilidad lingüística en la comprensión de cuestionarios de valoración de servicios de salud en Iberoamérica. *Gac Sanit.* 2021; 35(4):395-8.
24. He J, van de Vijver F. Bias and Equivalence in Cross-Cultural Research. *ORPC*. 2012; 2(2).
25. Willis GB. Cognitive Interview and questionnaire design: a training manual. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1994.
26. Jalmes Valencla ML, Richart Martínez M, Cabrero García J, Palacio Sañudo J, Flórez Alarcón L. Validez lingüística del cuestionario VÉCU ET SANTÉ PERCUE DE L' ADOLESCENT (vsp-a) en población adolescente colombiana. *Anal Modif Conducta.* 2007; 33(147):103-33.
27. Carvajal A, Centeno C, Watson R, Martínez M, Rubiales AS. ¿Cómo validar un instrumento de medida de la salud? *An Sis Sanit Navar*. 2011; 34(1):63-72.

Special article

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202799

Cross-cultural adaptation of the Survey on Breastfeeding Knowledge (ECoLa)

Natalia Herrera Sterren[a]

ABSTRACT

A timely and updated support from the health care team in the initiation and maintenance of breastfeeding is essential. It has been documented that some health care providers lack the skills to offer adequate guidance to nursing mothers, but there are no local surveys on their knowledge based on standardized instruments. Adapting a validated questionnaire would allow to investigate and compare these data with those of other countries, and support the implementation of necessary educational strategies.

Our objective was to obtain an Argentine version of the Survey on Breastfeeding Knowledge (Encuesta de Conocimientos en Lactancia, ECoLa) through a cross-cultural adaptation process with linguists, breastfeeding experts, physicians, and nurses.

Adequacy, equivalence, and comprehension were verified in the discourses of experts and authors and cognitive interviews. A version of the ECoLa equivalent to the original version was obtained, which was semantically and culturally adapted to Argentine health care providers.

Keywords: *breastfeeding; surveys and questionnaires; medical education; pediatrics; Argentina.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02799.eng

To cite: Herrera Sterren N. Cross-cultural adaptation of the Survey on Breastfeeding Knowledge (ECoLa). *Arch Argent Pediatr* 2023; 121(5):e202202799.

[a] *Center for Research and Studies on Culture and Society (Centro de Investigaciones y Estudios sobre Cultura y Sociedad, CIECS), National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET), Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. PRIMAL (Asociación Cordobesa de Puericultura).*

Correspondence to *Natalia Herrera Sterren: natalia.herrera@unc.edu.ar*

Funding: *None.*

Conflict of interest: *None.*

Received: *8-1-2022*
Accepted: *12-1-2022*

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

Human milk is the ideal food for infants because it contains the amount of biologically specific nutrients they need. In addition, from a holistic health perspective, it contributes to growth and development, provides protection against disease, and reduces the risk of death.[1] The benefits of human milk are numerous in the short and long term, since it promotes the health of both infants and nursing mothers.[2]

National agencies, the World Health Organization (WHO), and the United Nations Children's Fund (UNICEF)[3] recommend the initiation of breastfeeding in the first hour of life and its maintenance for the first 6 months, exclusively and on demand, avoiding the use of infant formulas. Despite these recommendations, the results of the National Breastfeeding Survey (Encuesta Nacional de Lactancia, ENaLac, 2017)[4] revealed that, in Argentina, 56% of infants are exclusively breastfed at 2 months after birth versus only 42% at 6 months old.

Numerous studies have noted the importance of antenatal information and institutional practices in the initiation and maintenance of breastfeeding; the provision of bottles in the hospital and a delay of more than 2 hours for the first breastfeeding have been pointed out as barriers.[5–7] Similarly, the obstacles encountered by the mother-infant dyad are frequent reasons for breastfeeding discontinuation, such as difficulty with latching on, sore nipples, and infant irritability, which results in concerns about milk production and the unnecessary introduction of breast milk substitutes.[8,9]

These data reflect the importance of an updated support from health care providers and warrant the conduct of further studies on their knowledge of breastfeeding. In this regard, countries such as Spain,[10,11] Canada,[12] and Turkey[13] have reported that some health care providers lack the skills to offer adequate guidance to breastfeeding mothers. According to some studies, more and more pediatricians are recommending the discontinuation of breastfeeding due to unnecessary reasons.[14,15] Although these practices have also been described among other health care providers, differences have been noticed among the different training programs, with a higher level of knowledge on the part of midwives and neonatologists.[16]

To date, there are no local surveys based on standardized instruments on the knowledge of local health care providers about breastfeeding. Validated surveys are scarce and have been developed in other contexts; therefore, to be used in our setting, they require a cross-cultural adaptation process with an internationally recommended method,[17] which achieves equivalence between the original instruments and their adapted versions.

The Survey on Breastfeeding Knowledge (Encuesta sobre Conocimientos en Lactancia, ECoLa) was developed in Spain and is the first questionnaire to meet the steps required by the validation process, with good metric outcomes.[18] It is aimed at pediatricians and pediatric residents and collects information on basic knowledge of breastfeeding and skills for the daily management of breastfeeding problems. It has been adapted recently for nurses through a validation study.[19]

The relevance of health care team interventions in establishing and maintaining breastfeeding has been widely documented.[20,21] Knowing our strengths or shortcomings in relation to training on breastfeeding would support the planning of strategies to provide the staff involved in the perinatal period with tools, with special emphasis on the benefits that breastfeeding brings to the health of the mother-infant dyad at an individual level, and the relevance for public health in general.

The objective of this study was to adapt the ECoLa to obtain a culturally adequate version for Argentine health care providers that is semantically equivalent to the original version from Spain. Based on previous studies, the goal was to adapt and extend the use of the ECoLA to medical and nursing staff.

METHODOLOGY

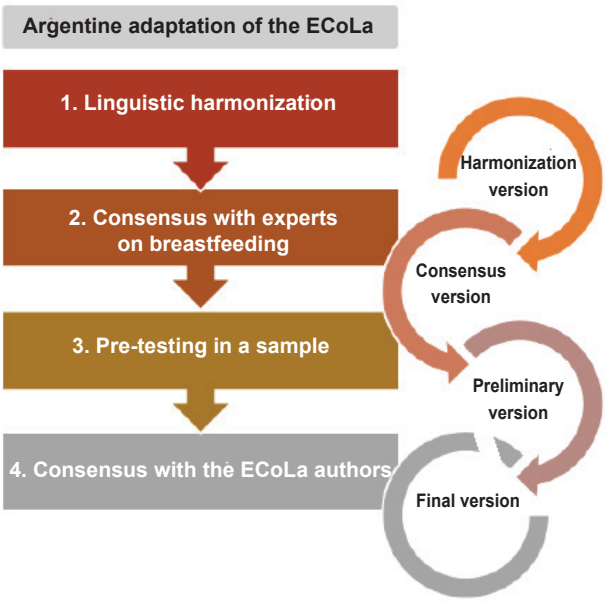
First of all, a formal authorization was obtained from Dr. Menéndez, the author of the ECoLa, to guarantee the authenticity of the final instrument.

Figure 1 shows the cross-cultural adaptation process, conducted in accordance with international recommendations.[22]

Linguistic harmonization: assessment of the items that make up the survey and identification of problematic items that could result in comprehension difficulties for the Argentine population.

First consensus with experts: 22 health care providers specialized in breastfeeding, practicing in different mother and child areas across

Figure 1. Cross-cultural adaptation process



4 provinces (Córdoba, Buenos Aires, Tierra del Fuego, and Santa Fe) were contacted; 7 of them agreed to participate voluntarily (*Supplementary material 1*). They were asked to rate the adequacy of each item in the target context and to propose any modifications they considered relevant. In this instance, the equivalence of meanings (semantics), the adequacy and relevance of the content of the items in the daily experience of the target population (practical and cultural equivalence) were assessed.[23,24]

Pre-testing: during the cognitive interviews, a convenience sample of physicians and nurses was assessed for validity based on response, using cognitive tests (verbal probing, term familiarity, paraphrasing method).[25] The objective of this stage was to test words and phrases comprehension, to facilitate item wording, and to adapt items to the vocabulary frequently used by surveyed individuals. To consider the viability of the questionnaire, the concerns and queries that arose during the interviews were recorded, paying special attention to those that had led to remarks during the consensus. The notes from these interviews were compiled in a report, which was used to assess the need for further modifications.

Second consensus: together with the authors of the ECoLa, the resulting version was compared to the original version from Spain.

Instruments

ECoLa: it was developed following a validation process (internal consistency: Kuder-Richardson-20 = 0.87),[18] its objective is to measure the knowledge and skills related to breastfeeding; specific knowledge areas are proposed to this end (*Supplementary material 2*). It is made up of 22 questions: 14 dichotomous questions (true/false), 7 test-type questions (with 4 answer options), and 1 open-ended question. In addition, it includes a series of questions that, without being scored, collect variables that complement the information on the subject matter. The results are scored for an easy interpretation: < 55%: very poor, 55–69%: poor, 70–85%: good, > 85%: excellent.

The main instrument in this study was a spreadsheet with the items of the original ECoLa version; the changes proposed at each step and the notes with the arguments were recorded in the adjacent columns. The spreadsheet was provided as interim instruments to the group of experts and authors, to be used in the different stages of the adaptation. In addition, they were given instructions with definitions of key concepts and explanations of the procedures in each stage.

For the pre-testing, a guide was developed based on the remarks resulting from the first consensus, the items that required testing, and the specific tests for each case.

RESULTS

Linguistic harmonization: 16 statements were identified that may be difficult to understand among

the Argentine population. Of these, 13 were related to cultural and practical equivalence and 3, to semantic equivalence. *Table 1* shows some of the items that were concerning, together with the remarks made and the responses of the Spanish authors.

Regarding the verb tense, 2 linguists were consulted and they agreed that it was necessary to modify the Argentine version style to the simple past tense (e.g., from "I have observed" to "I observed") so that the grammar form was consistent with local language usage.

First consensus with experts: 10 items were identified as requiring changes, of which 8 were modified. *Table 2* describes examples of these items, with the experts' observations and the proposals for the preliminary version.

Pre-testing: cognitive interviews were conducted with 5 health care providers (2 nurses, 1 pediatrician, and 2 neonatologists) from public and private facilities, who gave their consent to participate.

During verbal probing, when assessing the familiarity of specific terms, it was decided to change the terms *paritorio* (room of a maternity hospital where childbirth takes place) and *digestólogo* (physician specialized in gastroenterology) to *sala de partos* (delivery room) and *gastroenterólogo* (gastroenterologist).

Among the items that had been previously selected for assessment with the paraphrasing method, problems with the comprehension of the term *maternidad* (maternity ward) were observed. In response to the authors' explanations, the following were observed to be equivalents in our setting: mother-infant unit or rooming-in, the latter being the most suggested option. *Table 3* describes items that raised concerns and/or difficulties among the surveyed individuals and how they were resolved.

Second consensus: together with the authors, the equivalence between both versions was verified, which resulted in the final Argentine version (*Supplementary Material 3*).

Table 1. Items identified and discussed during the harmonization stage

Original item	Remarks
Item 7: In a healthy newborn infant, before the first breastfeeding in the delivery room, the baby should be weighed, their Apgar score should be checked in a radiant warmer, and adequate eye and bleeding prophylaxis should be administered.	The practical and cultural equivalence is argued in relation to the term *paritorio* (delivery room), as well as the semantic equivalence in relation to *profilaxis oculohemorrágica* (eye and bleeding prophylaxis) because, although they are understandable, they are not common terms in our setting. In addition, it is suggested to determine if radiant warmers are 'commonly used in Argentina.
Item 9: At the maternity ward, a newborn infant of more than 15 hours of life who has to be awakened to breastfeed at every feeding is considered an infant at risk.	The practical equivalence and adequate comprehension of the term *maternidad* (maternity ward) is argued. Authors' response: hospital ward where mothers are admitted with their newborn infants after giving birth.
Item 21: A nursing mother makes a consultation because she is going to start treatment with adalimumab for Crohn's disease. Her gastroenterologist has told her that she should wean her 8-month-old baby because the treatment is important. Where would you check whether or not the drug is compatible with breastfeeding? - The drug prescribing information - Medimecum	The cultural equivalence is argued in relation to the terms *digestólogo* (gastroenterologist) and Medimecum. The semantic and cultural equivalence of the term *ficha técnica* (prescribing an information) is assessed. Authors' response: Medimecum is a pocket book widely used in Spain, with practical information on drugs. It is a very abridged version of the pharmacopeia The prescribing information is a document intended for health care providers, which contains a detailed description of the characteristics of the drug authorization by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (online consultation).
(From the initial questions asked to characterize the surveyed population): Professional category: Attending physician, Resident (R1, R2, R3, R4), Other.	The practical equivalence is argued in relation to the position of *Adjunto* (Attending physician) as such in our setting. Authors' response: *Adjunto* is the term used to refer to staff physicians at the hospital. They are hired specialist physicians who have completed their training.

Table 2. Items with remarks during the first consensus stage with experts on breastfeeding

Original item	Remarks	Proposed item
Item 8: In extremely preterm infants, breast milk is of choice...	To achieve semantic equivalence, it is recommended that the term *grandes prematuros* (extremely preterm infants) be changed to a colloquial definition used in our setting.	In extremely preterm births (< 32 weeks)
Item 18: List 5 characteristics of an effective latching that may be used to assess a feeding.	The semantic and cultural equivalence of the term *enganche* (latching) is argued; it is suggested to replace it with a term more commonly used in our health care setting.	The Argentine Spanish alternatives proposed for latching include *agarre*, *acople*, *prendida*.
Item 20: Regarding the provision of free samples of milk to mothers at health centers:...	Emphasize the difference between (human) milk and baby formula. The semantic and cultural equivalence is assessed.	Regarding the provision of free samples of formula milk to mothers at health centers.
Item 24: Rate from 1 (worst) to 5 (best) the quality of the training received on breastfeeding during the residency program: Poor 1 2 3 4 5 Satisfactory.	In order to unify the 2 scales proposed in the item, it is suggested to replace the term *peor* (worse) with *deficiente* (poor), as well as *mejor* (best) with *satisfactoria* (satisfactory). In Argentina, professional nurses have bachelor's or specialist degrees, whereas residency programs are exclusive to medical residents, so a term that encompasses both health care providers is proposed in order to achieve practical and cultural equivalence.	Rate on a scale from 1 to 5 (1: poor, 5: satisfactory) the quality of the training: received on breastfeeding during you training: Poor 1 2 3 4 5 Satisfactory
(Check list of items in the observation of feeding): The baby is seen and heard swallowing.	It is suggested to replace the term *se oye* with *se escucha* to achieve semantic and cultural equivalence (in Argentine Spanish, *escuchar* is more common than *oír* although both convey the same meaning).	The baby is seen and listen swallowing.

DISCUSSION

Different surveys have been designed to determine training on breastfeeding among health care providers.[11,13,14] Some authors justify the development of their own questionnaire because they did not find standardized instruments in the bibliography.[12] In this context, the ECoLa[18] was developed after a test of expert judges with 14 experts, with good metric outcomes. Due to the early and continuous contact of nurses with the mother-infant dyad and the importance of their support, a linguistic adaptation was recently carried out through a validation study,[19] targeted at these health care providers.

Given the considerable investment in terms of labor and time involved in the design of standardized questionnaires, the chosen alternative is the translation of available instruments with acceptable metrics, which also allows for the comparison of populations worldwide. Consequently, and based on previous studies, this study proposed to develop the Argentine version of the ECoLa adapted to medical and nursing staff using an internationally recommended method.[22]

Language characteristics, in addition to the differences in the educational and health systems of each region, are a challenge when it comes to achieving the intended equivalence between

Table 3. Items modified as a result of the cognitive interviews conducted in the pre-testing stage

Original item	Remarks	Proposed item
Item 7: In a healthy newborn infant, before the first breastfeeding in the delivery room, the baby should be weighed, their Apgar score should be checked in a radiant warmer, and adequate eye and bleeding prophylaxis should be administered.	The term *cuna con calor radiante* (crib with radiant heat) is not common, whereas the equivalent in our setting is *servocuna* (radiant warmer); usually, postnatal controls are performed in a heated space called *recepción*, on a table with a direct heat source. The phrase eye and bleeding prophylaxis also presents a variable interpretation, because local protocols describe it separately, but the Spanish version uses a single term.	In a healthy newborn infant, before the first breastfeeding in the delivery room, the baby should be weighed, their Apgar score should be recorded, and adequate eye prophylaxis and vitamin K (IM) should be administered.
Item 18: List 5 characteristics of an effective latching that may be used to assess a feeding.	The term *enganche* (latching) is not used commonly. In local hospital jargon, the Spanish terms *prendida* and *acople* are more common (the former was selected for testing due to its familiarity).	List 5 characteristics of an effective latching that may be used to assess a feeding.
Item 16: (Recommendations regarding cracked nipples): Use of pure lanolin after each feeding.	It is not a common prescription among Argentine health care providers and it is not usually marketed. Instead, the recommendation is to apply a cream with calendula. This item's comprehension is hurdled because of the unknown product.	Use of calendula cream after each feeding.

the original instruments and their versions; therefore, a simple translation would result in biased instruments due to linguistic, cultural, or psychometric reasons.[24]

Throughout the study, the suitability of the cross-cultural adaptation method[17] was verified to achieve an Argentine version equivalent to the original survey. The process involved the participation of linguists, breastfeeding experts, and medical and nursing professionals as target subjects of the survey. Each stage carried out allowed for a careful observation of the survey to assess which terms may be considered ambiguous and to review the adequacy of the language in terms of grammatical forms and cultural differences. It was necessary to have the authors review each partial instrument to neutralize differences between both populations and settings.

During the harmonization processes, it was suggested that the consensus version be administered to a small group of representatives of the target population to assess the interpretability of the instrument.[26] As qualitative methods are preferable, this study included cognitive interviews with physicians and nurses, who provided valuable information based on their daily experience within the local health system.

Some remarks should be made regarding the methodology used in this study. First of all, the fact that experts and health care providers were selected according to their availability and that there was a low response rate during the consensus may be considered a limitation; however, heterogeneous participation in terms of training and place of residence could be considered a strength. In addition, the assessment of the psychometric properties of an instrument is an essential criterion for determining the quality of its measurement,[27] so it is necessary to assess the reliability and validity of this survey in future studies to guarantee the accuracy of the adapted version.

The version resulting from this study is the first authorized and available adaptation for Argentine health care providers, which will make it possible to investigate their knowledge and skills on breastfeeding. This would be critical to identify strengths, shortcomings, and potential areas for improvement to develop adequate training strategies and to determine their effectiveness.

It may be concluded that the cross-cultural adaptation process helped to resolve semantic,

cultural, and practical difficulties that would not have been detected with a simple translation. The result is a version of the ECoLa that is semantically and culturally adapted to Argentine health care providers and equivalent to the original version from Spain. ■

Acknowledgments

I would like to thank Miguel Menéndez Orenga, M.D., for his great willingness and collaboration in the adaptation of the survey developed by him. I would like to thank Macarena Blázquez, B.S., for taking part in the process of this study and sharing her knowledge with such generosity. I also thank PRIMAL (Asociación Cordobesa de Puericultura) for creating an updated and respectful training space. And I thank the health care providers who generously participated in the harmonization, consensus, and interviews.

Supplementary material available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2799_AE_HerreraSterren_Anexo.pdf

REFERENCES

1. Lawrence RA, Lawrence RM. Breastfeeding: a guide for the medical profession. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
2. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, et al. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016; 387(10017):475-90.
3. World Health Organization, United Nations Children's Fund (UNICEF). Estrategia Mundial para la Alimentación del Lactante y del Niño Pequeño. OMS; 2003. [Accessed on: July 6th, 2022]. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/42695
4. Argentina. Ministerio de Salud. Situación de la lactancia materna en Argentina: informe 2018. Buenos Aires; 2018. [Accessed on: June 30th, 2022]. Available at: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000001281cnt-situacion-lactancia-materna-2018.pdf
5. Mangialavori GL, Tenisi M, Fariña D, Abeyá Gilardon EO, Elorriaga N. Prevalencia de lactancia materna en el sector público de salud de Argentina, según la Encuesta Nacional de Lactancia Materna, 2017. *Arch Argent Pediatr.* 2022; 120(3):152-7.
6. Rossato NE. Lactancia materna en la Argentina. Un desafío personal. *Arch Argent Pediatr.* 2022; 120(3):148-9.
7. Estevez González MD, Martell Cebrián D, Medina Santana R, García Villanueva E, Saavedra Santana P. Factores relacionados con el abandono de la lactancia materna. *An Es Pediatr*. 2002; 56(2):144-50.
8. Brown CR, Dodds L, Legge A, Bryanton J, et al. Semenic S. Factors influencing the reasons why mothers stop breastfeeding. *Can J Public Health*. 2014; 105(3):e179-85.
9. Rollins NC, Bhandari N, Hajeebhoy N, Horton S, el at. Lancet Breastfeeding Series Group. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? *Lancet.* 2016; 387(10017):491-504.
10. Gómez Fernández-Vegue M, Menéndez Orenga M. Encuesta nacional sobre conocimientos de lactancia materna de los residentes de pediatría en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2019; 93:e201908060.
11. Temboury Molina MC. Informe sobre el conocimiento de los residentes de pediatría en el manejo de la lactancia materna. *An Pediatr (Barc).* 2003; 58(3):263-7.
12. Pound CM, Williams K, Grenon R, Aglipay M, Plint A. Breastfeeding Knowledge, Confidence, Beliefs, and Attitudes of Canadian Physicians. *J Hum Lact.* 2004; 30(3):298-309.
13. Baydar Artantaş A, Kayhan Tetis B, Kılıc M, Karatas Eray I, et al. Nivel de conocimiento, actitud y experiencias de los profesionales de la salud respecto de la lactancia y la leche materna en una ciudad de Turquía: Estudio transversal. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(6):514-20.
14. Freed GL, Clark SJ, Sorenson J, Lohr JA, et al. National assessment of physicians' breast-feeding knowledge, attitudes, training, and experience. *JAMA.* 1995; 273(6):472-6.
15. Feldman-Winter LB, Schanler RJ, O'Connor KG, Lawrence RA. Pediatricians and the promotion and support of breastfeeding. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008; 162(12):1142-9.
16. González Vereda MJ, Bachiller Luque R, Dorado Díaz A, Martín Pérez P, et al. ¿Cuánto saben de lactancia los sanitarios del área materno-infantil? Estudio de los 14 hospitales públicos de Castilla y León. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2019; 21:133-46.
17. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, et al. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: Report of the ISPOR Task Force for translation and cultural adaptation. *Value Health*. 2005; 8(2):94-104.
18. Gómez Fernández-Vegue M, Menéndez Orenga M. Validación de un cuestionario sobre conocimientos y habilidades en lactancia materna. *An Pediatr (Barc).* 2015; 83(6):387-96.
19. Lechosa Muñiz C, Cobo Sánchez JL, Herrera Castanedo S, Cornejo del Río E, et al. ECoLaE: Validación de un cuestionario sobre conocimientos y habilidades en lactancia materna para enfermería. *Aten Primaria.* 2020; 52(6):373-80.
20. Mellin PS, Poplawski DT, Gole A, Mass SB. Impact of a formal breastfeeding education program. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2011; 36(2):82-90.
21. Renfrew MJ, McCormick FM, Wade A, Quinn B, Dowswell T. Support for healthy breastfeeding mothers with healthy term babies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 5(5):CD001141.
22. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000; 25(24):3186-91.
23. Berra S, Rivadero L. Aceptabilidad lingüística en la comprensión de cuestionarios de valoración de servicios de salud en Iberoamérica. *Gac Sanit.* 2021; 35(4):395-8.
24. He J, van de Vijver F. Bias and Equivalence in Cross-Cultural Research. *ORPC*. 2012; 2(2).
25. Willis GB. Cognitive Interview and questionnaire design: a training manual. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1994.
26. Jalmes Valencla ML, Richart Martínez M, Cabrero García J, Palacio Sañudo J, Flórez Alarcón L. Validez lingüística del cuestionario VÉCU ET SANTÉ PERCUE DE L' ADOLESCENT (vsp-a) en población adolescente colombiana. *Anal Modif Conducta.* 2007; 33(147):103-33.
27. Carvajal A, Centeno C, Watson R, Martínez M, Rubiales AS. ¿Cómo validar un instrumento de medida de la salud? *An Sis Sanit Navar*. 2011; 34(1):63-72.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202838

Mercurio y trastornos del neurodesarrollo en niños: una revisión sistemática

Diana Ealo Tapia[a], *Juan Torres Abad*[a], *Meisser Madera*[b], *Johana Márquez Lázaro*[a,c]

RESUMEN

El mercurio es un metal tóxico que puede atravesar la placenta y la barrera hematoencefálica, y causar la interrupción de varios procesos celulares. Estudios han investigado la exposición al mercurio y trastornos en el neurodesarrollo, por lo que se requiere un análisis crítico y riguroso de esta evidencia. El objetivo de esta revisión fue evaluar la evidencia científica disponible sobre los efectos de la exposición al mercurio durante las etapas prenatal y posnatal, y su relación con el desarrollo de trastornos neuroconductuales.

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE y ScienceDirect; los resultados se presentaron a través de tablas y síntesis narrativa. Solo 31 estudios cumplieron los criterios de elegibilidad. En general, la evidencia es limitada sobre los efectos de la exposición al mercurio y trastornos del neurodesarrollo en niños. Entre los posibles efectos reportados, se hallan problemas en el aprendizaje, autismo y trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Palabras clave: *mercurio; trastornos del neurodesarrollo; trastorno del espectro autista; trastorno por déficit de atención e hiperactividad.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02838
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02838.eng

Cómo citar: Ealo Tapia D, Torres Abad J, Madera M, Márquez Lázaro J. Mercurio y trastornos del neurodesarrollo en niños: una revisión sistemática. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202838.

[a] *Grupo GINUMED, Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia;* [b] *Departamento de Investigaciones, Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia;* [c] *Grupo TOXSA, Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia.*

Correspondencia para *Johana Márquez Lázaro: johana.marquez@curnvirtual.edu.co*

Financiamiento*: ninguno.*

Conflicto de intereses*: ninguno que declarar.*

Recibido*: 1-9-2022*
Aceptado*: 16-1-2023*

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

INTRODUCCIÓN

El desarrollo prenatal comprende el crecimiento y desarrollo de los órganos internos del feto, y está implicado en una variedad de resultados de salud posteriores.[1] Esta etapa se complementa con la etapa posnatal, donde el feto pasa a ser un recién nacido, y su alimentación dependerá de forma exclusiva de la leche materna.[2] Por tanto, ambos ambientes son cruciales para el desarrollo óptimo de los niños.[1,2] No obstante, aspectos relacionados con la contaminación ambiental han evidenciado desencadenar efectos no deseados en los niños expuestos durante estas etapas.[1]

El mercurio (Hg), único metal líquido con presencia a lo largo de todo el mundo, es uno de los metales pesados que ha despertado el interés en este campo durante los últimos años.[3,4] El Hg en su forma elemental se encuentra en la naturaleza formando sulfuros o también unido a otros minerales.[5,6] Aparte del estado elemental, se puede encontrar en su forma inorgánica, proveniente principalmente de desechos de operaciones industriales y mineras auríferas.[7,8] Al ser liberado al medio, es transformado a su forma orgánica por bacterias que se encuentran en los sedimentos acuáticos, principalmente en metilmercurio. Esta es la principal fuente de exposición para el ser humano, ya que, debido a su capacidad de ser biomagnificado y bioacumulado por la cadena alimentaria marina, se encuentra en mayor nivel en peces depredadores, los cuales representan un alto porcentaje en la dieta del ser humano.[8-11]

La alta ingesta de pescado contaminado con mercurio representa un alto riesgo en la salud de las embarazadas, por la capacidad de este metal de atravesar la placenta y la barrera hematoencefálica, lo cual afecta potencialmente el desarrollo de los fetos y el desarrollo durante la primera infancia e incluso hasta la adolescencia.[12,13] Estos grupos etarios se ven afectados principalmente por la incapacidad para lograr mitigar los efectos nocivos del Hg. Asimismo, existen reportes que sugieren una posible relación entre la exposición (prenatal y postnatal) al Hg y la presencia de algunos trastornos del neurodesarrollo, tales como el del espectro autista, el déficit de atención e hiperactividad, la disminución del coeficiente intelectual y trastornos del lenguaje.[14,15]

Por lo tanto, debido a las posibles complicaciones asociadas a la exposición al Hg, varias entidades sanitarias han intentado contrarrestar sus efectos, por ejemplo, la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos recomienda niveles de Hg en sangre inferiores a 5,8 µg/L.[16] Sin embargo, a pesar de la implementación de estas medidas, aún existen reportes que sugieren posibles efectos en el neurodesarrollo de los niños asociados a la exposición al Hg, por lo que se requiere un análisis crítico y riguroso de la evidencia respecto a este tema. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es evaluar la evidencia científica disponible sobre los efectos de la exposición al Hg durante las etapas prenatal y posnatal, y su relación con el desarrollo de trastornos del neurodesarrollo.

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices de la declaración PRISMA.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica sistemática de la literatura en las bases de datos MEDLINE (vía PubMed) y ScienceDirect. Se emplearon estrategias de búsquedas adaptadas a cada base de datos empleando las siguientes palabras clave y términos: "*neurodevelopmental disorders*" (*MeSH*]) *OR* "*brain*" (*MeSH*) *OR* "*cognitive skills*" *OR memory OR* (*alertness*) *OR language OR fine motor skills*. Para obtener la evidencia más actualizada, se usó el filtro de los últimos 5 años. La última búsqueda se realizó el 5 de mayo de 2021 (*Material suplementario 1*).

Selección de estudios

Se seleccionaron los estudios que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: a) mediciones de Hg en mujeres embarazadas y recién nacidos; b) medición de Hg en matrices biológicas: sangre, orina, sangre/tejido de cordón umbilical, placenta y/o cabello; c) estudios que evaluaron la asociación entre Hg y desarrollo de trastornos neuroconductuales en niños (2-12 años). Se excluyeron todos los reportes en animales, capítulos de libros, revisiones, resúmenes de congresos y cartas al editor.

Todos los reportes obtenidos se almacenaron en la plataforma *Rayyan*[17] y, una vez eliminados los duplicados, títulos y resúmenes fueron examinados de manera independiente por dos revisores, considerando los criterios de elegibilidad. Luego, se obtuvieron y se revisaron los textos completos de todos los artículos considerados relevantes en la primera fase, y

se determinó el cumplimiento de los criterios de elegibilidad para tomar una decisión final. En caso de desacuerdo entre los dos revisores, un tercer colaborador participó en el proceso de selección hasta conseguir un acuerdo. La razón de exclusión de los artículos a texto completo se encuentra en el *Material suplementario 2*.

Evaluación de la calidad metodológica

Los estudios incluidos en esta revisión se evaluaron a través de la lista de verificación del Joanna Briggs Institute (JBI).[18] Este instrumento no establece un punto de corte; una mayor puntuación indica una mejor calidad. Este proceso fue realizado por dos revisores de manera independiente y, en caso de desacuerdo, un tercer revisor participó en el proceso hasta conseguir un consenso.

Extracción de datos y análisis

Los siguientes datos fueron extraídos: características generales de los estudios (autores, año, país, tamaño de la muestra) y aspectos relacionados con la exposición al Hg y su impacto en el neurodesarrollo (tipo de muestra, concentración de Hg pre- y posnatal, pruebas realizadas, pruebas utilizadas y los resultados principales). Dado el grado de heterogeneidad entre los estudios, se realizó una descripción de los hallazgos usando tablas y se realizó una síntesis narrativa de la evidencia.

RESULTADOS

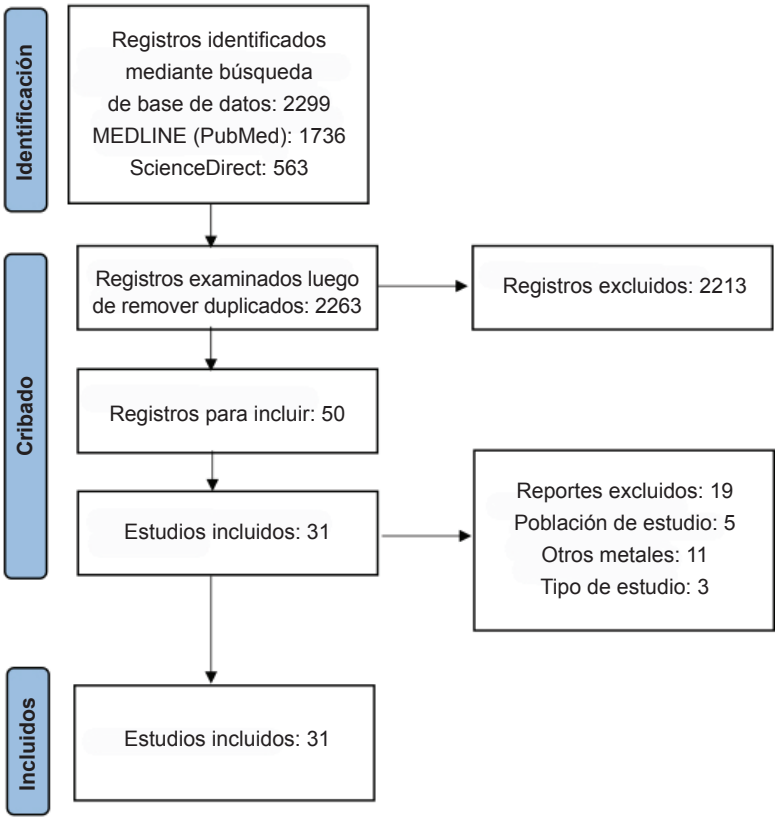
Selección de estudios

Se identificó un total de 2299 estudios. Luego de remover duplicados, 2263 títulos/resúmenes fueron revisados. Luego 50 estudios fueron revisados en texto completo, siendo seleccionados finalmente 31 estudios para la revisión (*Figura 1*).

Características y calidad metodológica de los estudios incluidos

Los estudios incluidos fueron publicados entre el 2016 y el 2021; la mayoría fue de tipo cohorte, seguido de casos y controles. El tamaño de la muestra varió de 60 a 38 581 participantes. La mayoría de los estudios se realizaron en Estados

Figura 1. Proceso de selección de los estudios



Unidos, España y Corea del Sur. Con relación a la calidad metodológica, la puntuación media de los estudios fue de 7,3 ± 0,7 para los de cohorte y 7 ± 0,7 para los casos y controles (*Tabla 1*).

Mercurio y trastornos del neurodesarrollo en niños

Todos los estudios incluidos en esta revisión evaluaron los efectos del Hg sobre el sistema neurológico de los niños; 18 estaban enfocados en los efectos de la exposición al Hg sobre el neurodesarrollo[12-14,16,19-32] y 13 en desórdenes conductuales.[8,15,33-41]

Mercurio y efectos sobre en neurodesarrollo en niños

Cuatro estudios evaluaron el efecto de la exposición pre- y posnatal al Hg,[12-14,25] 8 en la etapa prenatal[19,20,26-30,32] y 6 en la etapa posnatal[16,21-24,31] (*Tabla 2*). La edad de los participantes estuvo en el rango de 16 meses a 5 años. Dos de los estudios emplearon la escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC) para evaluar habilidades cognitivas,[12,14] mientras que los otros dos usaron la escala de desarrollo infantil de Bayley en sus versiones II y III (BSID-II/III).[13,22] De acuerdo con Lee y col.,[12] y Jeong y col.,[15] la exposición pre- y posnatal al Hg tuvo un efecto negativo sobre el desarrollo intelectual y verbal de los participantes, respectivamente; mientras que para Kim y col.,[13] se evidenció una disminución en el desarrollo psicomotor de los lactantes. No obstante, Barbone y col.,[25] no encontraron relación entre estas variables.

En cuanto a la exposición al Hg en la etapa prenatal, 8 estudios hicieron este abordaje, comprendiendo edades entre los 0 meses y los 8 años. Para la evaluación del deterioro del neurodesarrollo, solo 2 estudios emplearon el mismo instrumento (escala BSID-III),[28,32] y los demás usaron la escala WISC-III,[26] la herramienta Malawi (MDAT),[19] la evaluación neurológica del comportamiento neonatal (NBNA),[28] la escala de McCarthy (MSCA),[29] y la escala de evaluación del habla y el lenguaje (SLAS).[30]

Adicionalmente, Strain y col.,[20] realizaron la evaluación clínica de los fundamentos del lenguaje-5 (CELF), la prueba breve de inteligencia de Kaufman 2 (KBIT), la prueba de nombres de Boston (BNT), prueba de *trail making* A, golpeteo con los dedos (FT) y la prueba de logros de Woodcock Johnson-III (WJ-III).

Nyanza y col., encontraron que la exposición prenatal al Hg a concentraciones iguales o mayores a las permitidas se asoció con un mayor riesgo del deterioro global del desarrollo neurológico y del lenguaje de los infantes. Un hallazgo similar había sido reportado por Wang y col., y por Freire y col.[19,28,29] No obstante, otros autores no encontraron relación alguna entre estas variables.[20,26,27,30,32]

Para la evaluación del efecto de la exposición posnatal al Hg, 6 estudios se incluyeron en la revisión, cuya población fueron niños entre 2 y 10 años. Dentro de las pruebas y escalas empleadas por dichas investigaciones, se hallaban la prueba de detección del desarrollo II (DDST-II), la prueba de inteligencia no verbal (TONI), Bayley III, la escala de ansiedad de Beck (BAI), la escala cognitiva de Montreal (MoCa), WISC-IV, la prueba de coeficiente intelectual, la escala de habilidades McCarthy para niños (MSCA) y las escalas básicas genéricas del inventario de calidad de vida pediátrica (PedsQL).[16,21-24,31]

De acuerdo con lo reportado por Al-Saleh y col., las concentraciones de metilmercurio en madres lactantes fueron asociadas con la disminución en las puntuaciones de inteligencia general de los niños, evento que también fue observado por Feng y col., en cuyo estudio las concentraciones de Hg en el cabello de los niños se asociaron con la disminución de su coeficiente intelectual.[21,24] Por su parte, Barbone y col., indicaron que concentraciones altas de metilmercurio en el cabello de las madres estaban relacionadas con un desempeño bajo en la motricidad de sus hijos.[22] No obstante, los estudios realizados por Da Cunha y col., Llop y col., y Hsueh y col., no encontraron efectos adversos de la exposición posnatal al Hg y el neurodesarrollo en niños.[16,23,31]

Efectos de la exposición al mercurio y desórdenes neuroconductuales en niños

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el trastorno del espectro autista (TEA) parecen estar aumentando en todo el mundo. La etiología de estos desórdenes se ha relacionado con la exposición al Hg en las etapas pre- y posnatal.[42,43] De los estudios incluidos, 7 analizaron la implicación del Hg en TEA,[34,35,37,38,40,41,44] 4 en TDAH,[8,33,36,45] 1 en ambos (TEA y TDAH)[15] y 1 en problemas conductuales[39] (*Tabla 3*).

Tabla 1. Características y calidad de los estudios incluidos

Autor y año	Tipo de estudio	País	Tamaño de la muestra	Muestra biológica	Calidad metodológica
Al-Saleh y col. 2020	Cohorte	Arabia Saudita	82	Orina, sangre, leche materna y cabello	7/11
Barbone y col. 2020	Cohorte	Italia	53	Cabello	8,5/11
Barbone y col. 2019	Cohorte	Italia, Eslovenia, Croacia	1308	Cabello, sangre del cordón umbilical	7/11
Barry y col. 2020	Casos y controles	Arabia Saudita	Controles: 30 Casos TDAH: 30	Saliva	7,5/10
Da Cunha y col. 2020	Cohorte	Brasil	535	Vacunas	7/11
Feng y col. 2020	Cohorte	China	314	Cabello	7,5/11
Freire y col. 2018	Cohorte	España	302	Placenta	7,5/11
Geier y col. 2018	Casos y controles	Estados Unidos	3486	Mercurio	7/10
Geier y col. 2017	Casos y controles	Estados Unidos	Controles: 15 216 Casos TEA: 164	Vacunas	7/10
Geier y col. 2016	Casos y controles	Estados Unidos	Controles: 11 783 Casos TEA: 73	Vacunas	6,5/10
Gil-Hernández y col. 2020	Casos y controles	España	Controles: 5 Casos TEA: 57	Cabello y orina	6,5/10
Gump y col. 2017	Cohorte	Estados Unidos	203	Sangre	7/11
Hsueh y col. 2017	Casos y controles	Taiwán	Controles: 89 Casos: 89	Sangre	7/10
Jeong y col. 2017	Cohorte	Corea del Sur	553	Sangre	8,5/11
Julvez y col. 2019	Cohorte	Reino Unido	1723	Sangre	6,5/11
Karatelaa y col. 2017	Cohorte	Nueva Zelanda	278	Uñas	6,5/11
Kim y col. 2020	Cohorte	Corea del Sur	451	Suero materno	8,5/11
Lee y col. 2021	Cohorte	Corea del Sur	502	Sangre	8/11
Li y col. 2018	Casos y controles	Estados Unidos	Controles: 184 Casos TEA: 180	Sangre	6,5/10
Llop y col. 2020	Cohorte	España	1252	Cabello y sangre	8,5/11
Lozano y col. 2021	Cohorte	España	731	Cabello	6,5/11
Lygre y col. 2018	Cohorte	Noruega	19 220	Amalgamas dentales	7/11
Nyanza y col. 2021	Cohorte	Costa adriática del norte	257	Sangre del cordón umbilical	7/11
Ništević y col. 2019	Cohorte	Tanzania	439	Sangre	6,5/11
Prpića y col. 2017	Cohorte	Croacia	257	Sangre del cordón umbilical	7/11
Ryu y col. 2017	Cohorte	Corea del Sur	458	Sangre	6,5/11
Skogheim y col. 2021	Casos y controles	Noruega	Controles:1034 Casos ADHD: 705, Casos ASD: 397	Sangre del cordón umbilical	8,5/10
Strain y col. 2021	Cohorte	Seychelles	1237	Cabello	8/11
Tabatadze y col. 2018	Casos y controles	Estados Unidos	Controles:35 Casos TDAH: 35	Cabello	6,5/10
Vejrup y col. 2018	Cohorte	Noruega	38 581	Comida de mar	7,5/11
Wang y col. 2019	Cohorte	China	286	Sangre del cordón umbilical	7,5/11

ADHD: trastorno por déficit de atención e hiperactividad (por sus siglas en inglés).

ASD: trastorno del espectro autista (por sus siglas en inglés).

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

TEA: trastorno del espectro autista.

Tabla 2. Efectos de la exposición al mercurio sobre el neurodesarrollo de niños de 0 a 12 años

Autor y año	Edad	Concentración de Hg prenatal	Concentración de Hg posnatal	Pruebas y/o instrumentos	Resultados principales
Nyanza y col. 2021	6 a 12 M	1,2 µg/L (Rango: 0,8-1,7)	No reporta	MDAT	Por cada 1 µg/L de aumento de Hg total en sangre materna, la tasa de prevalencia del deterioro del lenguaje aumentó un 5 %. Los análisis de estratificación por sexo revelaron asociaciones significativas entre el aumento de la exposición prenatal al Hg y el deterioro del lenguaje de los niños.
Lee y col. 2021	4 y 6 A :	MG: 2,49 ± 1,56 µg/L	4 años: 1,98 ± 1,8 µg/L (MG) 6 años: 1,63 ± 1,58 µg/L (MG)	KEDI-WISC K-WAIS	Las concentraciones de Hg a los 6 años tuvieron un mayor impacto en el coeficiente intelectual de los niños que a la edad de 4. Así, un aumento en una unidad de Hg en sangre se asocia con una disminución de 0,319 en el coeficiente intelectual de los niños a la edad de 6 años.
Strain y col. 2021	7 A	3,91 ± 3,47 ppm	No reporta	CELF KBIT-2 BNT FT WJ-III	Los niveles de MeHg prenatal no mostraron afectar significativamente las pruebas de lenguaje, cognición, función ejecutiva, motora y psicomotora, así como los logros académicos, comportamientos y comunicación social de los niños.
Al-Saleh y col. 2020	5-8 A	No reportadas	Mercurio total en sangre de la madre: 0,5 ± 0,190 µg/L Leche materna: 1,307-0,125 µg/L	TONI DDST-II	Las puntuaciones más bajas del cociente TONI fueron asociadas con una mayor concentración de MeHg en las madres. La exposición temprana al Hg,medido en la orina de los bebés, tuvo una asociación adversa con el rendimiento de los niños en la prueba de CI no verbal y la integración de sus habilidades visuales y motoras. El metilmercurio en la sangre de la madre se asoció inversamente con el coeficiente intelectual no verbal de los niños.
Barbone y col. 2020	3-18 M	No reporta	Hg total madre: 0,83-1,24 ppm Hg total hijos: 0,89-1,08 ppm MeHg madre: 0,63-0,98 ppm MeHg hijos: 0,45-0,72 ppm	DDST-II	No se observaron diferencias significativas en la comparación entre niños con bajo rendimiento en al menos una zona de la prueba de detección del desarrollo II (DDST-II) DDST II y las demás con respecto a los niveles de mercurio. Los niños cuyas madres tenían una concentración de MeHg en cabello >1 ppm mostraron un 47 % más de probabilidad de tener un desempeño más bajo en área de motricidad fina en comparación con los niños cuyas madres tenían concentraciones de MeHg <1 ppm.
Da Cunha y col. 2020	24 y 36 M	No reporta	Timerosal/vacunas	BSID-III BAI MoCa	Inicialmente, los niños que recibieron más dosis de vacunas que contenían timerosal mostraron un nivel más bajo en el desarrollo del lenguaje y motor en comparación con los niños que recibieron de 0 a 3 dosis. Sin embargo, cuando se realizó un análisis multivariado, esta asociación no fue confirmada.

Feng y col. 2020	8-10 A	No reporta	1,53 µg/g (0,21-12,6 µg/g)	WISC-IV CI	Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las concentraciones de Hg en cabello y el coeficiente intelectual menor a 80. Los autores encontraron que las probabilidades de que los niños tuvieran un CI <80 aumentaron 1,58 veces cuando el Hg en el cabello aumentó en 1 µg/g. Es decir que el coeficiente intelectual de los niños disminuirá en aproximadamente un punto cuando el Hg en el cabello aumente en 1 µg/g.
Kim y col. 2020	0, 6, 12, 24 y 36 M	3,41 µg/L (MG)	5,35 µg/L (MG)	BSID-II	La exposición prenatal al Hg afecta negativamente el desarrollo neurológico del lactante y se asocia con un rápido crecimiento durante los 3 primeros años.
Llop y col. 2020	4-5 A	No reporta	Concentración en cabello: 1,38 ± 1,42 µg/g	MSCA	No se observaron efectos adversos en el desarrollo neuropsicológico infantil asociados con la exposición posnatal al Hg en niños de 4 años, a pesar de que algunos niños tenían concentraciones por encima de la permitidas >1 µg/g.
Barbone y col. 2019	16-20 M	Sangre materna: 3,2 ± 3,4 ng/g	Leche materna: 0,4 ± 1,2 ng/g	BSID-III	No se encontraron asociaciones entre los niveles de Hg en las madres y las habilidades cognitivas, motrices y en el lenguaje de los niños bajo estudio.
Julvez y col. 2019	8 A	25,2 ± 12,7 ng/g	No reporta	WISC-III	La concentración de Hg en el tejido del cordón umbilical no se asoció con el desarrollo cognitivo en los niños bajo estudio.
Ništević y col. 2019	18 ± 2 M	1,41- 5,61 ng/g	No reporta	BSID-III	No se encontró correlación entre la concentración de Hg T en la sangre del cordón umbilical y las puntuaciones de desarrollo neurológico infantil a la edad de 18 meses.
Wang y col. 2019	0-18 M	Sangre materna: 0,18-11,85 µg/L	No reporta	NBNA BSID-III	Se encontró que la exposición prenatal a niveles bajos de Hg se asoció con una disminución significativa en el desarrollo neuroconductual neonatal. Las niñas tuvieron puntuaciones significativamente más altas en las escalas cognitiva, de lenguaje y motora de BSID-III que las de los niños. El Hg en la sangre del cordón umbilical se asoció con mayores probabilidades de puntuaciones en el comportamiento y tono activo. La interacción sexo-Hg indicó que las mujeres tienden a ser más susceptibles a los efectos perjudiciales de la exposición prenatal al Hg en el desarrollo del lenguaje.

Freire y col. 2018	4-5 A	0,016-12,953 ng/g	No reporta	MSCA	El Hg detectado en la placenta se asoció con un aumento de las probabilidades del peor desempeño en la función verbal de corteza posterior en los niños bajo estudio. El Hg detectado en la placenta se asoció con una probabilidad 3,85 veces mayor de obtener una puntuación más baja en las habilidades de memoria verbal. Además, se identificaron algunas subáreas cognitivas involucradas en funciones ejecutivas y verbales, habilidades cuantitativas y habilidades motoras que parecen verse afectadas por la exposición al Hg.
Vejrup y col. 2018	5 A	Hg de la dieta: 1,48 ± 0,97 µg/día Hg en sangre materna: 1,0 µg/L	No reporta	SLAS	No se encontraron asociaciones entre la exposición prenatal al Hg a través de la ingesta de mariscos y las habilidades de lenguaje y comunicación en los niños bajo estudio.
Hsueh y col. 2017	Controles: 6,15 ± 0,29 A Casos: 5,87 ± 0,19 A	No reporta	Controles: 9,58 ± 2,36 µg/L Casos: 6,83 ± 0,68 µg/L	Escala PedsQL	La concentración de mercurio en sangre de los niños no se relacionó con retrasos en el desarrollo físico, social, psicosocial, emocional y escolar.
Jeong y col. 2017	5 A	Sangre materna: 3,14 ± 1,66 µg/L	Sangre niños: 1 cuartil: 1,87 µg/L 2 cuartil: 3,18 µg/L 3 cuartil: 5,23 µg/L	WPPSI-R	El coeficiente intelectual verbal de los niños se asoció negativamente con la concentración de Hg en sangre de las madres durante la última etapa del embarazo.
Prpić y col. 2017	18 M	Expuesto: >5,8 µg/L No expuesto: <5,8 µg/	No reporta	BSID-III	No se encontró correlación entre la concentración de Hg T en la sangre del cordón umbilical y las puntuaciones del neurodesarrollo infantil a la edad de 18 meses.

Hg: mercurio.
Hg T: mercurio total.
MeHg: metilmercurio.
M: edad en meses.
A: edad en años.
MG: media geométrica.
MDAT: evaluación del desarrollo de capacidades Herramienta Malawi.
KEDI-WISC: escala de inteligencia de Wechsler para niños.
K-WAIS: escala de inteligencia de adultos de Wechsler coreana.
CELF: evaluación clínica de los fundamentos del lenguaje-5.
KBIT-2: prueba breve de inteligencia de Kaufman 2.
BNT: prueba de nombres de Boston.
FT: trailmaking*, golpeteo con los dedos.*
WJ-III: prueba de logros de Woodcock Johnson-III.
TONI: prueba de inteligencia no verbal.
DDST-II: prueba de detección del desarrollo II
BSID-III: escala de Bayley de desarrollo infantil y del niño pequeño III
BAI: escala de ansiedad de Beck
MoCa: escala cognitiva de Montreal
WISC-IV: escala de inteligencia de Wechsler para niños, cuarta edición
CI: prueba de coeficiente intelectual
MSCA: escala de habilidades McCarthy para niños adaptada a la población española
WISC-III: escala de inteligencia Wechsler para niños, tercera edición
NBNA: evaluación neurológica del comportamiento neonatal
SLAS: escala de evaluación del habla y el lenguaje
WPPSI-R: versión coreana de la escala de inteligencia preescolar y primaria Wechsler, edición revisada
PedsQL: escalas básicas genéricas del inventario de calidad de vida pediátrica

Tabla 3. Efectos de la exposición al mercurio y desórdenes conductuales en niños de 0 a 12 años

Autor y año	Edad	Concentración de Hg prenatal	Concentración de Hg posnatal	Diagnóstico y/o pruebas conductuales	Resultados principales
Lozano y col. 2021	9 y 11 A	No reporta	0,89 µg/g (MG)	CBCL, ANT, EDAH	Se encontró que los niños mayores con concentraciones de Hg total en cabello tenían las peores puntuaciones en las escalas de internalización y problemas totales (emocionales y conductuales) del CBCL. A pesar de que las concentraciones de Hg T en el cabello no se relacionaron significativamente con los índices de TDAH, sí se encontró una disminución significativa en los niños de 9 a 11 años.
Skogheim y col. 2021	2 A	Control: 1,39 µg/L Casos TDAH: 1,17 µg/L Casos TEA: 1,17 µg/L	No reporta	TDAH y TEA	El aumento del Hg gestacional se asoció con un menor riesgo de trastorno por déficit de atención/hiperactividad y trastorno del espectro autista en niños.
Barry y col. 2020	6-7 A	No reporta	Casos: 6,58 ± 0,94 µg/L Controles: 4,41 ± 0,43 µg/L	TDAH	No se encontró asociación entre los niveles de Hg en saliva y el desarrollo de TDAH.
Gil-Hernández y col. 2020	2-6 A	No reporta	Controles: Orina: 0,33 ± 0,42 µg/L Cabello: 13 ± 12,68 µg/g Casos: Orina: 0,54 ± 0,78 µg/L Cabello: 8,26 ± 10,57 µg/g	TEA	No se encontró asociación significativa entre los niveles de Hg (orina y cabello) y desarrollo de TEA.
Geier y col. 2018	2, 4, 6 y 15 M	No reporta	12,5 a 25 µg Hg/vacuna	TEA, trastorno psicomotor y trastorno en el neurodesarrollo	La exposición a timerosal mostró tener un riesgo mayor en el desarrollo de TEA, trastorno psicomotor y trastorno del neurodesarrollo que sus respectivos controles (vacunas sin timerosal).
Geier y col. 2017	8 A	No reporta	Casos y controles: 12,5 µg Hg/dosis de vacuna hepatitis B	TEA	Se encontró que los casos diagnosticados con autismo atípico fueron significativamente más propensos que los controles a recibir dosis crecientes de Hg contenido en las vacunas (hepatitis B) administradas dentro de los primeros 6 meses de vida. Por tanto, los autores sugieren que el componente mercurial (timerosal), utilizado como conservante en muchas vacunas, se asocia significativamente con riesgo aumentado del diagnóstico de autismo.
Lygre y col. 2018	3 y 5 A	Madres con amalgamas dentales	No reporta	Síntomas de TDAH	La exposición prenatal al Hg por amalgamas dentales en las madres no se asoció con el desarrollo de síntomas de TDAH en los niños a los 3 y 5 años.
Tabatadze y col. 2018	6 a 8 A	No reporta	Controles: 0,20 ± 0,6 µg/g Casos: 1,29 ± 1,2 µg/g	TDAH	Los altos niveles de Hg fueron asociados significativamente con el desarrollo de TDAH en los niños.
Li y col. 2018	Casos: 5,06 ± 1,37 A Controles: 6,12 ± 1,69 A	No reporta	Controles: 13,47 ± 17,24 µg/L Casos: 55,59 ± 52,56 µg/L	TEA	Los niños con TEA tenían un nivel significativamente más alto de Hg que los controles, sin embargo, el estudio no evaluó asociación entre estas dos variables.

Gump y col. 2017	9-11 A	No reporta	0,46 ± 1,02 µg/L	ASQ	El aumento de Hg se asoció con un mayor espectro de síntomas de autismo específicamente para aquellos niños con baja abstinencia de tono vagal continuo durante el estrés agudo. No obstante, no se reportó evidencia de asociaciones simples entre las concentraciones de Hg en sangre y el deterioro del neurodesarrollo/psicológico.
Karatela y col. 2017	9 A	No reporta	Mediana: 0,02 µg/g	CBCL	Alrededor del 21 % de los niños tenían niveles totales de Hg por encima del establecido por la EPA (1 µg/g). No se encontró una asociación significativa entre el Hg y las puntuaciones totales del comportamiento, sin embargo, se observó una asociación significativa entre el Hg total y el comportamiento agresivo en los niños.
Ryu y col. 2017	0, 2, 3 y 5 A	Inicio del embarazo: 3,53 ± 1,55 µg/L (MG) Final del embarazo: 3,30 ± 1,68 µg/L (MG)	Cordón umbilical: 5,52 ± 1,57 µg/L 2 años: 2,35 ± 1,75 µg/L 3 años: 2,16 ± 1,65 µg/L	TEA	Las concentraciones de Hg al final del embarazo, en sangre del cordón umbilical, y a los 2 y 3 años de edad se asociaron significativamente con comportamientos autistas a los 5 años.
Geier y col.	Casos: 4,2 A Controles: 3,9 A	No reporta	Timerosal/vacunas	TEA	El riesgo de autismo disminuyó significativamente a medida que la cantidad de exposición de Hg de las vacunas también disminuyó.

Hg T: mercurio total
M: edad en meses
A: edad en años
MG: media geométrica
TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TEA: trastorno del espectro autista
CBCL: lista control de conducta infantil
CBCL: prueba de lista de verificación de comportamiento
ANT: prueba de red de atención
EDAH: escala de Conners revisada
ASQ: cociente del espectro autista
EPA: Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos

Exposición al mercurio y trastornos del espectro autista

De los estudios seleccionados, 1 evaluó la exposición prenatal y posnatal al Hg y el desarrollo de TEA;[40] 5 analizaron la exposición posnatal.[34,37,38,41,44,46]

De acuerdo con Ryu y col., la exposición prenatal y posnatal al Hg se relacionó significativamente con comportamientos autistas en niños de 5 años, cuyo seguimiento fue realizado desde su nacimiento.[40] En cuanto a la exposición posnatal, Gump y col., y Li y col. reportaron que existía una relación entre las concentraciones de Hg en los niños y los síntomas de autismo presentados por estos.[37,38] No obstante, recientemente Gil-Hernández y col. no encontraron una asociación entre la neurotoxicidad del Hg y la etiopatogenia de los TEA.[44]

Por otra parte, un tema controversial ha sido el uso de timerosal (compuesto organomercúrico) como conservante de vacunas administradas durante la primera infancia. En este sentido, Geier y col., han reportado una posible relación entre la exposición creciente al Hg en forma de timerosal y el desarrollo de TEA en los niños.[34,41,46] Sin embargo, sugieren que se requieren más estudios de calidad, que incluyan otras poblaciones diferentes a la de Estados Unidos, para poder determinar si existe una relación entre el timerosal y el TEA.

Exposición al mercurio y trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños

Los 5 estudios incluidos en este apartado evaluaron el efecto de la exposición posnatal al Hg y el desarrollo de TDAH.[8,33,36,39,45] Tabatadze y col., encontraron que niveles altos de Hg en los niños estaban asociados significativamente con el desarrollo de TDAH.[45] Karatela y col., indicaron una relación significativa entre las concentraciones totales de Hg y el comportamiento agresivo de los niños.[39] Lozano y col., reportaron una disminución en los índices emocionales y conductuales de niños con altas concentraciones de Hg; sin embargo, no hallaron una relación con el desarrollo de TDAH.[8] Por su parte, Barry y col., no hallaron asociación entre los niveles de Hg en saliva y el desarrollo de TDAH.[33] Del mismo modo, Lygre y col., no encontraron asociación entre el Hg y el TDAH; en este estudio la fuente de exposición evaluada fueron las amalgamas dentales de las madres.[36]

Por su parte, Skogheim y col., encontraron una asociación negativa entre los niveles de Hg y TDAH en la etapa prenatal, y sugirieron que altos niveles de Hg se asociaron con un menor riesgo de TDAH y TEA en niños.[15]

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de esta revisión sugieren que es limitada la evidencia actual en torno a los efectos de la exposición pre- y posnatal al Hg, y su incidencia en trastornos del neurodesarrollo y neuroconductuales. Sin embargo, existen reportes que plantean que el Hg probablemente podría estar asociado con algunos de trastornos del neurodesarrollo en niños. En este sentido, estos hallazgos son similares a los reportados por Dzwilewski y col.,[47] cuya revisión resumió la evidencia disponible del impacto de la exposición prenatal y posnatal a sustancias químicas como el Hg en retrasos o deficiencias en el desarrollo del lenguaje. No obstante, los resultados no fueron concluyentes, debido a la heterogeneidad de estudios. Similarmente, Sharma y col.,[48] encontraron asociaciones entre la exposición al Hg, el desarrollo neurológico y la neurotoxicidad en niños y adultos; sin embargo, indican la necesidad de la realización de más estudios para verificar dicha relación.

Algunos reportes sugieren que existe relación entre el timerosal incluido en las vacunas y el riesgo de TEA y TDAH; sin embargo, estos resultados deben ser interpretados en el contexto, considerando las limitaciones de cada estudio. Del mismo modo, se debe considerar que en la literatura existen reportes que sugieren que no se ha podido demostrar que el timerosal presente en vacunas esté relacionado con la generación de trastornos del neurodesarrollo. En este sentido, Yoshimasu y col.,[49] realizaron un metanálisis en el cual seleccionaron estudios que evaluaron el efecto de la exposición posnatal al Hg, incluido el timerosal dispuesto en las vacunas, sobre el desarrollo de TEA y TDAH. Concluyeron que las exposiciones a timerosal no mostraron ninguna asociación con un mayor riesgo de TEA o TDAH, aunque estos trastornos sí pudiesen estar relacionados con exposiciones ambientales. Del mismo modo, Modabbernia y col., en su análisis de revisiones sistemáticas y metanálisis, concluyeron que la evidencia actual sugiere que ni la vacunación ni la exposición al timerosal están relacionadas con el riesgo de TEA, sino que son otros factores –tales como la edad avanzada de los padres, complicaciones durante el embarazo y el parto– los que están fuertemente asociados con el TEA.[50]

Por lo tanto, considerando la importancia de la vacunación como medida de salud pública, especialmente en la prevención de enfermedades de niños y adolescentes, y las bajas dosis de timerosal que reciben los sujetos vacunados, se debe seguir lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud y las autoridades sanitarias, quienes consideran que las evidencias disponibles hasta la fecha soportan su uso basándose en el balance riesgo-beneficio.

Entre las implicaciones prácticas de esta revisión, está dar a conocer a la comunidad científica y médica los potenciales riesgos a que se enfrentan los niños expuestos al Hg en las etapas pre- y posnatal, considerando que la evidencia en los últimos años se inclina sobre afecciones en el neurodesarrollo e incrementos en trastornos neuroconductuales. Esto puede interpretarse como un signo de alarma en las regiones con alta contaminación por Hg, tales como las cercanas a zonas de minería de oro, donde este elemento en la mayoría de los casos es vertido al ambiente sin ninguna restricción o con poca. Por tanto, los profesionales de la salud deben considerar como otro posible factor desencadenante de enfermedades del sistema nervioso la exposición a contaminantes ambientales como el Hg, particularmente cuando los signos y/o síntomas se presenten en niños. Del mismo modo, a través de la historia clínica se debe indagar sobre antecedentes de posibles

exposiciones ambientales, lo que contribuirá a un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno.

CONCLUSIÓN

La evidencia es limitada sobre la exposición prenatal y posnatal al Hg, y sus efectos sobre el neurodesarrollo. Sin embargo, dentro de los efectos reportados, se encuentran el deterioro en las funciones cognitivas y de lenguaje, así como asociaciones con el desarrollo de TEA y TDAH. ■

Material suplementario disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2838_Act_Ealo-Tapia_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Dack K, Fell M, Taylor CM, Havdahl A, Lewis SJ. Mercury and prenatal growth: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(13):7140.
2. Saito H, Sekikawa T, Taguchi J, Shozawa T, et al. Prenatal and postnatal methyl mercury exposure in Niigata, Japan: adult outcomes. *Neurotoxicology*. 2020; 81:364-72.
3. Lucchini RG, Guazzetti S, Renzetti S, Conversano M, et al. Neurocognitive impact of metal exposure and social stressors among schoolchildren in Taranto, Italy. *Environ Health*. 2019; 18(1):67.
4. Gaioli M, Amoedo D, González D. Impacto del mercurio sobre la salud humana y el ambiente. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(3):259-64.
5. Bernhoft RA. Mercury toxicity and treatment: a review of the literature. *J Environ Public Health*. 2012; 2012:460508.
6. Ramírez AV. Intoxicación ocupacional por mercurio. *An Fac Med*. 2008; 69(1):46-51.
7. Andreoli V, Sprovieri F. Genetic Aspects of Susceptibility to Mercury Toxicity: An Overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14(1):93.
8. Lozano M, Murcia M, Soler-Blasco R, González L, et al. Exposure to mercury among 9-year-old children and neurobehavioural function. *Environ Int.* 2021; 146:106173.
9. Brumatti LV, Rosolen V, Mariuz M, Piscianz E, et al. Impact of methylmercury and other heavy metals exposure on neurocognitive function in children aged 7 years: Study protocol of the follow-up. *J Epidemiol.* 2021; 31(2):157-63.
10. Zhou CC, Fu H, Zhang GY, Ma JW, et al. Effects of low-level mercury exposure on brain-derived neurotrophic factor in preschool children. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021; 208:111642.
11. Lackner J, Weiss M, Müller-Graf C, Greiner M. Disease burden of methylmercury in the German birth cohort 2014. *PLoS One*. 2018; 13(1):e0190409.
12. Jeong KS, Park H, Ha E, Shin J, et al. High Maternal Blood Mercury Level Is Associated with Low Verbal IQ in Children. *J Korean Med Sci*. 2017; 32(7):1097-104.
13. Kim B, Shah S, Park HS, Hong YC, et al. Adverse effects of prenatal mercury exposure on neurodevelopment during the first 3 years of life modified by early growth velocity and prenatal maternal folate level. *Environ Res*. 2020; 191:109909.
14. Lee KS, Kim KN, Ahn YD, Choi YJ, et al. Prenatal and postnatal exposures to four metals mixture and IQ in 6-year-old children: A prospective cohort study in South Korea. *Environ Int.* 2021; 157:106798.
15. Skogheim TS, Weyde KVF, Engel SM, Aase H, et al. Metal and essential element concentrations during pregnancy and associations with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Environ Int.* 2021; 152:106468.
16. Llop S, Murcia M, Amorós R, Julvez J, et al. Postnatal exposure to mercury and neuropsychological development among preschooler children. *Eur J Epidemiol*. 2020; 35(3):259-71.
17. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016; 5(1):210.
18. Jordan Z, Lockwood C, Munn Z, Aromataris E. The updated Joanna Briggs Institute Model of Evidence-Based Healthcare. *Int J Evid Based Healthc*. 2019; 17(1):58-71.
19. Nyanza EC, Bernier FP, Martin JW, Manyama M, et al. Effects of prenatal exposure and co-exposure to metallic or metalloid elements on early infant neurodevelopmental outcomes in areas with small-scale gold mining activities in Northern Tanzania. *Environ Int*. 2021; 149:106104.
20. Strain JJ, Love TM, Yeates AJ, Weller D, et al. Associations of prenatal methylmercury exposure and maternal polyunsaturated fatty acid status with neurodevelopmental outcomes at 7 years of age: Results from the Seychelles Child Development Study Nutrition Cohort 2. *Am J Clin Nutr*. 2021; 113(2):304-13.
21. Al-Saleh I, Moncari L, Jomaa A, Elkhatib R, et al. Effects of early and recent mercury and lead exposure on the neurodevelopment of children with elevated mercury and/or developmental delays during lactation: A follow-up study. *Int J Hyg Environ Health*. 2020; 230:113629.
22. Barbone F, Valent F, Pisa F, Daris F, et al. Prenatal low-level methyl mercury exposure and child development in an Italian coastal area. *Neurotoxicology*. 2020; 81:376-81.
23. da Cunha GK, de Matos MB, Trettim JP, Rubin BB, et al. Thimerosal-containing vaccines and deficit in child development: Population-based study in southern Brazil. *Vaccine*. 2020; 38(9):2216-20.
24. Feng L, Zhang C, Liu H, Li P, et al. Impact of low-level mercury exposure on intelligence quotient in children via rice consumption. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2020; 202:110870.
25. Barbone F, Rosolen V, Mariuz M, Parpinel M, et al. Prenatal mercury exposure and child neurodevelopment outcomes at 18 months: Results from the Mediterranean PHIME cohort. *Int J Hyg Environ Health*. 2019; 222(1):9-21.
26. Julvez J, Davey Smith G, Ring S, Grandjean P. A Birth Cohort Study on the Genetic Modification of the Association of Prenatal Methylmercury With Child Cognitive Development. *Am J Epidemiol*. 2019; 188(10):1784-93.
27. Nišević JR, Prpić I, Kolić I, Baždarić K, et al. Combined prenatal exposure to mercury and LCPUFA on newborn's brain measures and neurodevelopment at the age of 18 months. *Environ Res.* 2019; 178;108682.
28. Wang J, Wu W, Li H, Cao L, et al. Relation of prenatal low-level mercury exposure with early child neurobehavioral development and exploration of the effects of sex and DHA on it. *Environ Int.* 2019; 126:14-23.
29. Freire C, Amaya E, Gil F, Fernández MF, et al. Prenatal co-exposure to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children: The Environment and Childhood (INMA) Project. *Sci Total Environ*. 2018; 621:340-51.
30. Vejrup K, Brandlistuen RE, Brantsæter AL, Knutsen HK, et al. Prenatal mercury exposure, maternal seafood consumption and associations with child language at five years. *Environ Int.* 2018; 110:71-9.
31. Hsueh YM, Lee CY, Chien SN, Chen WJ, et al. Association of blood heavy metals with developmental delays and health status in children. *Sci Rep*. 2017; 7:43608.
32. Prpić I, Milardović A, Vlašić-Cicvarić I, Špiric Z, et al. Prenatal

exposure to low-level methylmercury alters the child's fine motor skills at the age of 18 months. *Environ Res*. 2017; 152:369-74.
33. Barry MJ, Almotawah F, Pani SC, Ingle NA. A Comparison of Salivary Mercury Levels in Children with Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder When Compared to Age-matched Controls: A Case-control Observational Study. *J Contemp Dent Pract*. 2020; 21(2):129-32.
34. Geier DA, Kern JK, Geier MR. A Two-Phase Case-Control Study of Autism Risk Among Children Born from the Late 1990s Through the Early 2000s in the United States. *Med Sci Monit*. 2016; 22:5196-202.
35. Geier DA, Kern JK, Sykes LK, Geier MR. Mercury-associated diagnoses among children diagnosed with pervasive development disorders. *Metab Brain Dis*. 2018; 33(3):949-60.
36. Lygre GB, Aase H, Haug K, Lie SA, Björkman L. Prenatal exposure to dental amalgam and risk of symptoms of attention-deficit and hyperactivity disorder (ADHD). *Community Dent Oral Epidemiol*. 2018; 46(5):472-81.
37. Li H, Li H, Li Y, Liu Y, Zhao Z. Blood Mercury, Arsenic, Cadmium, and Lead in Children with Autism Spectrum Disorder. *Biol Trace Elem Res*. 2018; 181(1):31-7.
38. Gump BB, Dykas MJ, MacKenzie JA, Dumas AK, et al. Background lead and mercury exposures: Psychological and behavioral problems in children. *Environ Res*. 2017; 158:576-82.
39. Karatela S, Paterson J, Ward NI. Domain specific effects of postnatal toenail methylmercury exposure on child behaviour. *J Trace Elem Med Biol*. 2017; 41:10-5.
40. Ryu J, Ha EH, Kim BN, Ha M, et al. Associations of prenatal and early childhood mercury exposure with autistic behaviors at 5 years of age: The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Sci Total Environ.* 2017; 605-606:251-7.
41. Geier DA, Kern JK, Homme KG, Geier MR. The risk of neurodevelopmental disorders following Thimerosal-containing Hib vaccine in comparison to Thimerosal-free Hib vaccine administered from 1995 to 1999 in the United States. *Int J Hyg Environ Health*. 2018; 221(4):677-83.
42. Al osman M, Yang F, Massey IY. Exposure routes and health effects of heavy metals on children. *Biometals*. 2019; 32(4):563-73.
43. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol.* 2014; 13(3):330-8.
44. Gil-Hernández F, Gómez-Fernández AR, la Torre-Aguilar MJ, Pérez-Navero JL, et al. Neurotoxicity by mercury is not associated with autism spectrum disorders in Spanish children. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1):19.
45. Tabatadze T, Kherkheulidze M, Kandelaki E, Kavlashvili N, Ivanashvili T. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Hair Heavy Metal and Essential Trace Element Concentrations. Is There a Link? *Georgian Med News*. 2018; (284):88-92.
46. Geier DA, Kern JK, Geier MR. Increased risk for an atypical autism diagnosis following Thimerosal-containing vaccine exposure in the United States: A prospective longitudinal case-control study in the Vaccine Safety Datalink. *J Trace Elem Med Biol*. 2017; 42:18-24.
47. Dzwilewski KLC, Schantz SL. Prenatal chemical exposures and child language development. *J Commun Disord*. 2015; 57:41-65.
48. Sharma BM, Sáňka O, Kalina J, Scheringer M. An overview of worldwide and regional time trends in total mercury levels in human blood and breast milk from 1966 to 2015 and their associations with health effects. *Environ Int.* 2019; 125:300-19.
49. Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, Nakai K. A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/ hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology*. 2014; 44:121-31.
50. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*. 2017; 8:13.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202838

Mercury and neurodevelopmental disorders in children: A systematic review

Diana Ealo Tapia[a], *Juan Torres Abad*[a], *Meisser Madera*[b], *Johana Márquez Lázaro*[a,c]

ABSTRACT

Mercury is a toxic metal which can cross the placenta and the blood-brain barrier and cause the disruption of various cellular processes. Studies have investigated mercury exposure and neurodevelopmental disorders; therefore, a critical and rigorous analysis of this evidence is required. The objective of this review was to evaluate the available scientific evidence on the effects of mercury exposure during the prenatal and postnatal periods and its relationship with the development of neurobehavioral disorders.

A systematic search of the MEDLINE and ScienceDirect databases was conducted; the results were presented in tables and narrative synthesis. Only 31 studies met the eligibility criteria. Overall, the evidence on the effects of mercury exposure and neurodevelopmental disorders in children is limited. Learning disabilities, autism, and attention deficit hyperactivity disorder were some of the reported potential effects.

Keywords: *mercury; neurodevelopmental disorders; autism spectrum disorder; attention deficit hyperactivity disorder.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02838.eng

To cite: Ealo Tapia D, Torres Abad J, Madera M, Márquez Lázaro J. Mercury and neurodevelopmental disorders in children: A systematic review. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202838.

[a] *GINUMED Group, Medical Program, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia;* [b] *Research Department, School of Dentistry, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia;* [c] *TOXSA Group, Medical Program, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia.*

Correspondence to *Johana Márquez Lázaro: johana.marquez@curnvirtual.edu.co*

Funding*: None.*

Conflict of interest*: None.*

Received*: 9-1-2022*
Accepted*: 1-16-2023*

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

INTRODUCTION

Prenatal development includes the growth and development of the internal organs of the fetus, and is involved in several subsequent health outcomes.[1] This period is complemented by the postnatal period, where the fetus becomes a newborn, and its nutrition will depend exclusively on breast milk.[2] Therefore, both environments are critical for the optimal development of children.[1,2] However, aspects related to environmental pollution have been shown to trigger undesirable effects in children exposed during these periods.[1]

Mercury (Hg), the only liquid metal that is found worldwide, is one of the heavy metals that has aroused interest in this field in recent years.[3,4] In its elemental form, Hg is found in nature as sulfides or also bound to other minerals.[5,6] Apart from its element state, Hg can be found in its inorganic form, mainly in tailings from industrial and gold mining operations.[7,8] When released into the environment, Hg is transformed into its organic form by bacteria present in aquatic sediments, mainly into methylmercury. This is the main source of exposure among humans since, due to its ability to be biomagnified and bioaccumulated by the marine food chain, Hg is found at a higher level in predatory fish, which account for a high percentage of the human diet.[8-11]

The high intake of fish contaminated with mercury entails a high health risk for pregnant women due to Hg's ability to cross the placenta and the blood-brain barrier, potentially affecting fetal and early childhood development and during and even into adolescence.[12,13] These age groups are mainly affected by the inability to mitigate the harmful effects of Hg. A potential relationship has been reported between (prenatal and postnatal) exposure to Hg and the presence of some neurodevelopmental disorders, such as autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, reduced IQ, and language disorders.[14,15]

Therefore, given the potential complications associated with Hg exposure, several health agencies have attempted to counteract its effects; for example, the United States Environmental Protection Agency recommends blood Hg levels should be below 5.8 µg/L.[16] However, despite the implementation of these measures, there are still reports suggesting possible neurodevelopmental effects in children associated with Hg exposure; therefore, a critical and rigorous analysis of the evidence on this issue is required. For this reason, the objective of this review was to evaluate the available scientific evidence on the effects of Hg exposure during the prenatal and postnatal periods and its relationship with the development of neurodevelopmental disorders.

METHODS

A systematic review was performed following the guidelines of the PRISMA statement.

Search strategy

A systematic electronic search of the MEDLINE (via PubMed) and ScienceDirect databases was performed. Search strategies adapted to each database were used, with the following keywords and terms: "neurodevelopmental disorders" (MeSH) OR "brain" (Mesh) OR "cognitive skills" OR memory OR alertness OR language OR fine motor skills. To obtain the most current evidence, the search was filtered to include only the past 5 years. The last search was performed on May 5, 2021 (*Supplementary material 1*).

Study selection

The studies that met the following inclusion criteria were selected: a) Hg levels in pregnant women and newborn infants; b) Hg levels in biological matrices: blood, urine, umbilical cord blood/tissue, placenta and/or hair; c) studies that assessed the association between Hg and the development of neurobehavioral disorders in children (2–12 years of age). All animal reports, book chapters, reviews, conference abstracts, and letters to the editor were excluded.

All studies obtained were stored in the Rayyan platform[17] and, after removing duplicates, titles and abstracts were examined independently by 2 reviewers, considering the eligibility criteria. Then, the full texts of all articles considered relevant in the first stage were obtained and reviewed, and compliance with the eligibility criteria was determined in order to make a final decision. In case of disagreement between the reviewers, a third collaborator participated in the selection process until they reached an agreement. The reasons for the exclusion of full-text articles are described in the *Supplementary material 2*.

Assessment of methodological quality

The studies included in this review were assessed using the Joanna Briggs Institute (JBI) checklist.[18] This tool does not establish a cut-off point; a higher score indicates better quality.

This process was carried out independently by 2 reviewers and, in case of disagreement, a third reviewer participated in the process until they reached a consensus.

Data extraction and analysis

The following data were extracted: general study characteristics (authors, year, country, sample size) and aspects related to Hg exposure and its impact on neurodevelopment (type of sample, pre- and postnatal Hg levels, tests performed, tests used, and main outcomes). Given the degree of heterogeneity among the studies, findings were described using tables and a narrative synthesis of the evidence was performed.

RESULTS

Study selection

A total of 2299 studies were identified. After removing duplicates, 2263 titles/abstracts were reviewed. Then, the full texts of 50 studies were reviewed and 31 studies were finally selected for review (*Figure 1*).

Characteristics and methodological quality of included studies

Included studies were published between 2016 and 2021; most were cohort studies, followed by case-control studies. The sample size ranged from 60 to 38 581 participants. Most studies were conducted in the United States, Spain, and South Korea. In relation to the methodological quality, the mean study score was 7.3 ± 0.7 for cohort studies and 7 ± 0.7 for case-control studies (*Table 1*).

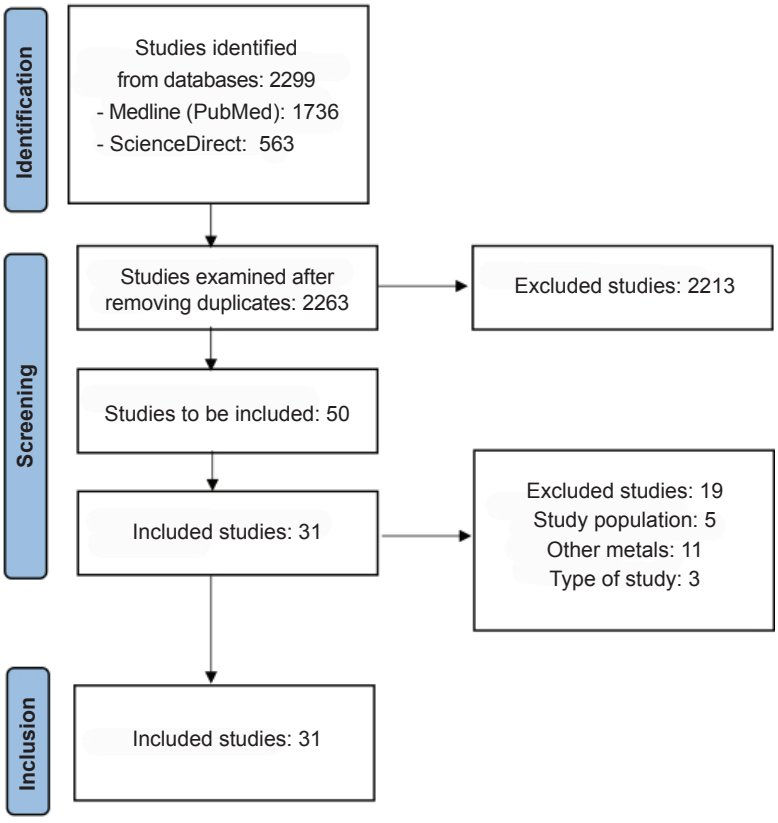
Mercury and neurodevelopmental disorders in children

All of the studies included in this review assessed the effects of Hg on the neurological system of children; 18 focused on the effects of Hg exposure on neurodevelopment[12–14,16,19–32] and 13, on behavioral disorders.[8,15,33–41]

Mercury and its effects on child neurodevelopment

Four studies assessed the effect of pre- and postnatal exposure to Hg,[12–14,25] 8 in the

Figure 1. Study selection process



prenatal period[19,20,26–30,32] and 6 in the postnatal period[16,21–24,31] (*Table 2*). Participants' age ranged from 16 months to 5 years old. Two studies used the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) to assess cognitive skills,[12,14] while the other 2 used the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, versions II and III (BSID-II/III).[13,22] According to Lee et al.[12] and Jeong et al.,[15] pre- and postnatal Hg exposure had a negative effect on the intellectual and the verbal development of participants, respectively; while Kim et al.,[13] found a reduction in the psychomotor development of infants. However, Barbone et al.,[25] did not find a relationship between these variables.

Eight studies focused on Hg exposure during the prenatal period in a population aged 0 months to 8 years old. For the assessment of neurodevelopment impairment, only 2 studies used the same instrument (BSID-III),[28,32] while the others used the WISC-III,[26] the Malawi tool (MDAT),[19] the Neonatal Behavioral Neurological Assessment (NBNA),[28] the McCarthy scale (MSCA),[29] and the Speech and Language Assessment Scale (SLAS).[30]

In addition, Strain et al.,[20] administered the Clinical Evaluation of Language Fundamentals, fifth edition (CELF-5), the Kaufman Brief Intelligence Test 2 (KBIT-2), the Boston Naming Test (BNT), the Trail Making and Finger Tapping test (FT), and the Woodcock Johnson-III Tests of Achievement (WJ-III).

Nyanza et al. observed that prenatal Hg exposure at or above permissible levels was associated with an overall neurological and language development impairment in infants. A similar finding was reported by Wang et al. and Freire et al.[19,28,29] However, other authors found no relationship between these variables.[20,26,27,30,32]

Six studies were included in the review that assessed the effect of postnatal Hg exposure in a population of children aged 2 to 10 years. The tests and scales used by these studies included the Denver Developmental Screening Test II (DDST-II), the Test of Nonverbal Intelligence (TONI), the Bayley III scale, the Beck Anxiety Inventory (BAI), the Montreal Cognitive Assessment (MoCa), the WISC-IV, the intelligence quotient test, the McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA), and the basic generic scales of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL).[16,21–24,31]

As reported by Al-Saleh et al., methylmercury levels in breastfeeding mothers were associated with decreased general intelligence scores in children, an event that was also observed in the study by Feng et al., who found that Hg levels in children's hair were associated with a reduced IQ.[21,24] Barbone et al., indicated that high concentrations of methylmercury in the hair of mothers were related to poor motor performance in their children.[22] However, the studies by Da Cunha et al., Llop et al., and Hsueh et al., found no adverse effects in relation to postnatal Hg exposure and neurodevelopment in children.[16,23,31]

Effects of mercury exposure and neurobehavioral disorders in children

Cases of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD) seem to be on the rise worldwide. The etiology of these disorders has been associated with Hg exposure in the pre- and postnatal periods.[42,43] Among included studies, 7 analyzed the involvement of Hg in ASD,[34,35,37,38,40,41,44] 4 in ADHD,[8,33,36,45] 1 in both ASD and ADHD,[15] and 1 in behavioral conditions[39] (*Table 3*).

Exposure to mercury and autism spectrum disorders

One of the selected studies assessed prenatal and postnatal Hg exposure and the development of ASD[40] and 5 analyzed postnatal exposure.[34,37,38,41,44,46]

According to Ryu et al., prenatal and postnatal Hg exposure was significantly related to autistic behaviors in 5-year-old children followed-up from birth.[40] In relation to postnatal exposure, Gump et al. and Li et al., reported that there was a relationship between Hg levels in children and their symptoms of autism.[37,38] However, more recently, Gil-Hernandez et al. did not find an association between Hg neurotoxicity and the etiopathogenesis of ASD.[44]

In addition, the use of thimerosal (organomercurial compound) as a preservative in vaccines administered during early childhood has been a controversial topic. In this regard, Geier et al., have reported a potential relationship between increased exposure to Hg in the form of thimerosal and the development of ASD in children.[34,41,46] However, they suggest that further high-quality studies are required, which should include populations other than that of the United States, to determine whether there is an association between thimerosal and ASD.

Table 1. Characteristics and quality of included studies

Author and year	Type of study	Country	Sample size	Biological sample	Methodological quality
Al-Saleh et al. 2020	Cohort	Saudi Arabia	82	Urine, blood, breast milk, and hair	7/11
Barbone et al. 2020	Cohort	Italy	53	Hair	8.5/11
Barbone et al. 2019	Cohort	Italy, Slovenia, Croatia	1308	Hair, umbilical cord blood	7/11
Barry et al. 2020	Case-control	Saudi Arabia	Controls: 30 ADHD cases: 30	Saliva	7.5/10
Da Cunha et al. 2020	Cohort	Brazil	535	Vaccines	7/11
Feng et al. 2020	Cohort	China	314	Hair	7.5/11
Freire et al. 2018	Cohort	Spain	302	Placenta	7.5/11
Geier et al. 2018	Case-control	United States of America	3486	Mercury	7/10
Geier et al. 2017	Case-control	United States of America	Controls: 15 216 ASD cases: 164	Vaccines	7/10
Geier et al. 2016	Case-control	United States of America	Controls: 11 783 ASD cases: 73	Vaccines	6.5/10
Gil-Hernández et al. 2020	Case-control	Spain	Controls: 5 ASD cases: 57	Hair and urine	6.5/10
Gump et al. 2017	Cohort	United States of America	203	Blood	7/11
Hsueh et al. 2017	Case-control	Taiwan	Controls: 89 Cases: 89	Blood	7/10
Jeong et al. 2017	Cohort	South Korea	553	Blood	8.5/11
Julvez et al. 2019	Cohort	United Kingdom	1723	Blood	6.5/11
Karatela et al. 2017	Cohort	New Zealand	278	Fingernails	6.5/11
Kim et al. 2020	Cohort	South Korea	451	Maternal serum	8.5/11
Lee et al. 2021	Cohort	South Korea	502	Blood	8/11
Li et al. 2018	Case-control	United States of America	Controls: 184 ASD cases: 180	Blood	6.5/10
Llop et al. 2020	Cohort	Spain	1252	Hair and blood	8.5/11
Lozano et al. 2021	Cohort	Spain	731	Hair	6.5/11
Lygre et al. 2018	Cohort	Norway	19 220	Dental amalgams	7/11
Nyanza et al. 2021	Cohort	North Adriatic coast	257	Umbilical cord blood	7/11
Ništević et al. 2019	Cohort	Tanzania	439	Blood	6.5/11
Prpić et al. 2017	Cohort	Croatia	257	Umbilical cord blood	7/11
Ryu et al. 2017	Cohort	South Korea	458	Blood	6.5/11
Skogheim et al. 2021	Case-control	Norway	Controls: 1034 ADHD cases: 705, ASD cases: 397	Umbilical cord blood	8.5/10
Strain et al. 2021	Cohort	Seychelles	1237	Hair	8/11
Tabatadze et al. 2018	Case-control	United States of America	Controls: 35 ADHD cases: 35	Hair	6.5/10
Vejrup et al. 2018	Cohort	Norway	38 581	Seafood	7.5/11
Wang et al. 2019	Cohort	China	286	Umbilical cord blood	7.5/11

ADHD: attention deficit hyperactivity disorder.
ASD: autism spectrum disorder.

Table 2. Effects of mercury exposure on the neurodevelopment of children aged 0 to 12 years

Author and year	Age	Prenatal Hg level	Postnatal Hg level	Tests and/or instruments	Main outcomes
Nyanza et al. 2021	6–12 mo	1.2 µg/L (range: 0.8–1.7)	Not reported	MDAT	For every 1 µg/L increase in total Hg in maternal blood, the prevalence rate of language impairment increased by 5%. Sex-stratification analyses revealed significant associations between increased prenatal Hg exposure and language impairment in children.
Lee et al. 2021	4 and 6 yo	GM: 2.49 ± 1.56 µg/L	4 yo: 1.98 ± 1.8 µg/L (GM) 6 yo: 1.63 ± 1.58 µg/L (GM)	KEDI-WISC K-WAIS	Hg levels at 6 years of age had a greater impact on children's intelligence quotient than at 4 years of age. Thus, an increase in 1 unit of Hg in the blood was associated with a decrease of 0.319 in children's intelligence quotient at 6 years of age.
Strain et al. 2021	7 yo	3.91 ± 3.47 ppm	Not reported	CELF-5 KBIT-2 BNT FT WJ-III	Prenatal MeHg levels did not show a significant effect on language, cognition, executive, motor and psychomotor function tests, as well as on academic achievement, behaviors, and social communication in study children.
Al-Saleh et al. 2020	5–8 yo	Not reported	Total mercury in maternal blood: 0.5 ± 0.190 µg/L Breast milk: 1.307–0.125 µg/L	TONI DDST-II	Lower scores in the TONI were associated with higher maternal MeHg levels. Early Hg exposure, measured in infants' urine, showed an adverse association with children's performance in the nonverbal IQ test and the integration of visual and motor skills. The methylmercury level in maternal blood was inversely associated with children's nonverbal intelligence quotient.
Barbone et al. 2020	3–18 mo	Not reported	Total Hg in the mother: 0.83–1.24 Total Hg in children: 0.89–1.08 ppm MeHg in the mother: 0.63–0.98 ppm MeHg in children: 0.45–0.72 ppm	DDST-II	No significant differences were observed in the comparison between children with low performance in at least an area of the DDST-II and the others compared to mercury levels. Children whose mothers had a hair MeHg level > 1 ppm were 47% more likely to have lower fine motor performance compared to children whose mothers had MeHg levels < 1 ppm.
Da Cunha et al. 2020	24 and 36 mo	Not reported	Thimerosal/vaccines	BSID-III BAI MoCa	Initially, children who received more doses of thimerosal-containing vaccines showed a lower level of language and motor development compared to children who received 0–3 doses. However, a multivariate analysis did not confirm such association.

Feng et al. 2020	8–10 yo	Not reported	1.53 µg/g (0.21–12.6 µg/g)	WISC-IV IQ	Statistically significant associations were found between hair Hg levels and an intelligence quotient below 80. The authors found that the odds of children having an IQ < 80 increased 1.58-fold when hair Hg levels increased by 1 µg/g. That is to say, children's intelligence quotient will decrease by approximately 1 point when the hair Hg level increases by 1 µg/g.
Kim et al. 2020	0, 6, 12, 24, and 36 mo	3.41 µg/L(GM) (GM)	5.35 µg/L	BSID-II	Prenatal Hg exposure adversely affects infant neurological development and is associated with rapid growth during the first 3 years.
Llop et al. 2020	4–5 yo	Not reported	Hair levels: 1.38 ± 1.42 µg/g	MSCA	No adverse effects on child neuropsychological development associated with postnatal Hg exposure were observed in 4-year-old children, although some children had Hg levels above the permissible value of > 1 µg/g.
Barbone et al. 2019	16–20 mo	Maternal blood: 3.2 ± 3.4 ng/g	Breast milk: 0.4 ± 1.2 ng/g	BSID-III	No associations were found between maternal Hg levels and cognitive, motor, and language skills in study children.
Julvez et al. 2019	8 yo	25.2 ± 12.7 ng/g	Not reported	WISC-III	Hg levels in umbilical cord tissue were not associated with cognitive development in study children.
Ništević et al. 2019	18 ± 2 mo	1.41 - 5.61 ng/g	Not reported	BSID-III	No correlation was found between cord blood Hg T levels and infant neurodevelopmental scores at 18 months of age.
Wang et al. 2019	0–18 mo	Maternal blood: 0.18–11.85 µg/L	Not reported	NBNA BSID-III	Prenatal exposure to low levels of Hg was associated with a significant decrease in neonatal neurobehavioral development. Girls had significantly higher scores on the BSID-III cognitive, language, and motor scales than boys. Cord blood Hg levels were associated with an increased odds of higher scores on behavioral and active tone aspects. The sex-Hg interaction indicated that females tended to be more susceptible to the detrimental effects of prenatal Hg exposure in terms of language development.
Freire et al. 2018	4–5 yo	0.016–12.953 ng/g	Not reported	MSCA	Hg found in placenta was associated with an increased odds of worse performance on posterior cortex verbal function in the study children. Hg found in placenta was associated with a 3.85 fold increased odds of lower scores on verbal memory skills. In addition, some cognitive subareas involved in executive and verbal functions, quantitative skills, and motor skills were identified and appear to be affected by Hg exposure.

Vejrup et al. 2018	5 yo	Dietary Hg: 1.48 ± 0.97 µg/day Hg in maternal blood: 1.0 µg/L	Not reported	SLAS	No associations were found between prenatal Hg exposure through seafood consumption and language and communication skills in the study children.
Hsueh et al. 2017	Controls: 6.15 ± 0.29 yo Cases: 5.87 ± 0.19 yo	Not reported	Controls: 9.58 ± 2.36 µg/L Cases: 6.83 ± 0.68 µg/L	PedsQL scale	Children's blood mercury levels were not associated with delays in physical, social, psychosocial, emotional, and academic development.
Jeong et al. 2017	5 yo	Maternal blood: 3.14 ± 1.66 µg/L	Blood of children: 1st quartile: 1.87 µg/L 2nd quartile: 3.18 µg/L 3rd quartile: 5.23 µg/L	WPPSI-R	Children's verbal intelligence quotient was negatively associated with maternal blood Hg levels during late pregnancy.
Prpić et al. 2017	18 mo	Exposed: > 5.8 µg/L Not exposed: < 5.8 µg/L	Not reported	BSID-III	No correlation was found between cord blood Hg T levels and infant neurodevelopmental at 18 months of age.

Hg: mercury.
Hg T: total mercury.
MeHg: methylmercury.
mo: months old.
yo: years old.
GM: geometric mean.
MDAT: Malawi Development Assessment Tool.
KEDI-WISC: Wechsler Intelligence Scale for Children.
K-WAIS: Korean Wechsler Adult Intelligence Scale.
CELF-5: Clinical Evaluation of Language Fundamentals, fifth edition.
KBIT-2: Kaufman Brief Intelligence Test 2nd edition.
BNT: Boston Naming Test.
FT: Finger Tapping and Trail Making test.
WJ-III: Woodcock-Johnson III Tests of Achievement.
TONI: Test of Nonverbal Intelligence.
DDST-II: Denver Developmental Screening Test II.
BSID-III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition.
BAI: Beck Anxiety Inventory.
MoCa: Montreal Cognitive Assessment.
WISC-IV: Wechsler Intelligence Scale for Children, fourth edition.
IQ: intelligence quotient test.
MSCA: McCarthy Scales of Children's Abilities adapted to the Spanish population.
WISC-III: Wechsler Intelligence Scale for Children, third edition.
NBNA: Neonatal Behavioral Neurological Assessment.
SLAS: Speech and Language Assessment Scale.
WPPSI-R: Korean version of the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised.
PedsQL: basic generic scales of the Pediatric Quality of Life Inventory.

Table 3. Effects of mercury exposure and behavioral disorders in children aged 0 to 12 years

Author and year	Age	Prenatal Hg level	Postnatal Hg level	Diagnosis and/or behavioral tests	Main outcomes
Lozano et al. 2021	9 and 11 yo	Not reported	0.89 µg/g (GM)	CBCL, ANT, CTRS	Older children with total Hg levels in hair had worst scores on the internalizing and total problems (emotional and behavioral) scales of the CBCL. Although Hg T levels in hair were not significantly related to ADHD scores, a significant decrease was observed in children aged 9–11 years.
Skogheim et al. 2021	2 yo	Control: 1.39 µg/L ADHD cases: 1.17 µg/L ASD cases: 1.17 µg/L	Not reported	ADHD and ASD	Increased gestational Hg levels were associated with a lower risk of attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children.
Barry et al. 2020	6–7 yo	Not reported	Cases: 6.58 ± 0.94 µg/L Controls: 4.41 ± 0.43 µg/L	ADHD	No association found between Hg levels in saliva and the development of ADHD.
Gil-Hernández et al.*2020*	2–6 yo	Not reported	Controls: Urine: 0.33 ± 0.42 µg/L Hair: 13 ± 12.68 µg/g Cases: Urine: 0.54 ± 0.78 µg/L Hair: 8.26 ± 10.57 µg/g	ASD	No significant association found between Hg levels (urine and hair) and the development of ASD.
Geier et al. 2018	2, 4, 6, and 15 mo	Not reported	12.5–25 µg Hg/vaccine	ASD, psychomotor disorder, and neurodevelopmental disorder	Thimerosal exposure showed a higher risk for ASD, psychomotor disorder, and neurodevelopmental disorder than the corresponding controls (vaccines without thimerosal).
Geier et al. 2017	8 yo	Not reported	Case-control: 12.5 µg Hg/dose of hepatitis B vaccine	ASD	Cases diagnosed with atypical autism were observed to be significantly more likely than controls to have received increasing doses of Hg-containing vaccines (hepatitis B) in the first 6 months of life. Therefore, the authors suggest that the mercurial component (thimerosal), used as a preservative in many vaccines, is significantly associated with an increased risk for autism.
Lygre et al. 2018	3 and 5 yo	Mothers with dental amalgams	Not reported	ADHD symptoms	Prenatal exposure to Hg from dental amalgams in the mothers was not associated with the development of ADHD symptoms in children at 3 and 5 years of age.
Tabatadze et al. 2018	6–8 yo	Not reported	Controls: 0.20 ± 0.6 µg/g Cases: 1.29 ± 1.2 µg/g	ADHD	High Hg levels were significantly associated with the development of ADHD in children.
Li et al. 2018	Cases: 5.06 ± 1.3 7 yo Controls: 6.12 ± 1.6 9 yo	Not reported	Controls: 13.47 ± 17.24 µg/L Cases: 55.59 ± 52.56 µg/L	ASD	Children with ASD had significantly higher Hg levels than controls; however, the study did not assess the association between these two variables.

Gump et al. 2017	9–11 yo	Not reported	0.46 ± 1.02 µg/L	ASQ	Increased Hg levels were associated with a greater spectrum of autism symptoms, specifically in children with continuous low vagal withdrawal during acute stress. However, no evidence of simple associations between blood Hg levels and neurodevelopmental/ psychological impairment was reported.
Karatela et al. 2017	9 yo	Not reported	Median: 0.02 µg/g	CBCL	Approximately 21% of children had total Hg levels above the EPA recommendations (1 µg/g). No significant association was found between Hg and total scores in behavioral aspects; however, a significant association was observed between total Hg and aggressive behavior in children.
Ryu et al. 2017	0, 2, 3, and 5 yo	Beginning of pregnancy: 3.53 ± 1.55 µg/L (GM) End of pregnancy: 3.30 ± 1.68 µg/L (GM)	Umbilical cord: 5.52 ± 1.57 µg/L 2 yo: 2.35 ± 1.75 µg/L 3 yo: 2.16 ± 1.65 µg/L	ASD	Hg levels at the end of pregnancy, in umbilical cord blood, and at 2 and 3 years of age were significantly associated with autistic behaviors at 5 years old.
Geier et al.	Cases: 4.2 yo Controls: 3.9 yo	Not reported	Thimerosal/ vaccines	ASD	The risk of autism decreased significantly as the amount of Hg exposure from vaccines also decreased.

Hg T: total mercury; mo: months old; yo: years old.

GM: geometric mean.

ADHD: attention deficit hyperactivity disorder.

ASD: autism spectrum disorder.

CBCL: Child Behavior Checklist.

ANT: Attention Network Test.

CTRS: Conners' Teacher Rating Scale-Revised.

ASQ: Autism Spectrum Quotient.

EPA: United States Environmental Protection Agency.

Exposure to mercury and attention deficit hyperactivity disorder in children

The 5 studies included in this section assessed the effect of postnatal Hg exposure and the development of ADHD.[8,33,36,39,45] Tabatadze et al., observed that high levels of Hg in children were significantly associated with the development of ADHD.[45] Karatela et al., indicated a significant relationship between total Hg levels and aggressive behavior in children.[39] Lozano et al., reported a decrease in emotional and behavioral indices in children with high Hg levels; however, they did not find a relationship with the development of ADHD.[8] On their side, Barry et al., found no association between Hg levels in saliva and the development of ADHD.[33] Similarly, Lygre et al., did not observe an association between Hg and ADHD. This study assessed mothers' dental amalgams as a source of exposure.[36]

On their side, Skogheim et al., found a negative association between Hg levels and ADHD in the prenatal period and suggested that high Hg levels were associated with a lower risk of ADHD and ASD in children.[15]

DISCUSSION

The main findings of this review suggest that the current evidence on the effects of pre- and postnatal Hg exposure and its incidence on neurodevelopmental and neurobehavioral

disorders is limited. However, some reports suggest that Hg may probably be associated with some neurodevelopmental disorders in children. In this regard, these findings are similar to those reported by Dzwilewski et al.,[47] whose review summarized the available evidence of the impact of prenatal and postnatal exposure to chemicals, such as Hg, on delays or impairments in language development. However, results were inconclusive due to the heterogeneity of studies. Similarly, Sharma et al.,[48] found associations between Hg exposure, neurodevelopment and neurotoxicity in children and adults; however, they mentioned the need for further studies to verify such relationship.

Some reports suggest that there is a relationship between the presence of thimerosal in vaccines and the risk for ASD and ADHD; however, these results must be interpreted in context, considering the limitations of each study. Likewise, it is worth considering that some reports in the bibliography suggest that it has not been possible to demonstrate that thimerosal in vaccines is related to the presence of neurodevelopmental disorders. In this regard, Yoshimasu et al.,[49] conducted a meta-analysis of studies that assessed the effect of postnatal exposure to Hg, including thimerosal in vaccines, on the development of ASD and ADHD. They concluded that thimerosal exposure did not show an association with an increased risk for ASD or ADHD, although these disorders could be related to environmental exposure. Similarly, Modabbernia et al., conducted an analysis of systematic reviews and meta-analyses and concluded that the current evidence suggests that neither vaccination nor thimerosal exposure is related to a risk for ASD, but that other factors—such as advanced parental age, complications during pregnancy and childbirth—are strongly associated with ASD.[50]

Therefore, considering the importance of vaccination as a public health measure, especially in the prevention of diseases in children and adolescents, and the low thimerosal doses received by vaccinated subjects, the recommendations by the World Health Organization and health authorities should be followed, which consider that the evidence available to date supports thimerosal use based on the risk-benefit balance.

Among the practical implications of this review, we aimed to make the scientific and medical community aware of the potential risks faced by children exposed to Hg in the pre- and postnatal periods, considering that the evidence obtained in recent years points to neurodevelopmental disorders and increased neurobehavioral disorders. This may be interpreted as a warning sign in regions with high Hg contamination, such as those near gold mining areas, where in most cases Hg is discharged into the environment with little or no restrictions. Therefore, health care providers should consider the fact that exposure to environmental contaminants, such as Hg, is another potential triggering factor for nervous system diseases, particularly when signs and/or symptoms are observed in children. Likewise, the process of taking the medical history should be used to inquire about the history of possible environmental exposures, which will contribute to an early diagnosis and timely treatment.

CONCLUSION

There is limited evidence on prenatal and postnatal Hg exposure and its effects on neurodevelopment. However, reported effects include impaired cognitive and language functions, as well as an association with the development of ASD and ADHD. ■

Supplementary material available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2838_Act_Ealo-Tapia_Anexo.pdf

REFERENCES

1. Dack K, Fell M, Taylor CM, Havdahl A, Lewis SJ. Mercury and prenatal growth: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(13):7140.
2. Saito H, Sekikawa T, Taguchi J, Shozawa T, et al. Prenatal and postnatal methyl mercury exposure in Niigata, Japan: adult outcomes. *Neurotoxicology*. 2020; 81:364-72.
3. Lucchini RG, Guazzetti S, Renzetti S, Conversano M, et al. Neurocognitive impact of metal exposure and social stressors among schoolchildren in Taranto, Italy. *Environ Health*. 2019; 18(1):67.
4. Gaioli M, Amoedo D, González D. Impacto del mercurio sobre la salud humana y el ambiente. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(3):259-64.
5. Bernhoft RA. Mercury toxicity and treatment: a review of the literature. *J Environ Public Health*. 2012; 2012:460508.
6. Ramírez AV. Intoxicación ocupacional por mercurio. *An Fac Med*. 2008; 69(1):46-51.
7. Andreoli V, Sprovieri F. Genetic Aspects of Susceptibility to Mercury Toxicity: An Overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14(1):93.
8. Lozano M, Murcia M, Soler-Blasco R, González L, et al. Exposure to mercury among 9-year-old children and neurobehavioural function. *Environ Int*. 2021; 146:106173.
9. Brumatti LV, Rosolen V, Mariuz M, Piscianz E, et al. Impact of methylmercury and other heavy metals exposure on neurocognitive function in children aged 7 years: Study protocol of the follow-up. *J Epidemiol*. 2021; 31(2):157-63.
10. Zhou CC, Fu H, Zhang GY, Ma JW, et al. Effects of low-

level mercury exposure on brain-derived neurotrophic factor in preschool children. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021; 208:111642.
11. Lackner J, Weiss M, Müller-Graf C, Greiner M. Disease burden of methylmercury in the German birth cohort 2014. *PLoS One*. 2018; 13(1):e0190409.
12. Jeong KS, Park H, Ha E, Shin J, et al. High Maternal Blood Mercury Level Is Associated with Low Verbal IQ in Children. *J Korean Med Sci*. 2017; 32(7):1097-104.
13. Kim B, Shah S, Park HS, Hong YC, et al. Adverse effects of prenatal mercury exposure on neurodevelopment during the first 3 years of life modified by early growth velocity and prenatal maternal folate level. *Environ Res*. 2020; 191:109909.
14. Lee KS, Kim KN, Ahn YD, Choi YJ, et al. Prenatal and postnatal exposures to four metals mixture and IQ in 6-year-old children: A prospective cohort study in South Korea. *Environ Int.* 2021; 157:106798.
15. Skogheim TS, Weyde KVF, Engel SM, Aase H, et al. Metal and essential element concentrations during pregnancy and associations with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Environ Int.* 2021; 152:106468.
16. Llop S, Murcia M, Amorós R, Julvez J, et al. Postnatal exposure to mercury and neuropsychological development among preschooler children. *Eur J Epidemiol*. 2020; 35(3):259-71.
17. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-A web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016; 5(1):210.
18. Jordan Z, Lockwood C, Munn Z, Aromataris E. The updated Joanna Briggs Institute Model of Evidence-Based Healthcare. *Int J Evid Based Healthc*. 2019; 17(1):58-71.
19. Nyanza EC, Bernier FP, Martin JW, Manyama M, et al. Effects of prenatal exposure and co-exposure to metallic or metalloid elements on early infant neurodevelopmental outcomes in areas with small-scale gold mining activities in Northern Tanzania. *Environ Int*. 2021; 149:106104.
20. Strain JJ, Love TM, Yeates AJ, Weller D, et al. Associations of prenatal methylmercury exposure and maternal polyunsaturated fatty acid status with neurodevelopmental outcomes at 7 years of age: Results from the Seychelles Child Development Study Nutrition Cohort 2. *Am J Clin Nutr*. 2021; 113(2):304-13.
21. Al-Saleh I, Moncari L, Jomaa A, Elkhatib R, et al. Effects of early and recent mercury and lead exposure on the neurodevelopment of children with elevated mercury and/or developmental delays during lactation: A follow-up study. *Int J Hyg Environ Health*. 2020; 230:113629.
22. Barbone F, Valent F, Pisa F, Daris F, et al. Prenatal low-level methyl mercury exposure and child development in an Italian coastal area. *Neurotoxicology*. 2020; 81:376-81.
23. da Cunha GK, de Matos MB, Trettim JP, Rubin BB, et al. Thimerosal-containing vaccines and deficit in child development: Population-based study in southern Brazil. *Vaccine*. 2020; 38(9):2216-20.
24. Feng L, Zhang C, Liu H, Li P, et al. Impact of low-level mercury exposure on intelligence quotient in children via rice consumption. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2020; 202:110870.
25. Barbone F, Rosolen V, Mariuz M, Parpinel M, et al. Prenatal mercury exposure and child neurodevelopment outcomes at 18 months: Results from the Mediterranean PHIME cohort. *Int J Hyg Environ Health*. 2019; 222(1):9-21.
26. Julvez J, Davey Smith G, Ring S, Grandjean P. A Birth Cohort Study on the Genetic Modification of the Association of Prenatal Methylmercury With Child Cognitive Development. *Am J Epidemiol*. 2019; 188(10):1784-93.
27. Nišević JR, Prpić I, Kolić I, Baždarić K, et al. Combined prenatal exposure to mercury and LCPUFA on newborn's brain measures and neurodevelopment at the age of 18 months. *Environ Res*. 2019; 178:108682.
28. Wang J, Wu W, Li H, Cao L, et al. Relation of prenatal low-level mercury exposure with early child neurobehavioral development and exploration of the effects of sex and DHA on it. *Environ Int.* 2019; 126:14-23.
29. Freire C, Amaya E, Gil F, Fernández MF, et al. Prenatal co-exposure to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children: The Environment and Childhood (INMA) Project. *Sci Total Environ*. 2018; 621:340-51.
30. Vejrup K, Brandlistuen RE, Brantsæter AL, Knutsen HK, et al. Prenatal mercury exposure, maternal seafood consumption and associations with child language at five years. *Environ Int.* 2018; 110:71-9.
31. Hsueh YM, Lee CY, Chien SN, Chen WJ, et al. Association of blood heavy metals with developmental delays and health status in children. *Sci Rep*. 2017; 7:43608.
32. Prpić I, Milardović A, Vlašić-Cicvarić I, Špiric Z, et al. Prenatal exposure to low-level methylmercury alters the child's fine motor skills at the age of 18 months. *Environ Res*. 2017; 152:369-74.
33. Barry MJ, Almotawah F, Pani SC, Ingle NA. A Comparison of Salivary Mercury Levels in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder When Compared to Age-matched Controls: A Case-control Observational Study. *J Contemp Dent Pract*. 2020; 21(2):129-32.
34. Geier DA, Kern JK, Geier MR. A Two-Phase Case-Control Study of Autism Risk Among Children Born from the Late 1990s Through the Early 2000s in the United States. *Med Sci Monit*. 2016; 22:5196-202.
35. Geier DA, Kern JK, Sykes LK, Geier MR. Mercury-associated diagnoses among children diagnosed with pervasive development disorders. *Metab Brain Dis*. 2018; 33(3):949-60.
36. Lygre GB, Aase H, Haug K, Lie SA, Björkman L. Prenatal exposure to dental amalgam and risk of symptoms of attention-deficit and hyperactivity disorder (ADHD). *Community Dent Oral Epidemiol*. 2018; 46(5):472-81.
37. Li H, Li H, Li Y, Liu Y, Zhao Z. Blood Mercury, Arsenic, Cadmium, and Lead in Children with Autism Spectrum Disorder. *Biol Trace Elem Res*. 2018; 181(1):31-7.
38. Gump BB, Dykas MJ, MacKenzie JA, Dumas AK, et al. Background lead and mercury exposures: Psychological and behavioral problems in children. *Environ Res*. 2017; 158:576-82.
39. Karatela S, Paterson J, Ward NI. Domain specific effects of postnatal toenail methylmercury exposure on child behaviour. *J Trace Elem Med Biol*. 2017; 41:10-5.
40. Ryu J, Ha EH, Kim BN, Ha M, et al. Associations of prenatal and early childhood mercury exposure with autistic behaviors at 5 years of age: The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Sci Total Environ*. 2017; 605-606:251-7.
41. Geier DA, Kern JK, Homme KG, Geier MR. The risk of neurodevelopmental disorders following Thimerosal-containing Hib vaccine in comparison to Thimerosal-free Hib vaccine administered from 1995 to 1999 in the United States. *Int J Hyg Environ Health*. 2018; 221(4):677-83.
42. Al osman M, Yang F, Massey IY. Exposure routes and health effects of heavy metals on children. *Biometals*. 2019; 32(4):563-73.
43. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol*. 2014; 13(3):330-8.
44. Gil-Hernández F, Gómez-Fernández AR, la Torre-Aguilar MJ, Pérez-Navero JL, et al. Neurotoxicity by mercury is not associated with autism spectrum disorders in Spanish children. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1):19.

45. Tabatadze T, Kherkheulidze M, Kandelaki E, Kavlashvili N, Ivanashvili T. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Hair Heavy Metal and Essential Trace Element Concentrations. Is There a Link? *Georgian Med News*. 2018; (284):88-92.
46. Geier DA, Kern JK, Geier MR. Increased risk for an atypical autism diagnosis following Thimerosal-containing vaccine exposure in the United States: A prospective longitudinal case-control study in the Vaccine Safety Datalink. *J Trace Elem Med Biol*. 2017; 42:18-24.
47. Dzwilewski KLC, Schantz SL. Prenatal chemical exposures and child language development. *J Commun Disord*. 2015; 57:41-65.
48. Sharma BM, Sáňka O, Kalina J, Scheringer M. An overview of worldwide and regional time trends in total mercury levels in human blood and breast milk from 1966 to 2015 and their associations with health effects. *Environ Int.* 2019; 125:300-19.
49. Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, Nakai K. A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology*. 2014; 44:121-31.
50. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*. 2017; 8:13.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202201449

Osteomielitis primaria de esternón

Patricia Rodríguez Lorenzo[a], Begoña Fernández Martínez[a], Marta Pérez Alba[a], Clara Ramírez Jaén[b], Ana R. Meana Morís[b], Carlos Pérez Méndez[a]

RESUMEN

La osteomielitis primaria de esternón es muy infrecuente en niños, con menos de 100 casos publicados hasta la actualidad. Su presentación clínica es a menudo inespecífica, lo que causa un retraso en el diagnóstico.

Se presentan dos nuevos casos de osteomielitis primaria de esternón. Ambos referían un cuadro de fiebre, malestar general, dolor torácico y rechazo del decúbito, con eritema preesternal en uno de los casos. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C-reactiva estaban elevadas en ambos casos. El diagnóstico se confirmó mediante estudios de imagen y en un caso se aisló *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina en el hemocultivo. Ambos se recuperaron sin complicaciones con tratamiento antibiótico.

Debe tenerse en cuenta la osteomielitis primaria de esternón en el diagnóstico diferencial del dolor torácico, especialmente si se acompaña de fiebre, signos inflamatorios locales, intolerancia al decúbito o elevación de reactantes de fase aguda.

Palabras clave: *osteomielitis; esternón;* Staphylococcus aureus*; dolor en el pecho.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-01449
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-01449.eng

Cómo citar: Rodríguez Lorenzo P, Fernández Martínez B, Pérez Alba M, Ramírez Jaén C, et al. Osteomielitis primaria de esternón. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202201449.

[a] Servicio de Pediatría; [b] Servicio de Radiodiagnóstico; Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España.

***Correspondencia para** Patricia Rodríguez Lorenzo: patry93@gmail.com*

***Financiamiento**: ninguno.*

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

***Recibido**: 31-8-2022*
***Aceptado**: 3-11-2022*

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 osteomielitis primaria de esternón es una entidad muy poco frecuente en la edad pediátrica y sus síntomas son habitualmente inespecíficos, lo que demora su diagnóstico. En una reciente revisión,[1] solo habían sido publicados 74 casos pediátricos desde 1864 hasta 2015. Se describen 2 nuevos casos y se revisan los publicados desde 2015 hasta la actualidad.

CASO CLÍNICO 1

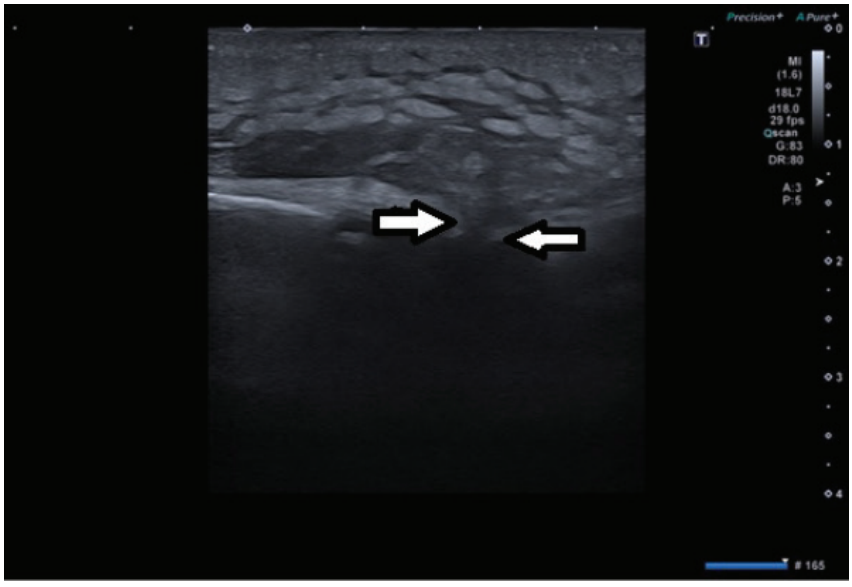
Niña de 23 meses con síndrome de Down que consultó porque, desde 48 horas antes, sus padres la notaban quejumbrosa, respiraba con dificultad y no toleraba el decúbito; no había presentado fiebre. Había sido evaluada previamente en dos ocasiones y diagnosticada de laringitis. En Urgencias, sus constantes vitales eran las siguientes: temperatura 37,7 ºC, frecuencia cardíaca 136/minuto, frecuencia respiratoria 28/minuto y saturación de oxígeno 98 %; presentaba quejido espiratorio continuo sin otros signos de dificultad respiratoria. La niña rechazaba el decúbito. Se observó una tumoración paraesternal derecha eritematosa, de consistencia firme, no móvil, dolorosa a la palpación. El recuento leucocitario fue de 13140/mm^3 (9986 neutrófilos/mm^3), con elevación de la proteína C-reactiva (61,3 mg/L) y de la velocidad de sedimentación globular (VSG) (62 mm/h). La radiografía de tórax presentó un aumento de partes blandas del tercio inferior de la pared torácica anterior. La tomografía computarizada de tórax (*Figura 1*) mostró un aumento de densidad de partes blandas por delante y detrás del apéndice xifoides y el cuerpo del esternón; en la ecografía torácica, se observó que la tumoración descrita se prolongaba con un trayecto lineal hasta contactar con los cartílagos esternales del apéndice xifoides (*Figura 2*). El estudio ecocardiográfico fue normal y los hemocultivos fueron negativos. Recibió tratamiento con amoxicilina-clavulánico por vía intravenosa y se asoció clindamicina los primeros 4 días. Tras 24 horas de tratamiento, la niña ya no presentaba quejido y toleraba el decúbito; en los días siguientes la tumefacción disminuyó gradualmente, tanto clínica como ecográficamente, sin observarse nunca una colección susceptible de drenaje. Tras 9 días de tratamiento intravenoso, se continuó con cefuroxima por vía oral hasta completar un total de 25 días de tratamiento antibiótico. Cuatro meses después está asintomática, sin secuelas.

Figura 1. A (izquierda) Tomografía axial computarizada. Corte axial inferior al manubrio esternal. B (derecha) Reconstrucción sagital



En el tercio inferior de la pared torácica anterior, se observa ocupación de la grasa por un tejido de densidad de partes blandas discretamente heterogéneo de 5 × 3 × 5 cm en transversal, anteroposterior y craneocaudal, que se sitúa por delante y por detrás del cuerpo y xifoides esternal abombando hacia la caja torácica (flechas).

Figura 2. Ecografía de la región preesternal

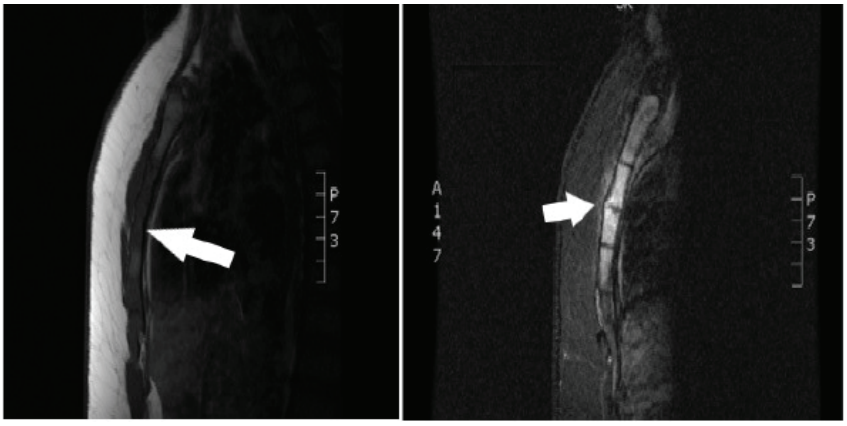


Ecografía preesternal. Imagen de empedrado en el tejido celular subcutáneo compatible con celulitis. Colección discretamente heterogénea e hipervascularizada, predominantemente hipoecoica, localizada en la pared torácica anterior a la altura de los últimos cartílagos esternales, con una imagen de prolongación hacia ellos en profundidad (flechas).

CASO CLÍNICO 2

Niña de 12 años que consultó por un cuadro de dolor torácico sin antecedente traumático, localizado en el tercio medio del esternón y que aumentaba con el movimiento y el decúbito. Veinticuatro horas después, añadió fiebre (39,5 ºC), por lo que acudió a Urgencias, donde se le realizó electrocardiograma y radiografía de tórax, que fueron normales, y fue dada de alta con ibuprofeno oral. Consultó de nuevo 48 horas después por aumento del dolor. Presentaba buen aspecto general y sus constantes vitales eran normales. El único hallazgo en la exploración fue dolor a punta de dedo a la palpación sobre la parte media del esternón, sin eritema ni tumefacción a ese nivel. El recuento leucocitario fue normal (6570/mm^3); la proteína C-reactiva (98,8 mg/L) y la VSG (55 mm/h) estaban elevadas. En la resonancia magnética (RM) se observó una alteración difusa de la

Figura 3. Resonancia magnética torácica sagital secuencias T1 sagital (izquierda) y sagital STIR (derecha) antes del tratamiento



Hipointensidad de la médula del cuerpo esternal en T1 con hiperintensidad en STIR sugestivo de edema óseo con leve periostitis anterior (flechas).

señal, hipointensa en T1 con hiperintensidad de la médula esternal en STIR que sugería edema óseo (*Figura 3*). El hemocultivo fue positivo para *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. Se inició tratamiento con cefazolina intravenosa con evolución favorable; tras 6 días, se sustituyó por cefadroxilo oral hasta completar un total de 24 días. Tres meses después, está asintomática y la RM de control es normal.

DISCUSIÓN

La osteomielitis de esternón representa menos del 1 % de las infecciones óseas en la infancia.[2] La osteomielitis primaria del esternón, resultante de la diseminación hematógena, sin relación con un traumatismo penetrante o la extensión local a partir de un órgano adyacente, es aún más infrecuente. Una completa revisión de la literatura hasta 2015 describió 74 casos, 13 de ellos en la era preantibiótica.[1] Desde entonces, se han publicado 25 nuevos casos, incluidos los 2 arriba descritos.[3-10] Por su baja incidencia, el índice de sospecha es bajo, lo que con frecuencia es motivo de demora en su diagnóstico y tratamiento.

La edad de presentación muestra una distribución bimodal, con un pico en la primera infancia –la mediana de edad es de 1 año– y otro menos marcado en torno a la adolescencia, aunque la mitad de los niños mayores de 10 años fueron diagnosticados en la era preantibiótica.[1] Once tenían como patología de base una anemia de células falciformes;[1,9] el resto de los niños estaban previamente sanos, salvo un caso de lupus eritematoso sistémico.[1]

Los hallazgos clínicos más frecuentes son la tumefacción, el dolor a la palpación y el eritema sobre la región preesternal.[1] El dolor torácico, presente en uno de cada cuatro niños, fue el síntoma inicial en nuestros dos pacientes, con la particularidad de que aumentaba en decúbito y mejoraba al incorporarse, hallazgo no descrito previamente y que plantea el diagnóstico diferencial con otras entidades como la pericarditis. La fiebre, presente en un 60 % de los casos, es menos frecuente en las infecciones por *Kingella kingae.*[1,8]

El recuento leucocitario es con frecuencia normal, pero otros marcadores de inflamación, como la VSG y la proteína C-reactiva, están habitualmente elevados,[1] aunque pueden ser normales, especialmente en las infecciones por *K. kingae.*[8]

El germen más frecuentemente aislado es *Staphylococcus aureus* (40 %), seguido de *K. kingae* (16 %) y *Salmonella enteritidis* (8 %).[1,3-9] Se ha observado un aumento de los casos causados por *K. kingae* (hasta el 30 % en los últimos cinco años), especialmente en los niños menores de 3 años, probablemente debido al mayor rendimiento de nuevas técnicas diagnósticas, como la reacción en cadena de la polimerasa.[3,8,11] *S. enteritidis* causa la infección fundamentalmente en niños con anemia de células falciformes, aunque recientemente han sido descritos casos en lactantes sin hemoglobinopatía.[5] El rendimiento del hemocultivo en la osteomielitis primaria de esternón es del 30 %, similar al descrito en la osteomielitis aguda en general.[1,2,12]

La radiografía simple fue diagnóstica en más de la tercera parte de los casos publicados.[1] Dado que los cambios radiológicos en la osteomielitis no son evidentes hasta 10-21 días después del inicio de la infección,[2] es un dato que indica la demora en el diagnóstico. La mediana de duración de síntomas hasta el ingreso en el hospital es de 7 días y es frecuente que, como en nuestros casos, hayan solicitado atención médica con anterioridad.[1]

La RM es el estudio de imagen que más información proporciona para el diagnóstico de osteomielitis, pues es capaz de detectar anomalías precozmente[2] y tiene una elevada sensibilidad y especificidad, aunque su uso en niños pequeños está limitado por la necesidad de sedación. Algunas guías internacionales consideran que su realización podría no ser necesaria en ciertas situaciones en las que otros hallazgos son muy sugestivos del diagnóstico.[2] La ecografía, útil para descartar la presencia de abscesos o anomalías de tejidos blandos, es menos sensible para el diagnóstico de osteomielitis aguda,[2] aunque en manos expertas puede apreciarse elevación del periostio pocos días después del inicio de los síntomas.[5] En una revisión, se llegó al diagnóstico mediante ecografía, sin otros estudios de imagen, en el 22 % de los casos.[1] En nuestro primer caso, permitió apreciar el trayecto fistuloso que comunicaba el tejido inflamatorio con los cartílagos esternales; como su evolución fue rápidamente favorable y la niña hubiera precisado sedación, se optó por no realizar la RM.

La mitad de los casos publicados se resolvieron solo con tratamiento antibiótico.[1] El tratamiento empírico debe cubrir siempre *S. aureus*, el patógeno más prevalente, con

cobertura frente a las cepas resistentes a meticilina cuando su prevalencia en la comunidad es superior al 10 %. En niños menores de 3-5 años debe tenerse en cuenta la posibilidad de *K. kingae* y recordar que las penicilinas antiestafilocócicas no son la mejor opción frente a este germen.[2] En niños con drepanocitosis, debe asegurarse que el tratamiento cubra *Salmonella*. En el caso de existir un absceso, es obligado el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, a pesar de la demora en el diagnóstico en muchos casos y que en algo más de la mitad de ellos se producen abscesos, la evolución es buena en la mayoría de los pacientes, con solo 2 casos de mediastinitis o absceso mediastínico[7,13] y un único desenlace fatal en la era posantibiótica, en un niño profundamente inmunodeprimido.[1]

CONCLUSIONES

Debe considerarse la osteomielitis primaria de esternón en el diagnóstico diferencial de los niños con dolor torácico, especialmente cuando este empeora con el decúbito o existen signos de inflamación o elevación de reactantes de fase aguda. ■

REFERENCIAS

1. Schweitzer A, Della Beffa C, Akmatov MK, Narchi H, et al. Primary osteomyelitis of the sternum in the pediatric age group: report of a new case and comprehensive analysis of seventy-four cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(4):e92-101.
2. Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, Girschick H, et al. Bone and joint infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36(8):788-99.
3. Al Abdali K, McMullan B, Toofanian S, Manoharan N, Palasanthiran P. Kingella Kingae sternal osteomyelitis presenting as chest lump in a child. *J Paediatr Child Health*. 2021; 57(10):1686-8.
4. McAteer J, Wang LA, Chan A, Raabe VN, et al. Chest Wall swelling in a child with pneumonia. *Clin Pediatr (Phila)*. 2019; 58(13):1462-5.
5. Qian M, Wang J, Li J, Wang S, et al. Role of ultrasound and CT in the early diagnosis and surgical treatment of primary sternal osteomyelitis caused by *Salmonella*: case reports. *Exp Ther Med*. 2021; 21(3):189.
6. Schaffner E, Hazen B. Sternal mass in an 18-year-old boy. *Pediatr Rev*. 2017; 38(9):437.
7. Sayed S, Prabhu S, Thomas M, McBride CA, Alphonso N. Primary sternal osteomyelitis with extensive mediastinal abscess in a neonate. *Ann Thorac Surg*. 2015; 100(4):e85-7.
8. Ceroni D, DeMarco G, Coulin, Vendeuvre T, et al. Osteoarticular infections of the chest wall due to *Kingella kingae:* a serie of 8 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(5):e54-6.
9. Mboutol-Mandavo C, Monka M, Moyikoua RF, Ondima IPL, Miéret JC. Osteomyelitis of flat bones: a report of 20 cases and review of the literature. *J Clin Orthop Trauma*. 2019; 10(6):1116-20.
10. Okumura K, Sakatani S, Funakoshi H, Uda K, Hataya H. Infantile primary sternal osteomyelitis due to group B Streptococcus. *Pediatr Int*. 2022; 64(1):e15030.
11. Pérez MG, Deschutter EV, Venuta ME, Mussini S, et al. Infecciones osteo-articulares por *Kingella kingae* en niños en un hospital pediátrico de alta complejidad: epidemiología y factores asociados. *Rev Chil Infectol*. 2020; 37(2):157-62.
12. Highton E, Pérez MG, Cedillo Villamagua C, Sormani MI, et al. Infecciones osteoarticulares en un hospital pediátrico de alta complejidad: epidemiología y características clínicas asociadas con bacteriemia. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(2):e204-9.
13. Tabib W, Banallec L, Rehel P, Franco D, Cottin P. Primary acute osteomyelitis of the sternum associated with anterior mediastinitis. *J Chir (Paris)*. 1996; 133(1):20-2.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202201449

Primary sternal osteomyelitis

Patricia Rodríguez Lorenzo[a], *Begoña Fernández Martínez*[a], *Marta Pérez Alba*[a], *Clara Ramírez Jaén*[b], *Ana R. Meana Morís*[b], *Carlos Pérez Méndez*[a]

ABSTRACT

Primary sternal osteomyelitis is very rare in children, with less than 100 cases published to date. Its clinical presentation is often non-specific, which results in a diagnostic delay.

Here we describe 2 new cases of primary sternal osteomyelitis. Both referred fever, malaise, chest pain, and refusal to lie down, with pre-sternal erythema in one of the cases. The erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values were high in both cases. The diagnosis was confirmed by imaging studies; methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* was isolated in the blood culture of one of them. Both recovered without complications with antibiotic treatment.

Primary sternal osteomyelitis should be considered in the differential diagnosis of chest pain, especially if accompanied by fever, local inflammatory signs, intolerance to lying down, or increased acute phase reactants.

Keywords: *osteomyelitis; sternum;* Staphylococcus aureus*; chest pain.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-01449.eng

To cite: Rodríguez Lorenzo P, Fernández Martínez B, Pérez Alba M, Ramírez Jaén C, et al. Primary sternal osteomyelitis. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202201449.

[a] *Department of Pediatrics;* [b] *Department of Diagnosis Radiology; Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, Spain.*

Correspondence to *Patricia Rodríguez Lorenzo: patry93@gmail.com*

Funding*: None.*

Conflict of interest*: None.*

Received*: 8-31-2022*
Accepted*: 11-3-2022*

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

Primary sternal osteomyelitis is a very rare condition in pediatrics; its symptoms are usually non-specific, which results in a diagnostic delay. According to a recent review,[1] only 74 pediatric cases had been published between 1864 and 2015. Here we describe 2 new cases and review those published from 2015 to date.

CASE REPORT 1

A 23-month-old girl with Down syndrome consulted because, since 48 hours before, her parents had noticed she was fussy, had labored breathing, and did not tolerate lying down; she did not develop fever. She had been previously assessed twice and had been diagnosed with laryngitis. At the Emergency Department, her vital signs were temperature: 37.7 ºC, heart rate: 136/minute, respiratory rate: 28/minute, and oxygen saturation: 98%; she had continuous grunting with no other signs of respiratory distress. The girl refused to lie down. An erythematous, firm, non-mobile, tender mass was observed in the right parasternal region. The white blood cell count was 13 140/mm^3 (9986 neutrophils/mm^3), with high C-reactive protein levels (61.3 mg/L) and a high erythrocyte sedimentation rate (ESR) (62 mm/h). The chest X-ray showed increased soft tissue in the lower third of the anterior chest wall. The computed tomography of the chest (*Figure 1*) showed increased soft tissue density in front of and behind the xiphoid process and the body of the sternum; the ultrasound of the chest showed that the mass described before extended in a linear trajectory until coming into contact with the sternal cartilages of the xiphoid process (*Figure 2*). The echocardiogram was normal; the blood cultures were negative. She received treatment with intravenous amoxicillin/clavulanic acid and also clindamycin for the first 4 days. After 24 hours of treatment, the patient no longer had grunting and tolerated lying down; in the following days, the swelling gradually decreased, both in clinical terms and as observed in the echocardiogram, without ever observing a drainable collection. After 9 days of intravenous treatment, oral cefuroxime was started until completing a total of 25 days of antibiotic treatment. Four months later, the patient was asymptomatic, with no sequelae.

CASE REPORT 2

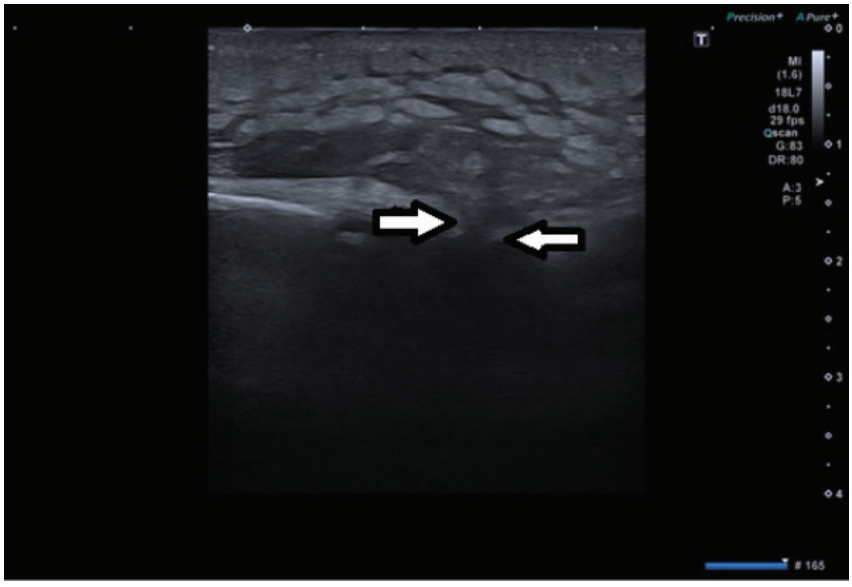
A 12-year-old girl with no history of trauma consulted due to chest pain in the middle third

Figure 1. A (left) Computed tomography. Axial section below the manubrium of sternum. B (right) Sagittal reconstruction



In the lower third of the anterior chest wall, the fat is occupied by a discretely heterogeneous soft tissue density of 5 × 3 × 5 cm (transverse, anteroposterior, and craniocaudal), which is located in front and behind the body and sternal xiphoid process towards the rib cage (arrows).

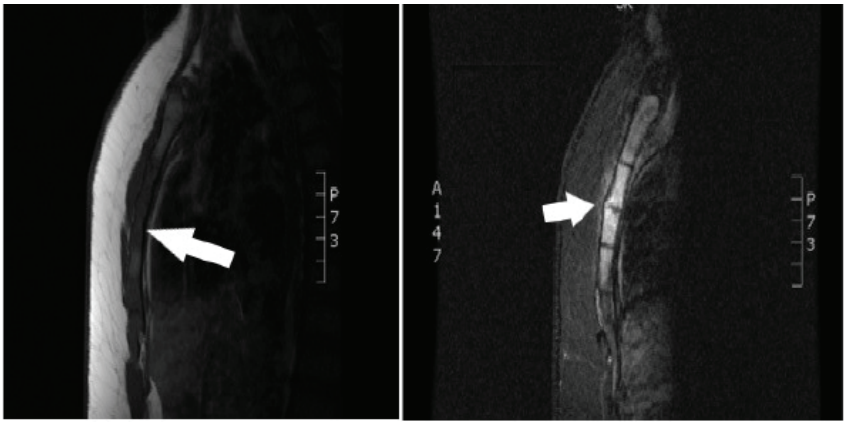
Figure 2. Ultrasound of pre-sternal region



Pre-sternal ultrasound. Image of cobblestone-like appearance in the subcutaneous cellular tissue compatible with cellulitis. Discretely heterogeneous and hypervascularized collection, predominantly hypoechoic, located in the anterior chest wall at the level of the last sternal cartilages, with an image of prolongation towards them in depth (arrows).

of the sternum that worsened with movement and when lying down. Twenty-four hours later, she developed fever (39.5 ºC) so she went to the Emergency Department, where her electrocardiogram and chest X-ray were normal. She was discharged with an oral ibuprofen prescription. She consulted again 48 hours later due to increased pain. She was in a good general condition and her vital signs were normal. The only finding on examination was point tenderness in the mid-sternum, with no erythema or swelling at that level. The white blood cell count was normal (6570/mm^3), but the C-reactive protein (98.8 mg/L) and ESR (55 mm/h) values were elevated. The magnetic resonance imaging (MRI) showed diffuse signal alteration, hypointense signal in T1 with hyperintensity in the sternal marrow in STIR, which suggested bone edema (*Figure 3*). The blood culture was positive for methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*.

Figure 3. Magnetic resonance imaging of the chest, sagittal T1 (left) and sagittal STIR (right) before treatment



Hypointense signal in the sternal body marrow in T1 with hyperintensity in STIR, suggestive of bone edema with mild anterior periostitis (arrows).

Treatment was started with intravenous cefazoline with a favorable course; after 6 days, it was replaced by oral cefadroxil for a total of 24 days. Three months later, she was asymptomatic and the control MRI was normal.

DISCUSSION

Sternal osteomyelitis accounts for less than 1% of bone infections in childhood.[2] Primary sternal osteomyelitis, resulting from hematogenous dissemination, with no relation to a penetrating trauma or local extension from an adjacent organ, is even more uncommon. A comprehensive review of the bibliography up to 2015 described 74 cases, 13 of them in the pre-antibiotic era.[1] Since then, 25 new cases have been reported, including the 2 cases described above.[3–10] Due to its low incidence, the rate of suspicion is low, which is often a reason for a delay in diagnosis and treatment.

The age of onset shows a bimodal distribution, with a peak in early childhood—the median age is 1 year—and a less marked peak around adolescence, although half of the children over 10 years of age were diagnosed in the pre-antibiotic era.[1] Eleven had sickle cell anemia as underlying disease;[1,9] the rest were previously healthy children, except for 1 case of systemic lupus erythematosus.[1]

The most frequent clinical findings include swelling, tenderness, and erythema in the pre-sternal region.[1] Chest pain, present in 1/4 children, was the initial symptom in our 2 patients, with the characteristic that it increased when lying down and improved when sitting up, a finding that had not been previously described and which raises the differential diagnosis from other conditions, such as pericarditis. Fever, present in 60% of cases, is less frequent in *Kingella kingae* infections.[1,8]

The white blood cell count is often normal, but other markers of inflammation, such as ESR and C-reactive protein, are usually elevated,[1] although they may be normal, especially in *K. kingae* infections.[8]

The most frequently isolated microorganism is *Staphylococcus aureus* (40%), followed by *K. kingae* (16%) and *Salmonella enteritidis* (8%).[1,3–9] An increase has been observed in cases caused by *K. kingae* (up to 30% in the past 5 years), especially in children under 3 years of age, probably due to the increased performance of new diagnostic techniques, such as polymerase chain reaction.[3,8,11] *S. enteritidis* causes infection primarily in children with sickle cell disease, although cases have recently been described in infants without hemoglobinopathy.[5] The performance of blood culture in primary sternal osteomyelitis is 30%, similar to that described in acute osteomyelitis in general.[1,2,12]

A plain X-ray helped to make a diagnosis in more than one-third of reported cases.[1] Given that radiologic changes in osteomyelitis are not evident until 10–21 days after the onset of infection,[2] this is indicative of a delayed diagnosis. The median duration of symptoms until hospitalization is 7 days and it is common that, as in our 2 cases, they sought medical attention before.[1]

An MRI is the imaging study that provides the most information for the diagnosis of osteomyelitis because it can detect anomalies early[2] and has a high sensitivity and specificity, although its use in young children is limited due to sedation requirements. Some international guidelines consider that it may not be necessary in certain situations in which other findings are highly suggestive of diagnosis.[2] An ultrasound, useful to rule out the presence of abscesses or soft tissue abnormalities, is less sensitive for the diagnosis of acute osteomyelitis,[2] although an experienced technician may notice periosteal elevation a few days after the onset of symptoms.[5] According to a review, the diagnosis was made by ultrasound, without other imaging studies, in 22% of the cases.[1] In our first case, the fistulous tract communicating the inflammatory tissue with the sternal cartilages was visible; as the course was rapidly favorable and the child would have required sedation, it was decided not to perform an MRI.

Half of the reported cases resolved with antibiotic treatment alone.[1] Empirical treatment should always cover *S. aureus*, the most prevalent microorganism, with coverage against methicillin-resistant strains when their prevalence in the community is higher than 10%. In children younger than 3–5 years, the potential presence of *K. kingae* should be taken into account and it should be remembered that antistaphylococcal penicillins are not the best option against this microorganism.[2] In children with sickle cell disease, the treatment must cover *Salmonella*. If an abscess is present, surgical treatment is mandatory. However, despite the delay in diagnosis in many cases and the fact that abscesses occur in slightly more than half of them, the course is good in most patients, with only 2 cases of mediastinitis or mediastinal abscess[7,13] and only 1 fatal outcome in the post-

antibiotic era, in a severely immunocompromised child.[1]

CONCLUSIONS

Primary sternal osteomyelitis should be taken into consideration in the differential diagnosis of children with chest pain, especially when it worsens when lying down or when there are signs of inflammation or increased acute phase reactants. ■

REFERENCES

1. Schweitzer A, Della Beffa C, Akmatov MK, Narchi H, et al. Primary osteomyelitis of the sternum in the pediatric age group: report of a new case and comprehensive analysis of seventy-four cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(4):e92-101.
2. Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, Girschick H, et al. Bone and joint infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36(8):788-99.
3. Al Abdali K, McMullan B, Toofanian S, Manoharan N, Palasanthiran P. Kingella Kingae sternal osteomyelitis presenting as chest lump in a child. *J Paediatr Child Health*. 2021; 57(10):1686-8.
4. McAteer J, Wang LA, Chan A, Raabe VN, et al. Chest wall swelling in a child with pneumonia. *Clin Pediatr (Phila).* 2019; 58(13):1462-5.
5. Qian M, Wang J, Li J, Wang S, et al. Role of ultrasound and CT in the early diagnosis and surgical treatment of primary sternal osteomyelitis caused by *Salmonella*: case reports. *Exp Ther Med.* 2021; 21(3):189.
6. Schaffner E, Hazen B. Sternal mass in an 18-year-old boy. *Pediatr Rev*. 2017; 38(9):437.
7. Sayed S, Prabhu S, Thomas M, McBride CA, Alphonso N. Primary sternal osteomyelitis with extensive mediastinal abscess in a neonate. *Ann Thorac Surg*. 2015; 100(4):e85-7.
8. Ceroni D, DeMarco G, Coulin, Vendeuvre T, et al. Osteoarticular infections of the chest wall due to *Kingella kingae:* a series of 8 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(5):e54-6.
9. Mboutol-Mandavo C, Monka M, Moyikoua RF, Ondima IPL, Miéret JC. Osteomyelitis of flat bones: a report of 20 cases and review of the literature. *J Clin Orthop Trauma*. 2019; 10(6):1116-20.
10. Okumura K, Sakatani S, Funakoshi H, Uda K, Hataya H. Infantile primary sternal osteomyelitis due to group B *Streptococcus*. *Pediatr Int*. 2022; 64(1):e15030.
11. Pérez MG, Deschutter EV, Venuta ME, Mussini S, et al. Infecciones osteo-articulares por *Kingella kingae* en niños en un hospital pediátrico de alta complejidad: epidemiología y factores asociados. *Rev Chil Infectol*. 2020; 37(2):157-62.
12. Highton E, Pérez MG, Cedillo Villamagua C, Sormani MI, et al. Infecciones osteoarticulares en un hospital pediátrico de alta complejidad: epidemiología y características clínicas asociadas con bacteriemia. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(2):e204-9.
13. Tabib W, Banallec L, Rehel P, Franco D, Cottin P. Primary acute osteomyelitis of the sternum associated with anterior mediastinitis. *J Chir (Paris).* 1996; 133(1):20-2.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202758

Púrpura trombótica trombocitopénica en pediatría. Reporte de un caso

María A. Rodas[a], Lucía Astorquizaga[a], Camila Lisanti[a], Sonia Rojas[a], Arturo de Mena[a]

RESUMEN

La púrpura trombótica trombocitopénica es una entidad poco frecuente en pediatría, pero de alta mortalidad sin tratamiento adecuado y oportuno. Se caracteriza por presentar anemia hemolítica microangiopática asociada a signos y síntomas neurológicos, cardíacos, abdominales y menos frecuentemente renales; puede estar acompañada de fiebre.

En niños, el diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y de laboratorio. La actividad de ADAMTS13 <10 % apoya, pero no confirma el diagnóstico y, dada la gravedad de la patología, el resultado no debe retrasar el inicio del tratamiento.

Se presenta una paciente de 15 años, previamente sana, con signos neurológicos asociados a anemia hemolítica y trombocitopenia. Durante su internación, se arribó al diagnóstico de púrpura trombótica trombocitopénica adquirida.

Palabras clave: *anemia hemolítica; microangiopatías trombóticas; proteína ADAMTS13.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02758
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02758.eng

Cómo citar: Rodas MA, Astorquizaga L, Lisanti C, Rojas S, de Mena A. Púrpura trombótica trombocitopénica en pediatría. Reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202758.

[a] Clínica Pediátrica, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para *Agostina Rodas: agoostinarodas@gmail.com*

Financiamiento*: ninguno.*

Conflicto de intereses: *ninguno que declarar.*

Recibido*: 29-6-2022*
Aceptado*: 3-11-2022*

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 microangiopatías trombóticas (MAT) se caracterizan por la presencia de anemia hemolítica microangiopática no inmune y trombocitopenia.[1] Dentro de este grupo, se encuentra la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), una entidad rara en la edad pediátrica, potencialmente mortal y con una incidencia baja.[2] Es causada por una grave deficiencia en la actividad de la proteasa ADAMTS13, definida por un nivel menor al 10 %; sin embargo, la deficiencia por sí sola no es suficiente para desencadenarla. En niños se presenta clínicamente con compromiso multiorgánico, alteraciones neurológicas, cardíacas, isquemia intestinal y, a veces, deterioro de la función renal y fiebre.[1]

Es importante tenerla en cuenta como diagnóstico diferencial de un cuadro de MAT por ser una patología con mortalidad alta sin tratamiento adecuado.[1]

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 15 años, previamente sana, que presentó cuadro de hemiparesia y parestesia braquiocrural derecha transitoria. Agregó posteriormente vómitos, dolor abdominal y astenia de 5 días de evolución. Al ingreso, se encontraba en buen estado general, eutrófica, ictérica, afebril, eucárdica, eupneica, con petequias generalizadas y hematoma en tobillo derecho. Presentaba abdomen blando, depresible e indoloro con el polo de bazo palpable, con examen neurológico sin datos positivos.

Al ingreso, se realizó un laboratorio que informó anemia normocítica normocrómica regenerativa con requerimiento transfusional (hemoglobina 5,4 mg/dl, volumen corpuscular medio 88, hemoglobina corpuscular media 29 y reticulocitos 28 %) y plaquetopenia grave (12 800/µL), con recuento y fórmula leucocitaria normales, asociado a alteración del hepatograma con hiperbilirrubinemia a predominio indirecto, elevación de aspartato-aminotransferasa (GOT) y lactato-deshidrogenasa (LDH), función renal normal. Se solicitó ecografía abdominal, tomografía computada, resonancia magnética nuclear y angiorresonancia de sistema nervioso central, que resultaron dentro de límites normales. Además, por un lado, se descartó patología autoinmune con laboratorio inmunológico normal y, por otro, infecciones agudas asociadas (HIV no reactivo, IgG citomegalovirus positivo, IgG virus de la hepatitis C, IgM/IgG anti-core virus de la hepatitis B negativo, IgG herpes simple 1 y 2 positivo, VDRL y Chagas negativo). Comenzó seguimiento por hematología por sospecha de anemia hemolítica. Se ampliaron exámenes complementarios con prueba de Coombs, que resultó negativa, y frotis de sangre periférica que evidenció esquistocitos y signos de microangiopatía. Con estos criterios se diagnosticó MAT y, por alta sospecha de PTT, inició tratamiento inmediato con plasmaféresis y pulsos de metilprednisolona. Previamente, se solicitó determinación de ADAMTS13 que presentó actividad menor al 10 % con inhibidor positivo. Se diagnosticó púrpura trombótica trombocitopénica adquirida de causa autoinmune.

La paciente recibió 3 pulsos de metilprednisolona y ciclos de plasmaféresis, y normalizó valores de laboratorio. Por recaída de la enfermedad con plaquetopenia y aumento de parámetros de hemólisis a pesar del tratamiento instaurado en primera instancia, se decidió continuar con esquema de segunda línea con rituximab, del cual recibió 4 dosis.

Por mejoría clínica y hematológica, comenzó descenso de corticoides y continúa con controles ambulatorios de actividad de ADAMTS13.

DISCUSIÓN

La PTT es una enfermedad rara, con alta mortalidad en ausencia de tratamiento oportuno. En niños presenta una incidencia de 0,1 casos por millón por año y fue descrita por primera vez en 1924.[1,2] Predomina en el sexo femenino.

Se caracteriza por presentar anemia hemolítica no inmune, microangiopática y trombocitopenia por consumo. La fisiopatología está basada en el déficit grave de la actividad de la proteasa ADAMTS13. Este compromiso puede ser hereditario o adquirido por la formación de autoanticuerpos (el 10 % vs. el 90 % de los casos respectivamente).[3] ADAMTS13 es una enzima necesaria para la proteólisis del factor de Von Willebrand (VWF) luego de su secreción por las células endoteliales; en ausencia del mecanismo regulatorio del tamaño multimérico del VWF, se genera trombosis plaquetaria microvascular, produciendo fragmentación de glóbulos rojos y consumo de plaquetas por la formación de trombos.[1]

El déficit de ADAMTS13 asociado a la ausencia de anticuerpos anti-ADAMTS13 sugiere PTT congénita, especialmente cuando se presenta en el período neonatal, en mujeres

adultas durante el embarazo o en niños o en adultos con presentaciones típicas asociada a eventos gatillos y antecedentes familiares.[4] El diagnóstico se confirma con la identificación de la mutación mediante el estudio genético molecular. La evolución clínica es heterogénea; puede cursar como forma crónica grave con requerimiento de tratamiento profiláctico mensual, o bien como forma leve a moderada con períodos de recaída y remisión.[2]

En la paciente presentada, observamos el laboratorio característico de anemia hemolítica, con signos de microangiopatía en el frotis y una actividad de ADAMTS13 menor al 10 % con anticuerpos IgG que neutralizan la actividad de proteólisis de ADAMTS13, por lo que fue categorizada como PTT adquirida. Esta variante, la más frecuente, se presenta clínicamente de manera aguda con tendencia a la recaída.[1] Las alteraciones hematológicas asociadas a compromiso sistémico son la primera clave para establecer la sospecha, aunque no son específicas. Los principales órganos afectados suelen ser el sistema nervioso central, corazón y riñones.

El 60 % de los casos, como nuestra paciente, tiene manifestaciones neurológicas de gravedad variable, como parestesias, cefalea, alteraciones visuales, convulsiones, deterioro del sensorio e incluso coma. Puede haber compromiso cardíaco, como alteraciones electrocardiográficas inespecíficas, taquiarritmias, miocardiopatías y síndromes isquémicos; en este caso, la paciente presentaba trastornos inespecíficos de la repolarización en el electrocardiograma. El daño renal no es grave, debido a un probable efecto protector del ADAMTS13 local, por lo que, si existe disminución importante de la función renal, hay que descartar otras patologías. A nivel gastrointestinal, la isquemia intestinal puede manifestarse con dolor abdominal, vómitos y diarrea con sangre, y confundirse con un síndrome urémico hemolítico.

Los criterios diagnósticos de la PTT incluyen anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia sin otra causa que lo explique. Ante un cuadro clínico compatible, se deben solicitar hemograma con frotis de sangre periférica y prueba de Coombs, coagulograma, función renal y hepática, parámetros bioquímicos de hemólisis, enzimas cardíacas y beta-gonadotrofina coriónica humana (b-hCG) (si correspondiera según sexo y edad). Por otro lado, se deben estudiar serologías virales y realizar un perfil inmunológico, dada la prevalencia de enfermedades autoinmunes asociadas.

Una determinación de la actividad de ADAMTS13 menor al 10 % apoya el diagnóstico de PTT adquirida y el valor crítico de ADAMTS13 se asocia a mayor riesgo de recaída durante la evolución de la enfermedad, pero no es lo suficientemente sensible para confirmar el diagnóstico y tampoco específico para excluir pacientes con enfermedades subyacentes.[3,5] La recuperación de la actividad de ADAMTS13 confirma el diagnóstico de PTT adquirida. Por otra parte, la presencia de un inhibidor funcional ADAMTS13 apoya, pero no confirma, el diagnóstico de PTT adquirida.[5]

La paciente del caso clínico cumplió con los criterios clínicos característicos, el laboratorio, el frotis de sangre periférica, la actividad de ADAMTS13 <10 % y la presencia de anticuerpos inhibidores de esta.

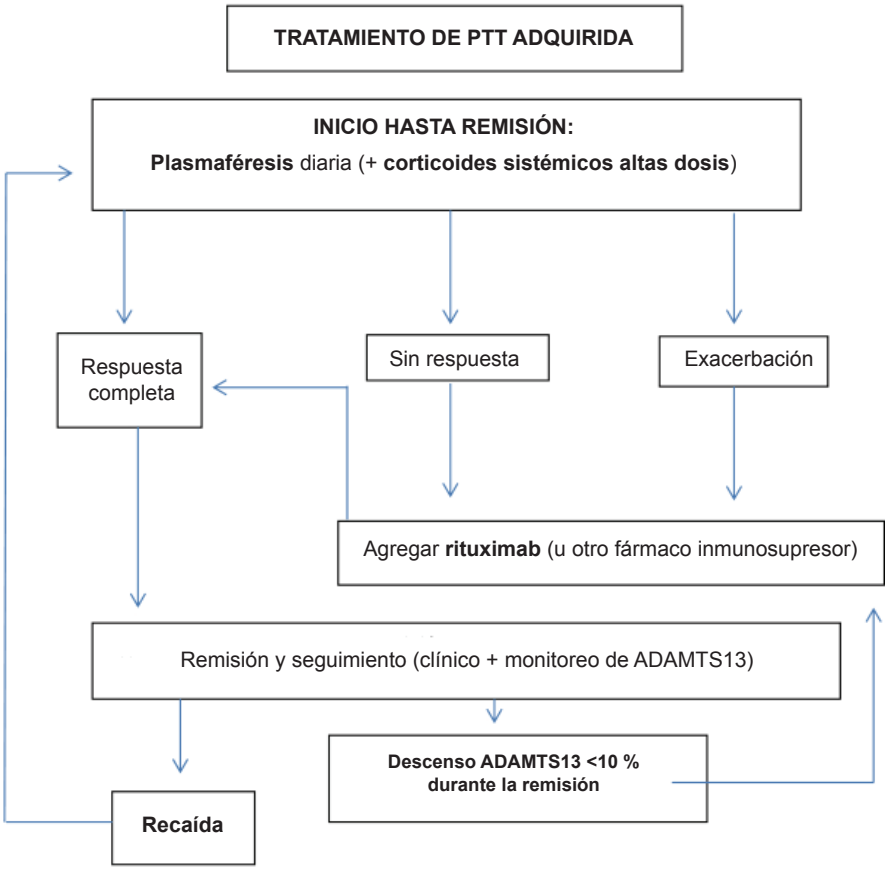
Como diagnósticos diferenciales de la PTT, se deben excluir otras microangiopatías trombóticas, como síndrome urémico hemolítico, anemia hemolítica inducida por drogas o infecciones, mediadas por complemento, desórdenes hereditarios del metabolismo de la vitamina B_{12}, y otras enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico.

El tratamiento es una emergencia y el inicio temprano modifica el pronóstico y la evolución a largo plazo. La plasmaféresis y corticoides a altas dosis (prednisona 1 mg/kg/día o pulsos de metilprednisolona 30 mg/kg) se utilizan como primera línea.[1] Antes del uso de la plasmaféresis, la mortalidad en pacientes con PTT adquirida era del 90 %,[5] lo que obliga a iniciar tratamiento a todo paciente con anemia hemolítica microangiopática sin otra causa que lo justifique. Si no es posible realizar plasmaféresis, se debe comenzar con la infusión de 25-30 ml/kg de plasma fresco congelado hasta la derivación a institución donde se garantice el tratamiento adecuado.[1]

Se debe evaluar periódicamente la evolución una vez iniciado el tratamiento, considerando buena respuesta cuando aumenta el recuento plaquetario a 150 000/µL y permanece estable dos días consecutivos, normaliza el valor de LDH y hay mejoría o estabilidad de los síntomas neurológicos.[1]

Ante la falta de respuesta a medidas de primera línea, se debe continuar con terapias alternativas. El anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab, se ha empleado con éxito en PTT refractaria y en recaída, con una tasa de

Figura 1. Tratamiento de púrpura trombótica trombocitopénica adquirida



Fuente: Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2018;101(4):425-34.

respuesta del 87 % y del 100 % respectivamente.[1] En el caso de nuestra paciente, por falta de respuesta favorable sostenida en el tiempo, luego del tratamiento inicial requirió el pasaje de rituximab semanal, con buena respuesta analítica (*Figura 1*).

En conclusión, la PTT adquirida es una enfermedad rara, pero con alta mortalidad y riesgo de secuelas sin tratamiento oportuno. En presencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia sin otra causa que la justifique, debemos iniciar el tratamiento de forma inmediata. ■

REFERENCIAS

1. Sánchez Lucero A. Actualización en Microangiopatías Trombóticas. *Hematología*. 2015; 19 (Suppl):51-8.
2. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2018; 101(4):425-34.
3. Siddiqui A, Journeycake JM, Borogovac A, George JN. Recognizing and managing hereditary and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in infants and children. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(5):e28949.
4. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017; 15(2):312-22.
5. George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014; 371(7):654-66.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202758

Thrombotic thrombocytopenic purpura in pediatrics. A case report

María A. Rodas[a], Lucía Astorquizaga[a], Camila Lisanti[a], Sonia Rojas[a], Arturo de Mena[a]

ABSTRACT

Thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare disease in pediatrics, but it has a high mortality if not managed in an adequate and timely manner. It is characterized by microangiopathic hemolytic anemia associated with neurological, cardiac, abdominal, and less frequently, renal signs and symptoms; it may be accompanied by fever.

In children, diagnosis is based on clinical and laboratory findings. ADAMTS13 activity < 10% supports the diagnosis but does not confirm it and, given its severity, the result should not delay treatment initiation.

Here we describe the case of a previously healthy 15-year-old female patient with neurological signs associated with hemolytic anemia and thrombocytopenia. During hospitalization, she was diagnosed with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.

Keywords: *hemolytic anemia; thrombotic microangiopathies; ADAMTS13 protein.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02758.eng

To cite: Rodas MA, Astorquizaga L, Lisanti C, Rojas S, de Mena A. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pediatrics. A case report. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202758.

[a] *Clinical Pediatrics, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina.*

Correspondence to *Agostina Rodas: agoostinarodas@gmail.com*

Funding: *None.*

Conflict of interest: *None.*

Received: *6-29-2022*
Accepted: *11-3-2022*

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

Thrombotic microangiopathies (TMAs) are characterized by the presence of non-immune microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia.[1] TMAs include thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), a rare entity in the pediatric age group, potentially fatal and with a low incidence.[2] TTP is caused by a severe deficiency in ADAMTS13 protease activity, defined by a level of less than 10%; however, deficiency alone is not sufficient to trigger it. In children, the clinical presentation of TTP includes multiorgan involvement, neurological and cardiac alterations, intestinal ischemia and, sometimes, renal impairment and fever.[1]

The differential diagnosis of TMAs should include TTP due to its high mortality if not managed adequately.[1]

CASE REPORT

A previously healthy 15-year-old female patient presented with hemiparesis and transient right brachiocrural paresthesia. She later developed vomiting, abdominal pain, and asthenia for 5 days. On admission, she was in good general condition, had a normal weight and height, normal cardiac function, normal respiratory rate, no fever, but had jaundice, generalized petechiae, and a hematoma on the right ankle. Her abdomen was soft, depressible, and non-tender, her splenic pole was palpable, and her neurological examination did not show positive findings.

Her lab tests on admission showed normocytic normochromic regenerative anemia with transfusion requirement (hemoglobin: 5.4 mg/dL, mean corpuscular volume: 88, mean corpuscular hemoglobin: 29, and reticulocytes: 28%) and severe thrombocytopenia (12 800/µL), with normal blood count and differential leukocyte count, associated with an alteration in the liver function test and predominantly unconjugated hyperbilirubinemia, high aspartate aminotransferase (AST) and lactate dehydrogenase (LDH) levels; kidney function test were normal. An abdominal ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging, and an angio-MRI of the central nervous system were performed, and results were within normal values. In addition, on the one hand, an autoimmune condition was ruled out based on normal immunological lab tests and, on the other hand, associated acute infections were also tested (non-reactive HIV, positive cytomegalovirus IgG, negative hepatitis C virus IgG, negative anti-core hepatitis B virus IgM/IgG, positive herpes simplex 1 and 2 IgG, negative VDRL and Chagas disease). Follow-up by the Department of Hematology for suspected hemolytic anemia started. Ancillary tests also included the Coombs test, which was negative, and peripheral blood smear, which showed schistocytes and signs of microangiopathy. Based on these criteria, TMA was diagnosed and, due to high suspicion of TTP, plasmatherapy and methylprednisolone pulses were started immediately. Previously, ADAMTS13 test was requested, which showed an activity level below 10%; the inhibitor was positive. Autoimmune acquired thrombotic thrombocytopenic purpura was diagnosed.

After receiving 3 pulses of methylprednisolone and plasmatherapy, the patient´s lab values returned to normal. Due to a disease relapse with thrombocytopenia and increased hemolysis parameters despite the first-line treatment, it was decided to continue with a second-line regimen which contained rituximab (4 doses).

Her clinical and blood values improved, so corticosteroid tapering was started. She continues being treated on an outpatient basis to monitor her ADAMTS13 activity.

DISCUSSION

TTP is a rare disease, with a high mortality in the absence of a timely treatment. It has an annual incidence of 0.1 cases per million in children and was first described in 1924.[1,2] It predominates in the female sex.

It is characterized by non-immune microangiopathic hemolytic anemia and consumption thrombocytopenia. The pathophysiology of TTP is based on severe deficiency of ADAMTS13 protease activity. Such involvement may be hereditary or acquired due to the formation of autoantibodies (10% versus 90% of cases, respectively).[3] ADAMTS13 is an enzyme necessary for the proteolysis of von Willebrand factor (VWF) after its secretion by endothelial cells; in the absence of the VWF multimer size regulatory mechanism, microvascular platelet thrombosis occurs, resulting in red blood cell fragmentation and platelet consumption by thrombus formation.[1]

ADAMTS13 deficiency associated with the absence of anti-ADAMTS13 antibodies suggests congenital TTP, especially when it occurs in the neonatal period, in adult women during

pregnancy, or in children or adults with typical presentations associated with triggering events and family history.[4] Diagnosis is confirmed by the identification of the mutation by means of a molecular genetic study. The clinical course of TTP is heterogeneous; it may be severe and chronic requiring monthly prophylactic treatment or mild to moderate with periods of recurrence and remission.[2]

In the case of our patient, we observed the characteristic laboratory findings of hemolytic anemia, with signs of microangiopathy in the smear and an ADAMTS13 activity of less than 10% with IgG antibodies that neutralize the proteolysis activity of ADAMTS13, which is why she was considered to have acquired TTP. The clinical presentation of this variant, which is the commonest one, is acute with a tendency to relapse.[1]

Hematologic alterations associated with systemic involvement are the first key to raise suspicion, although they are not specific. The main organs involved are usually the central nervous system, heart, and kidneys.

In 60% of cases, as in our patient, there are neurological manifestations of variable severity, such as paresthesias, headache, visual disturbances, seizures, sensory impairment, and even coma. There may be cardiac involvement, such as non-specific ECG alterations, tachyarrhythmia, cardiomyopathy, and ischemic syndromes; in this case, our patient had non-specific repolarization disorders in the ECG. Kidney damage is not severe due to a likely protective effect of local ADAMTS13; therefore, if there is a significant decrease in kidney function, other conditions should be ruled out. At a gastrointestinal level, intestinal ischemia may manifest with abdominal pain, vomiting, and bloody diarrhea, and may be confused with hemolytic uremic syndrome.

The diagnostic criteria for TTP include microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia without other cause to account for it. In the presence of a compatible clinical condition, a complete blood count with peripheral blood smear and the Coombs test, coagulation profile, liver and kidney function tests, biochemical parameters of hemolysis, cardiac enzymes, and beta-human chorionic gonadotropin (beta-hCG) (if applicable depending on sex and age) should be requested. In addition, viral serologies should be tested and an immunological profile should be performed due to the prevalence of associated autoimmune diseases.

An ADAMTS13 activity of less than 10% supports the diagnosis of acquired TTP, and a critical value of ADAMTS13 is associated with a higher risk of relapse during the course of the disease, but such measurement is not sensitive enough to confirm diagnosis and is not specific enough to exclude patients with underlying diseases.[3,5] The recovery of ADAMTS13 activity confirms the diagnosis of acquired TTP. Also, the presence of a functional ADAMTS13 inhibitor supports, but does not confirm, the diagnosis of acquired TTP.[5]

The patient of our case report met the characteristic criteria related to clinical and laboratory values, peripheral blood smear, ADAMTS13 activity <10%, and presence of ADAMTS13 inhibitory antibodies.

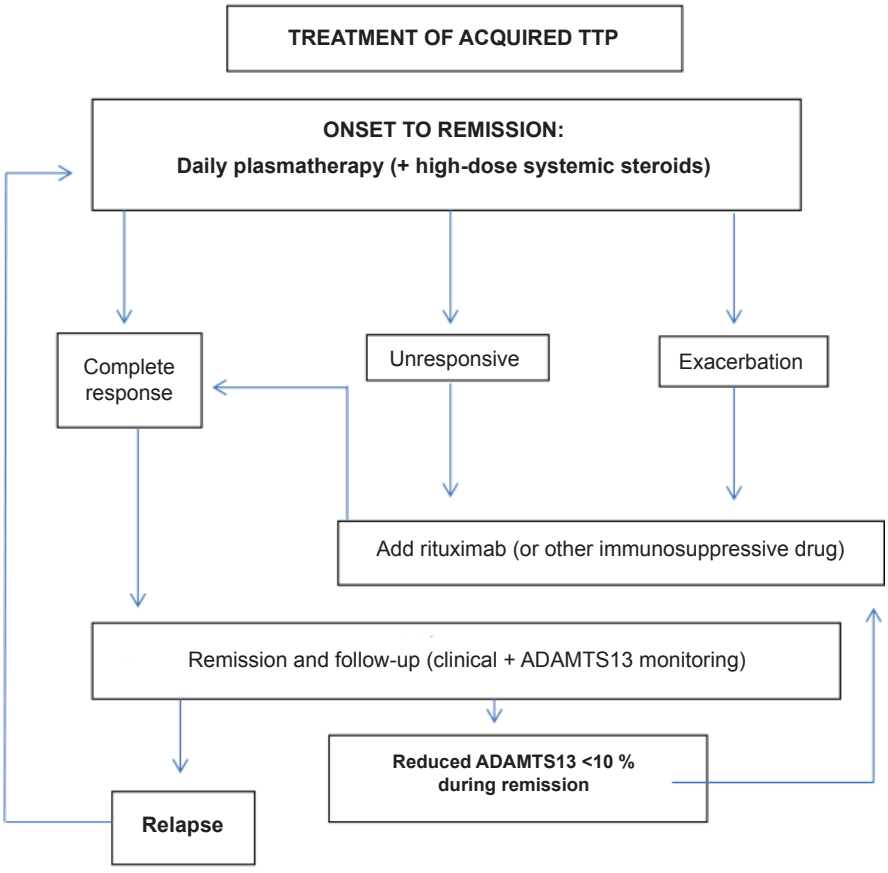
The differential diagnosis of TTP should rule out other thrombotic microangiopathies, such as hemolytic uremic syndrome, hemolytic anemia induced by drugs or infections, complement-mediated thrombotic microangiopathy, hereditary disorders of vitamin B metabolism, and other autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus.

Treatment is an emergency, and early treatment initiation modifies the prognosis and long-term course. The first-line treatment is plasmatherapy and high-dose corticosteroids (prednisone 1 mg/kg/day or methylprednisolone pulses 30 mg/kg).[1] Before the use of plasmatherapy, mortality in patients with acquired TTP was 90%,[5] so it is necessary to start treatment in any patient with microangiopathic hemolytic anemia without another cause that justifies it. If it is not possible to administer plasmatherapy, infusion of 25–30 mL/kg of fresh frozen plasma should be started until referring the patient to an institution where adequate treatment can be guaranteed.[1]

Once treatment has been started, the course of TTP should be assessed periodically, considering a good response when platelet count increases to 150 000/µL and remains stable for 2 consecutive days, LDH value returns to normal, and neurological symptoms improve or remain stable.[1]

In the absence of a response to first-line measures, alternative therapies should be considered. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, has been successfully used in refractory

Figure 1. Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic



Source: Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2018;101(4):425-34.

and relapsed TTP, with a response rate of 87% and 100%, respectively.[1] Our patient did not show a sustained favorable response over time; therefore, after the initial treatment, she required weekly rituximab, with a good lab test response (*Figure 1*).

To conclude, acquired TTP is a rare disease, with a high mortality and a high risk of sequelae if treatment is not initiated in a timely manner. In the presence of microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia with no other cause, treatment should be initiated immediately. ■

REFERENCES

1. Sánchez Lucero A. Actualización en Microangiopatías Trombóticas. *Hematología*. 2015; 19 (Suppl):51-8.
2. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2018; 101(4):425-34.
3. Siddiqui A, Journeycake JM, Borogovac A, George JN. Recognizing and managing hereditary and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in infants and children. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(5):e28949.
4. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017; 15(2):312-22.
5. George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014; 371(7):654-66.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202801

Hemoglobina Denver, una causa de desaturación en oximetría de pulso. Reporte de caso en un paciente pediátrico

Estefanía Rossetti[a], Silvia Eandi Eberle[b], Fernando Aguirre[b], Carolina Pepe[c], Lilian Díaz[a], Verónica Harris[d], Vanesa Ávalos[a]

RESUMEN

Las hemoglobinopatías son trastornos genéticos que afectan a la molécula de hemoglobina (Hb). Las mutaciones en las cadenas α o β que alteran el tetrámero de Hb pueden modificar la capacidad de la molécula para unirse al oxígeno. Las hemoglobinopatías con baja afinidad al oxígeno pueden presentarse con cianosis y una lectura alterada de la oximetría de pulso, lo que lleva a pruebas innecesarias y, a veces, invasivas para descartar afecciones cardiovasculares y respiratorias.

En el siguiente reporte de caso, presentamos a una paciente pediátrica, asintomática, que se presentó a la consulta por detección de desaturación en oximetría de pulso. Las pruebas de laboratorio iniciales mostraron una anemia normocítica, normocrómica. Las muestras de gas venoso demostraron una p50 elevada. Después de extensas herramientas de diagnóstico, se diagnosticó una variante de Hb con baja afinidad al oxígeno, Hb Denver.

Palabras clave: *hemoglobinas anormales; hemoglobina Denver; monitoreo de gas sanguíneo transcutáneo.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02801

doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02801.eng

Cómo citar: Rossetti E, Eandi Eberle S, Aguirre F, Pepe C, et al. Hemoglobina Denver, una causa de desaturación en oximetría de pulso. Reporte de caso en un paciente pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202801.

[a] Departamento de Hematología y Oncología; [b] Laboratorio de Hematología; [c] Laboratorio de Biología Molecular; [d] Clínica de Cuidados Intermedios y Moderados; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para *Estefanía Rossetti: estefania.rossetti86@gmail.com*

Financiamiento*: ninguno.*

Conflicto de intereses*: ninguno que declarar.*

Recibido*: 30-7-2022*
Aceptado*: 23-11-2022*

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 hemoglobina A (HbA) consta de un tetrámero de dos cadenas polipeptídicas alfa (α) y dos cadenas polipeptídicas beta (β), cada una unida a un grupo prostético hemo. La función principal es la regulación del transporte de oxígeno (O_2), dióxido de carbono y óxido nítrico. Una característica fascinante de la Hb, esencial para su funcionamiento, es su capacidad para unirse al oxígeno de manera cooperativa, lo que hace que la curva de equilibrio del O_2 sea sigmoidea. A medida que el O_2 se une a la Hb, aumenta la afinidad por la unión del O_2 en otros sitios. Lo opuesto ocurre cuando tiene lugar la desoxigenación. En la sangre arterial, la saturación de O_2 es aproximadamente del 98 %, mientras que en sangre venosa es del 75 %. El valor de la presión parcial de O_2 (PO_2) en el que el 50 % de los sitios de unión de O_2 en Hb están ocupados se denomina p50.[1,2]

Hay dos estados estables de la estructura cuaternaria de la Hb, con una diferencia en la orientación de los dímeros α1β1 y α2β2 dentro del tetrámero, definidos como el estado tenso (T) y el estado relajado (R). La transición entre el estado T (estado de baja afinidad) y el estado R (estado de alta afinidad) implica la unión cooperativa del oxígeno a la Hb.

Las hemoglobinopatías son los trastornos monogénicos más comunes, resultantes de variantes genéticas patogénicas de los grupos de genes α o β, o ambos. Las deleciones o mutaciones puntuales en estos genes provocan anomalías en la síntesis o en la estructura de la Hb, dando lugar a síndromes de talasemia α o β, o variantes estructurales de la hemoglobina, respectivamente.[3] Las variantes de la Hb se clasifican según sus efectos sobre la molécula. Esta clasificación incluye las Hb inestables y las Hb de afinidad alterada.

Hay 151 hemoglobinopatías descritas con afinidad alterada. Aunque algunas variantes afectan a los genes *HBA2* y *HBA1*, la mayoría afectan principalmente al gen *HBB*. De estas variantes, 48 tienen baja afinidad por el oxígeno.[3] Si la reducción de la afinidad por el O_2 es menor, estas variantes pueden ser relativamente asintomáticas, sin embargo, en ocasiones pueden cursar con cianosis o hemólisis por inestabilidad de la molécula de Hb.

Las hemoglobinopatías con baja afinidad por el O_2 pueden presentarse con niveles bajos de saturación en la oximetría de pulso, sin embargo, esto no tiene significado patológico, dado que existe una mayor entrega de O_2 a los tejidos periféricos. Suelen presentarse con presión parcial de O_2 en sangre arterial (PaO_2) normal, lo que revela ausencia de hipoxemia e hipoxia tisular. Siempre se debe considerar una posible variante Hb en pacientes asintomáticos con desaturación en oximetría de pulso.[4]

Presentamos un caso de una hemoglobinopatía infrecuente como diagnóstico diferencial de desaturación.

REPORTE DE CASO

Una niña de 9 años, previamente sana, consultó a nuestra institución por bajos niveles de saturación en la oximetría de pulso, medidos por su madre, enfermera, mientras la niña jugaba en su casa. Ella estaba completamente asintomática. El examen físico fue normal, no mostró ningún síntoma de hipoxemia crónica. Tenía una curva de crecimiento normal. No había antecedentes familiares de hipoxemia ni niveles bajos de saturación en la oximetría de pulso.

Al ingreso a nuestra institución, se detectó un nivel de saturación del 77 % con oximetría de pulso, con niveles que ascendieron al 97 % con administración de oxígeno exógeno con cánula nasal, por lo que la paciente quedó con aporte de oxígeno exógeno. Las pruebas de laboratorio mostraron una anemia normocítica normocrómica, no regenerativa (Hb: 9,1 g/dl, volumen corpuscular medio 82,2 fl hemoglobina corpuscular media 27,4 pg, reticulocitos 1,3 %). No hubo alteraciones morfológicas características en el frotis de sangre. Una muestra de gases en sangre venosa mostró una p50 de 40,92 mmHg (valor normal: 27 mmHg ± 2 mmHg). Los niveles de carboxihemoglobina y metahemoglobina eran normales. Se tomó una muestra de sangre arterial, con un nivel de saturación de oxígeno del 90 %. Por razones que no comprendemos hasta ahora, no pudimos lograr una medición de los niveles de oxígeno arterial, debido a un mensaje de falla constante en nuestra maquinaria de muestreo de gases en sangre (con múltiples muestras tomadas con y sin administración de oxígeno exógeno).

La paciente fue evaluada tanto por Cardiología pediátrica como por Neumología. Se descartaron *shunts* arteriovenosos mediante angiotomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, y ecocardiograma Doppler color. Este último descartó, a su vez, cardiomiopatías congénitas.

Se realizó electroforesis capilar (Capillarys 2; Sebia, Lisses, Francia), la electroforesis en agar

a ph 6.0, las pruebas de isopropanol y de calor, y la tinción supravital para visualizar cuerpos de Heinz mediante métodos estándares;[5] no se evidenciaron alteraciones.

Se realizaron exámenes de laboratorio y oximetría de pulso a ambos padres, sin alteraciones, como se muestra en la *Tabla 1*.

Se aisló ADN de leucocitos de sangre periférica mediante el método *salting-out*,[6] y se amplificó el gen *HBB* utilizando cebadores previamente descritos por Roldán *et al.*[7] Las regiones flanqueantes exónicas e intrónicas se secuenciaron directamente con el método de Sanger y un secuenciador capilar ABI PRISM 3500 (*AppliedBiosystems*, Buenos Aires, Argentina). NG_000007.3 (http://www.ncbi.nlh.nih.gov/RefSeq/) fue la secuencia de referencia utilizada para el análisis, utilizando SeqScapev2.6 (*AppliedBiosystems*, Buenos Aires, Argentina).

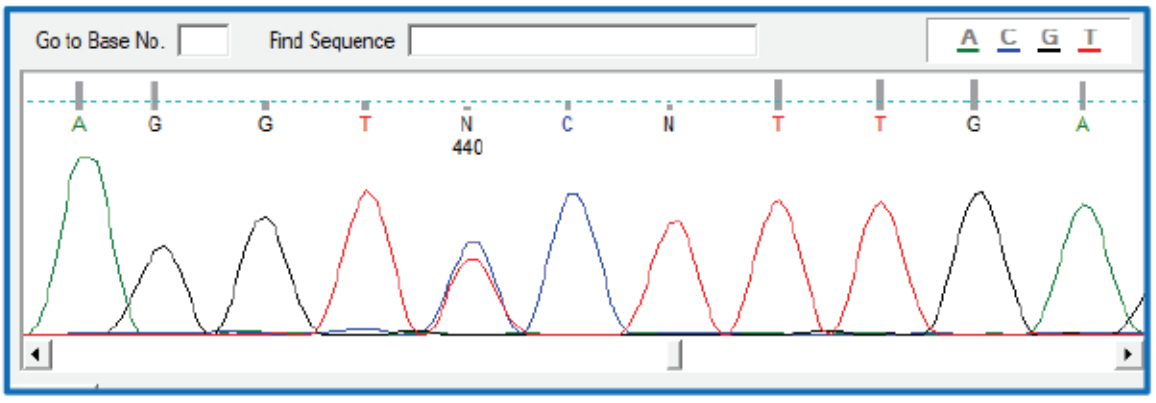
La variante NM_000518.5: c.125T>C (p.Phe42Ser) se encontró en estado heterocigoto, como se muestra en la *Figura 1*, lo cual confirmó

Tabla 1. Parámetros de laboratorio del propósito y sus progenitores

Parámetros	Propósito (edad: 9 años) (Valores de referencia)	Padre (edad: 39 años) (Valores de referencia)	Madre (edad: 37 años) (Valores de referencia)
GR (10^6/mm^3)	3,6 (4,05-5,3)	5,15 (4,50-5,90)	3,82 (4,00-5,20)
Hb (g/dl)	9,7 (12,0-15,0)	15,6 (13,5-17,5)	12 (12,0-16,0)
VCM (fl)	80,6 (78,0-90,5)	87,8 (80-100)	91,6 (80-100)
ADE (%)	13,9 (11,4-13,4)	12,2 (11,4-13,6)	11,8 (11,4-14,4)
CHCM (g/dl)	33,4 (32,6-35,7)	34,5 (31,0-37,0)	34,3 (31,0-37,0)
HCM (pg)	26,9 (26,3-31,2)	30,3 (26,0-34,0)	31,4 (26,0-34,0)
Hematocrito (%)	29 (35,0-45,0)	45,2 (41,0-53,0)	35,0 (36,0-46,0)
Reticulocitos (%)	0,78 (0,5-2,5)	0,66 (0,5-2,5)	0,62 (0,5-2,5)
LDH (UI/L)	203 (Lessthan 332)	175 (240-280)	200 (240-480)
BT (mg/dl)	0,44 (0,4-1,4)	0,56 (0,4-1,2)	0,46 (0,4-1,2)
BD (mg/dl)	0,18 (0,1-0,4)	0,22 (0,1-0,2)	0,24 (0,1-0,2)
Oximetría de pulso (SpO_2) (%)	78 (98-100)	99 (98-100)	98 (98-100)
SaO_2 (%)	90 (98-100)	NR	NR
P50 (mmHg)	40,92 (25-29)	27,4 (25-29)	30,8 (25-29)
Prueba de isopropanol	Negativo	NR	NR
Secuencia de ADN	NM_000518.5: c.125T>C (p.Phe42Ser)	AUSENCIA DE NM_000518.5: c.125T>C (p.Phe42Ser) VARIANT	AUSENCIA DE NM_000518.5: c.125T>C (p.Phe42Ser) VARIANT

GR: recuento de glóbulos rojos; Hb: hemoglobina; MCV: volumen corpuscular medio; ADE: amplitud de distribución eritrocitaria; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; HCM: hemoglobina corpuscular media; LDH: lactato deshidrogenasa; BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina directa; SpO_2: saturación parcial de oxígeno; SaO_2: saturación arterial de oxígeno; P50: presión parcial de oxígeno al 50 % de saturación; NR: no realizado.

Figura 1. Secuencia de ADN por Sanger del gen β que muestra la variante NM_000518.5:c.125T>C (p.Phe42Ser) en estado heterocigota



el diagnóstico de hemoglobina Denver.

La variante se nombró de acuerdo con las pautas de nomenclatura de mutaciones de la HGVS (*Human Genome Variation Society*).

Con la confirmación de este diagnóstico, se suspendió la administración de oxígeno. Se comenzó tratamiento con ácido fólico.

La paciente actualmente realiza gimnasia artística sin signos ni síntomas de anemia. Persiste con leve cianosis ante esfuerzos. Presenta hemograma actual con Hb 11,1 g/dl, glóbulos rojos 4,09 × 10^6/mm^3, hematocrito 35,3 %, volumen corpuscular medio 86,3 fl, hemoglobina corpuscular media 27,1 pg/ml, concentración de hemoglobina corpuscular media 31,4 g/dl, amplitud de distribución eritrocitaria (RDW por su sigla en inglés) 13,6 %, reticulocitos 1,48 %.

DISCUSIÓN

Hay pocos casos reportados en la literatura de Hb Denver; el primero fue descrito en 1994.[8,9] Hb Denver se debe a la sustitución de B41 (C7) Phe. La posición B41 (C7) corresponde a un contacto hemo, y la sustitución de la fenilalanina hidrófoba por la serina hidrófila afecta la unión de O_2, causando inestabilidad de la Hb, generando una reducción sustancial en la afinidad por el O_2.[8]

La reducción de la afinidad por el O_2 de ciertas variantes de hemoglobina se suele manifestar con la presencia de cianosis. La cianosis provocada por estas variantes suele asociarse a una saturación arterial normal de O_2 y no tiene consecuencias sobre la salud del paciente. La importancia de un diagnóstico preciso y oportuno es prevenir procedimientos innecesarios y potencialmente peligrosos para descartar otras causas de cianosis, incluidas las enfermedades pulmonares y cardíacas.

Sin embargo, se ha descrito que, en el caso de la Hb Denver, puede haber no solo una reducción de la afinidad por el O_2, sino también una reducción de la saturación arterial de O_2. La afinidad por el O_2 de la molécula de Hb es tan baja que, a la PO_2 de la sangre arterial, la saturación de O_2 es aproximadamente la misma que la que se encuentra en la sangre venosa. Sin embargo, el suministro de oxígeno a los tejidos no se ve afectado.[8]

La Hb Denver no solo se ha asociado con la presencia de cianosis como se describió anteriormente, sino también con inestabilidad de la molécula de Hb.

La inestabilidad de la Hb puede causar diferentes manifestaciones clínicas, según su gravedad. Los pacientes pueden ser asintomáticos, presentarse con anemia hemolítica o incluso con un fenotipo talasémico.[10]

Lo interesante de nuestra paciente fue la ausencia de cianosis, la presencia de anemia sin síntomas clínicos y sin hallazgos de laboratorio sugestivos de hemólisis, y la ausencia de inestabilidad de Hb en los exámenes de laboratorio.

A través de este reporte de caso describimos manifestaciones clínicas que difieren de las ya descritas en la literatura con esta infrecuente hemoglobinopatía.

Resaltamos la importancia de una fuerte concientización en cualquier paciente con oximetría de pulso baja que presenta estudios cardíacos y pulmonares iniciales normales, para poder sospechar y así estudiar variantes de hemoglobina, evitando herramientas diagnósticas que pueden resultar invasivas y potencialmente dañinas.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a todos los médicos pediatras que participaron en el seguimiento clínico de esta paciente. ■

REFERENCIAS

1. Thom C, Dickson CF, Olson JS, Gell DA, Weiss MJ. Normal and Abnormal Hemoglobins. In: Orkin S, Nathan D, Ginsburg D, Look T, et al. Nathan and Oski´s Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th ed. London: Elsevier; 2014.Págs.630-72.
2. Yudin J, Verhovsek M. How we diagnose and manage altered oxygen affinity hemoglobin variants. *Am J Hematol*. 2019; 94(5):597-603.
3. Hardison RC, Chui D, Giardine B, Riemer C, et al. HbVar: A relational database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations at the globin gene server. *Hum Mutat*. 2002; 19(3):225-33.
4. Verhovsek, M, Handerson M, Cox G, Luo HY, et al. Unexpectedly low pulse oximetry measurements associated with variant hemoglobins: a systematic review. *Am J Hematol*. 2010; 85(11):882-5.
5. Dacie JV, Lewis SM. Practical Haematology. 9th ed. London: Churchill Livingstone; 2001.
6. Sambrook J, Russell DW. Molecular cloning: A Laboratory Manual. 3rd ed. Vol 1. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2001.
7. Roldan A, Gutierrez M, Cygler A, Bonduel M, et al. Molecular characterization of beta-thalassemia genes in an Argentine population. *Am J Hematol*. 1997; 54(3):179-82.
8. Stabler S, Jones R, Head C, Shih DT, Fairbanks VF. Hemoglobin Denver [alpha 2 beta 2(41) (C7) Phe-->Ser]: a low-O2-affinity variant associated with chronic cyanosis and anemia. *Mayo Clinic Proc*. 1994; 69(3):237-43.
9. Mansukhani M, Kolla B, Altchuler S. Unusually Low Oxyhemoglobin Saturation on Polysomnography. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13(4):629-31.
10. Feliú A. Hemoglobinas inestables. *Hematología*. 2009; 13(3):110-2.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202801

Hemoglobin Denver, a cause of desaturated pulse oximetry. A pediatric case report

Estefanía Rossetti[a], *Silvia Eandi Eberle*[b], *Fernando Aguirre*[b], *Carolina Pepe*[c], *Lilian Díaz*[a], *Verónica Harris*[d], *Vanesa Ávalos*[a]

ABSTRACT

Hemoglobinopathies are genetic disorders that affect the hemoglobin (Hb) molecule. Mutations in the alpha or beta chains altering the Hb tetramer may modify the molecule's oxygen-binding capacity. Hemoglobinopathies with low oxygen affinity may occur with cyanosis and an altered pulse oximetry reading, leading to unnecessary and sometimes invasive tests to rule out cardiovascular and respiratory conditions.

In the case report described here, we present an asymptomatic pediatric patient who consulted for desaturated pulse oximetry. Her initial laboratory tests showed normocytic, normochromic anemia. Venous blood gas samples showed an elevated p50. After using extensive diagnostic tools, a variant of Hb with low oxygen affinity was diagnosed: Hb Denver.

Keywords: *abnormal hemoglobins; hemoglobin Denver; transcutaneous blood gas monitoring.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02801.eng

To cite: Rossetti E, Eandi Eberle S, Aguirre F, Pepe C, et al. Hemoglobin Denver, a cause of desaturated pulse oximetry. A pediatric case report. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202801.

[a] *Department of Hematology and Oncology;* [b] *Laboratory of Hematology;* [c] *Laboratory of Molecular Biology;* [d] *Clinic of Intermediate and Medium Care; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.*

Correspondence to *Estefanía Rossetti: estefania.rossetti86@gmail.com*

Funding*: None.*

Conflict of interest*: None.*

Received*: 7-30-2022*
Accepted*: 11-23-2022*

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

Hemoglobin A (HbA) is a tetramer of 2 alpha polypeptide chains (α) and 2 beta polypeptide chains (β), each bound to a heme prosthetic group. The main function is the regulation of oxygen (O_2), carbon dioxide, and nitric oxide transport. A fascinating characteristic of Hb, critical for its function, is its ability to bind oxygen cooperatively, giving the O_2 equilibrium curve a sigmoid shape. As O_2 binds to Hb, the affinity of O_2 to bind to other sites increases. The opposite occurs when deoxygenation takes place. O_2 saturation is approximately 98% in arterial blood, whereas it is 75% in venous blood. The value of the partial pressure of O_2 at which 50% of the O_2 binding sites in Hb are occupied is called p50.[1,2]

There are 2 stable states of the quaternary structure of Hb, with a difference in the orientation of the α1β1 and α2β2 dimers within the tetramer, defined as tense state (T) and relaxed state (R). The transition between the T state (low affinity state) and the R state (high affinity state) involves the cooperative binding of oxygen to Hb.

Hemoglobinopathies are the most common monogenic disorders resulting from pathogenic genetic variants of either the alpha-globin or beta-globin gene clusters, or both. Deletions or point mutations in these genes cause abnormalities in Hb synthesis or structure, resulting in alpha or beta thalassemia syndromes or structural variants of hemoglobin, respectively.[3] Hb variants are classified according to their effects on the molecule. Such classification includes unstable Hb and Hb with altered oxygen affinity.

A total of 151 hemoglobinopathies with altered oxygen affinity have been described. Although some variants affect the *HBA2* and *HBA1* genes, most affect mainly the *HBB* gene. Of these variants, 48 have low oxygen affinity.[3] If the reduction in O_2 affinity is low, these variants may be relatively asymptomatic; however, they may occasionally occur with cyanosis or hemolysis due to the instability of the Hb molecule.

Hemoglobinopathies with low O_2 affinity may occur with low saturation levels on pulse oximetry; however, this has no pathological significance because there is an increased delivery of O_2 to peripheral tissues. They usually present with normal partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO_2), revealing absence of hypoxemia and tissue hypoxia. A potential Hb variant should always be taken into consideration in asymptomatic patients with desaturated pulse oximetry.[4]

Here we describe the case of a rare hemoglobinopathy as the differential diagnosis of desaturation.

CASE REPORT

A previously healthy 9-year-old girl consulted at our hospital for low saturation levels on pulse oximetry, measured by her mother, a nurse, while she was playing at home. She was completely asymptomatic. Her physical examination was normal and she did not show any symptoms of chronic hypoxemia. Her growth curve was normal. There was no family history of hypoxemia or low saturation levels on pulse oximetry.

On admission to our hospital, her saturation level measured with a pulse oximetry was 77%, with levels that rose to 97% with exogenous oxygen administration via nasal cannula, so the patient remained on exogenous oxygen. Her laboratory tests showed normocytic normochromic, non-regenerative anemia (Hb: 9.1 g/dL, mean corpuscular volume: 82.2 fl, mean corpuscular hemoglobin: 27.4 pg, reticulocytes: 1.3%). No characteristic morphological alterations were observed in the blood smear. A venous blood gas sample showed a p50 of 40.92 mmHg (normal value: 27 mmHg ± 2 mmHg). Carboxyhemoglobin and methemoglobin levels were normal. An arterial blood sample was obtained, with an oxygen saturation level of 90%. For reasons we do not understand at this time, we were unable to achieve a measurement of arterial oxygen levels, due to a consistent failure message in our blood gas sampling equipment (with multiple samples taken with and without exogenous oxygen administration).

The patient was assessed by the Departments of Pediatric Cardiology and Pulmonology. Arteriovenous shunts were ruled out by a computed tomography angiography of the chest, abdomen, and pelvis, and by a color Doppler echocardiogram. In turn, the latter ruled out congenital heart diseases.

The following tests were performed and no alterations were observed: capillary electrophoresis (Capillarys 2; Sebia, Lisses, France), electrophoresis in agar at pH 6.0, isopropyl alcohol and heat tests, and supravital staining to visualize Heinz bodies by standard methods.[5]

Laboratory tests and pulse oximetry were performed on both parents and no alterations were found, as shown in *Table 1*.

DNA was isolated from peripheral blood

leukocytes using the salting-out method,[6] and the *HBB* gene was amplified using primers previously described by Roldán et al.[7] The flanking exonic and intronic regions were directly sequenced with the Sanger method and an ABI PRISM 3500 capillary sequencer (AppliedBiosystems, Buenos Aires, Argentina). The reference sequence used for analysis was NG_000007.3 (http://www.ncbi.nlh. nih.gov/RefSeq/), which was performed using SeqScape v2.6 (AppliedBiosystems, Buenos Aires, Argentina).

As shown in *Figure 1*, the heterozygous variant NM_000518.5:c.125T>C (p.Phe42Ser) was found, which confirmed the diagnosis of hemoglobin Denver.

The variant was named according to the Human Genome Variation Society (HGVS) nomenclature for mutations.

Once the diagnosis was confirmed, oxygen administration was discontinued. Treatment with folic acid was started.

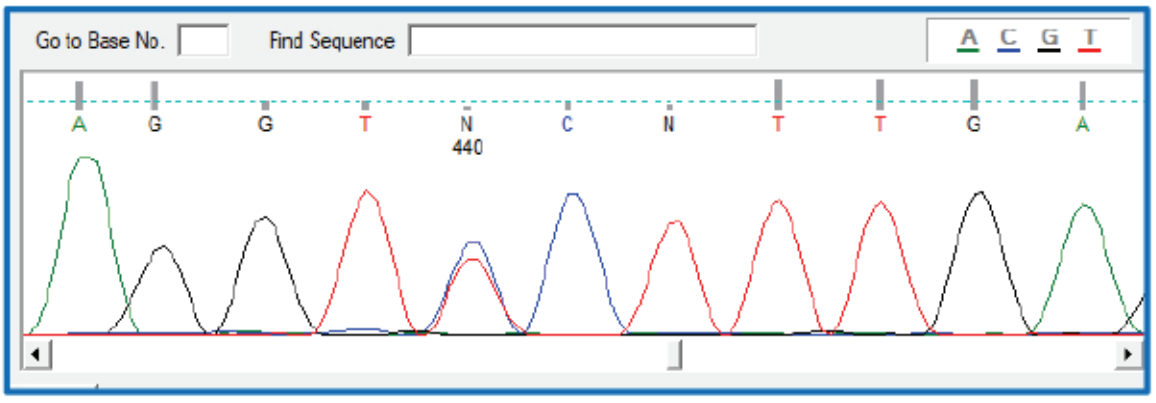
The patient currently performs artistic

Table 1. Laboratory parameters of the subject and her parents

Parameters	Subject (age: 9 years) (Reference values)	Father (age: 39 years) (Reference values)	Mother (age: 37 years) (Reference values)
RBC (10^6/mm^3)	3.6 (4.05–5.3)	5.15 (4.50–5.90)	3.82 (4.00–5.20)
Hb (g/dL)	9.7 (12.0–15.0)	15.6 (13.5–17.5)	12 (12.0–16.0)
MCV (fl)	80.6 (78.0–90.5)	87.8 (80–100)	91.6 (80–100)
RDW (%)	13.9 (11.4–13.4)	12.2 (11.4–13.6)	11.8 (11.4–14.4)
MCHC (g/dL)	33.4 (32.6–35.7)	34.5 (31.0–37.0)	34.3 (31.0–37.0)
MCH (pg)	26.9 (26.3–31.2)	30.3 (26.0–34.0)	31.4 (26.0–34.0)
Hematocrit (%)	29 (35.0–45.0)	45.2 (41.0–53.0)	35.0 (36.0–46.0)
Reticulocytes (%)	0.78 (0.5–2.5)	0.66 (0.5–2.5)	0.62 (0.5–2.5)
LDH (IU/L)	203 (less than 332)	175 (240–280)	200 (240–480)
TB (mg/dL)	0.44 (0.4–1.4)	0.56 (0.4–1.2)	0.46 (0.4–1.2)
DB (mg/dL)	0.18 (0.1–0.4)	0.22 (0.1–0.2)	0.24 (0.1–0.2)
Pulse oximetry (SpO_2) (%)	78 (98–100)	99 (98–100)	98 (98–100)
SaO_2 (%)	90 (98–100)	NP	NP
P50 (mmHg)	40.92 (25–29)	27.4 (25–29)	30.8 (25–29)
Isopropyl alcohol test	Negative	NP	NP
DNA sequence	NM_000518.5: c.125T>C (p.Phe42Ser)	ABSENCE OF NM_000518.5: c.125T>C (p.Phe42Ser) VARIANT	ABSENCE OF NM_000518.5: c.125T>C (p.Phe42Ser) VARIANT

RBC: red blood cells; Hb: hemoglobin; MCV: mean corpuscular volume; RDW: red cell distribution width; MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration; MCH: mean corpuscular hemoglobin; LDH: lactate dehydrogenase; TB: total bilirubin; DB: direct bilirubin; SpO_2: peripheral oxygen saturation; SaO_2: arterial oxygen saturation; P50: partial pressure of oxygen when the oxygen saturation is 50%; NP: not performed.

Figure 1. Sanger DNA sequencing of beta gene showing the NM_000518.5:c.125T>C (p.Phe42Ser) heterozygous variant



gymnastics and has no signs or symptoms of anemia. She continues with mild cyanosis on exertion. Her current complete blood count values include Hb: 11.1 g/dL, red blood cells: 4.09 × 10^6/mm^3, hematocrit: 35.3%, mean corpuscular volume: 86.3 fl, mean corpuscular hemoglobin: 27.1 pg/mL, mean corpuscular hemoglobin concentration: 31.4 g/dL, red cell distribution width (RDW): 13.6%, reticulocytes: 1.48%.

DISCUSSION

Only a few cases of Hb Denver have been reported in the bibliography; the first case was described in 1994.[8,9] Hb Denver is caused by a substitution in B41 (C7) Phe. The B41 (C7) position corresponds to a heme contact, and the substitution of hydrophobic phenylalanine for hydrophilic serine affects O_2 binding, causing instability of Hb and resulting in a substantial reduction in O_2 affinity.[8]

A reduced O_2 affinity of certain hemoglobin variants is usually manifested by the presence of cyanosis. Cyanosis caused by these variants is usually associated with normal arterial O_2 saturation and has no impact on patients' health. The relevance of an accurate and timely diagnosis lies in preventing unnecessary and potentially dangerous procedures to rule out other causes of cyanosis, including pulmonary and heart disease.

However, it has been described that, in the case of Hb Denver, there may be not only a reduction in O_2 affinity, but also a reduction in arterial O_2 saturation. The affinity for O_2 of the Hb molecule is so low that, at the PO_2 of arterial blood, the O_2 saturation is approximately the same as that observed in venous blood. However, the oxygen supply to the tissues is not affected.[8]

Hb Denver has not only been associated with the presence of cyanosis, as described above, but also with an unstable Hb molecule.

Hb instability may lead to different clinical manifestations, depending on its severity. Patients may be asymptomatic, have hemolytic anemia, or even a thalassemic phenotype.[10]

In our patient, it is worth noting the absence of cyanosis, the presence of anemia without clinical symptoms and without laboratory findings suggestive of hemolysis, and the absence of unstable Hb on laboratory tests.

With this case report, we aimed to describe the clinical manifestations that differ from those already described in the bibliography with such rare hemoglobinopathy.

We highlight the importance of a strong awareness when seeing a patient with a low pulse oximetry value who presents with normal initial cardiac and pulmonary tests, in order to be able to suspect and thus study hemoglobin variants and therefore avoid diagnostic tools that may be invasive and potentially harmful.

Acknowledgments

The authors would like to thank all pediatricians involved in the clinical follow-up of this patient. ■

REFERENCES

1. Thom C, Dickson CF, Olson JS, Gell DA, Weiss MJ. Normal and Abnormal Hemoglobins. In: Orkin S, Nathan D, Ginsburg D, Look T, et al. Nathan and Oski´s Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th ed. London: Elsevier; 2014.Pages 630-72.
2. Yudin J, Verhovsek M. How we diagnose and manage altered oxygen affinity hemoglobin variants. *Am J Hematol*. 2019; 94(5):597-603.
3. Hardison RC, Chui D, Giardine B, Riemer C, et al. HbVar: A relational database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations at the globin gene server. *Hum Mutat*. 2002; 19(3):225-33.
4. Verhovsek, M, Handerson M, Cox G, Luo HY, et al. Unexpectedly low pulse oximetry measurements associated with variant hemoglobins: a systematic review. *Am J Hematol*. 2010; 85(11):882-5.
5. Dacie JV, Lewis SM. Practical Haematology. 9th ed. London: Churchill Livingstone; 2001.
6. Sambrook J, Russell DW. Molecular cloning: A Laboratory Manual. 3rd ed. Vol 1. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2001.
7. Roldan A, Gutierrez M, Cygler A, Bonduel M, et al. Molecular characterization of beta-thalassemia genes in an Argentine population. *Am J Hematol*. 1997; 54(3):179-82.
8. Stabler S, Jones R, Head C, Shih DT, Fairbanks VF. Hemoglobin Denver [alpha 2 beta 2(41) (C7) Phe-->Ser]: a low-O2-affinity variant associated with chronic cyanosis and anemia. *Mayo Clinic Proc*. 1994; 69(3):237-43.
9. Mansukhani M, Kolla B, Altchuler S. Unusually Low Oxyhemoglobin Saturation on Polysomnography. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13(4):629-31.
10. Feliú A. Hemoglobinas inestables. *Hematología*. 2009; 13(3):110-2.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202869

Celulitis facial por *Staphylococcus aureus* con metástasis infecciosas y evolución tórpida. Caso pediátrico

Laura Cohen Arazi[a], *Patricia G. Suárez*[a], *Susana Villa Nova*[a], *Débora Berdecio Salvatierra*[a], *María B. Gismondi*[a], *Cristina Bustamante*[a], *Ariana Choque*[a], *Patricia Coll Cardenas*[b]

RESUMEN

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* se define como el aislamiento de dicho germen en al menos un cultivo de sangre. Las metástasis infecciosas se originan por diseminación hematógena y su posterior localización en un sitio distinto al órgano en donde se originó el proceso infeccioso. La prevalencia en la presentación de estos focos infecciosos secundarios es baja en la edad pediátrica, por lo que representa un desafío diagnóstico.

Se presenta el caso de un paciente pediátrico con una celulitis facial por *Staphylococcus aureus*, con metástasis infecciosas y evolución tórpida.

Palabras clave: Staphylococcus aureus*; bacteriemia/complicaciones; pediatría.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02869
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02869.eng

Cómo citar: Cohen Arazi L, Suárez PG, Villa Nova S, Berdecio Salvatierra D, et al. Celulitis facial por *Staphylococcus aureus* con metástasis infecciosas y evolución tórpida. Caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202869.

[a] *Servicio de Pediatría;* [b] *Servicio de Infectología; Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

***Correspondencia para** Laura Cohen Arazi: lauracohenarazi@hotmail.com*

***Financiamiento**: ninguno.*

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

***Recibido**: 2-10-2022*
***Aceptado**: 15-12-2022*

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 por *Staphylococcus aureus* (SA) son prevalentes en nuestro país; se estima que casi un 80 % de ellas son causadas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente de la comunidad (SAMR-C) y pueden tener una evolución grave. Los casos en pacientes mayores de 8 años con neumonía, meningitis o sepsis presentan mayor morbimortalidad. En los últimos años se ha incrementado la tasa de hospitalización por SAMR-C.[1,2]

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* se define como el aislamiento de dicho germen en al menos un cultivo de sangre. Las metástasis infecciosas se originan por diseminación hematógena y su posterior localización en un sitio distinto al órgano en donde se originó el proceso infeccioso.[3] La prevalencia en la presentación de estos focos infecciosos secundarios es baja en la edad pediátrica, siendo el SA el microorganismo que más frecuentemente los causa; por lo que representa un desafío diagnóstico.[4,5]

Se presenta el caso de un paciente pediátrico con una celulitis facial por *Staphylococcus aureus,* con metástasis infecciosas y evolución tórpida.

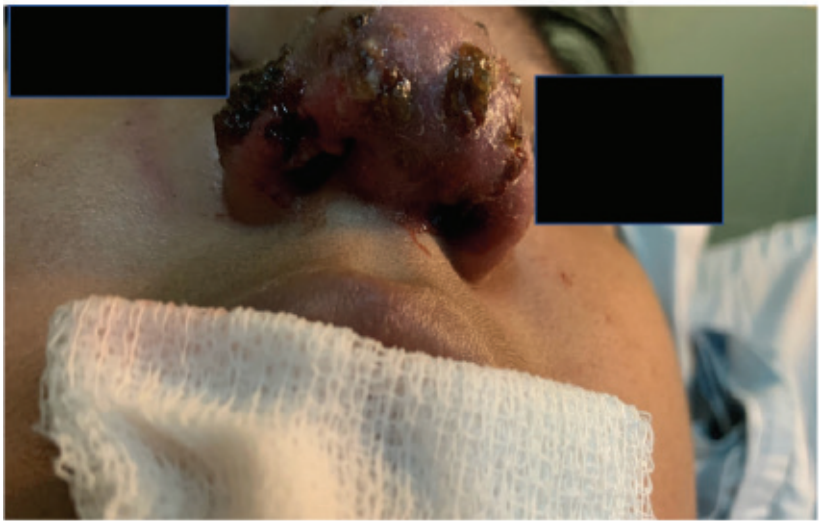
CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 10 años de edad, con obesidad, peso 105 kg (índice de masa corporal 40 kg/m^2), sin controles de salud en el último año. Con antecedentes personales y familiares de forunculosis. Consultó por lesión inflamatoria en región nasal acompañada de edema y eritema perinasal y periorbitario (*Figura 1*). Por dicha lesión, el paciente recibió tratamiento antibiótico con trimetoprima sulfametoxazol vía oral durante 48 horas a dosis óptima (320 mg/día), previo a la consulta, sin mejoría.

Al momento del ingreso, a la sala de internación de Pediatría, se encontraba febril y en regular estado general. Se realizó análisis de laboratorio en el que se halló como dato positivo una franca leucocitosis con neutrofilia (20 300 glóbulos blancos/mm^3, 77 % neutrófilos, 10 % linfocitos, 12 % monocitos) y proteína C reactiva elevada (13,6 mg/dl). Función renal y hepática en límites normales.

Se realizó tomografía de macizo craneofacial, donde se observó engrosamiento de los tegumentos de la cara, principalmente a nivel periorbitario y nasal. Con diagnóstico inicial de celulitis de puente nasal, en el primer día de internación, se inició tratamiento antibiótico empírico intravenoso con vancomicina y piperacilina-tazobactam, previa toma de 2 muestras para cultivo de sangre periférica. Se obtuvieron 2 hemocultivos positivos, en horas 12 y 15, según método cualitativo para *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (sensible a vancomicina, trimetoprim-sulfametoxazol, linezolid, clindamicina, minociclina, tigeciclina, ceftarolina, ciprofloxacina, eritromicina; resistente a oxacilina).

Figura 1. Lesión máculo pápulo eritematosa con costras melicéricas en región nasal acompañada de edema y eritema perinasal y periorbitario

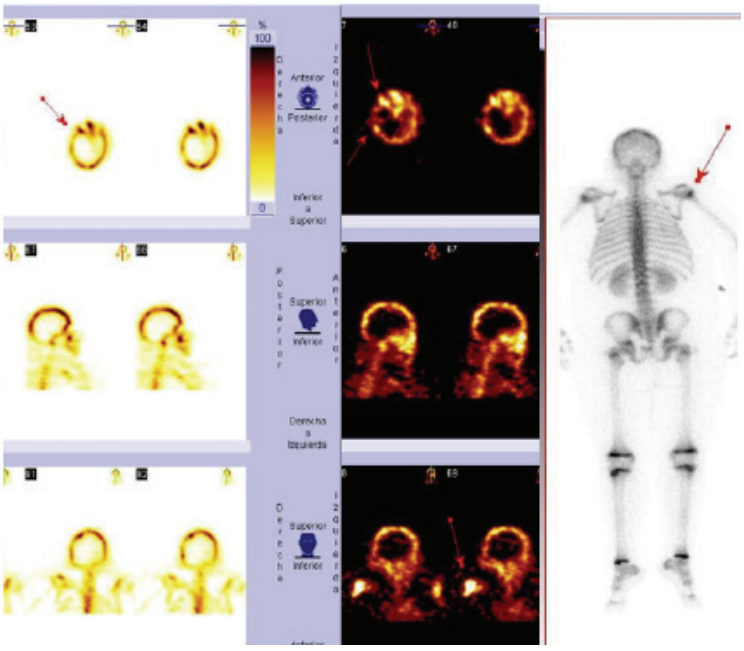


Se realizó búsqueda de metástasis infecciosas. En el centellograma óseo corporal total con marcación de ciprofloxacina se halló captación en cabeza humeral derecha, maxilar superior a nivel de la escotadura nasal, hueso frontal y malar derecho (*Figura 2*). En la tomografía de tórax, se hallaron nodulillos en ambos campos pulmonares con pequeña imagen quística apical izquierda (*Figura 3*).

Se realizó radiografía de tórax, fondo de ojos, ecocardiograma y resonancia magnética de cerebro dentro de límites normales. El paciente presentó una enfermedad invasiva por SAMR-C con evolución clínica tórpida a punto de partida de foco cutáneo.

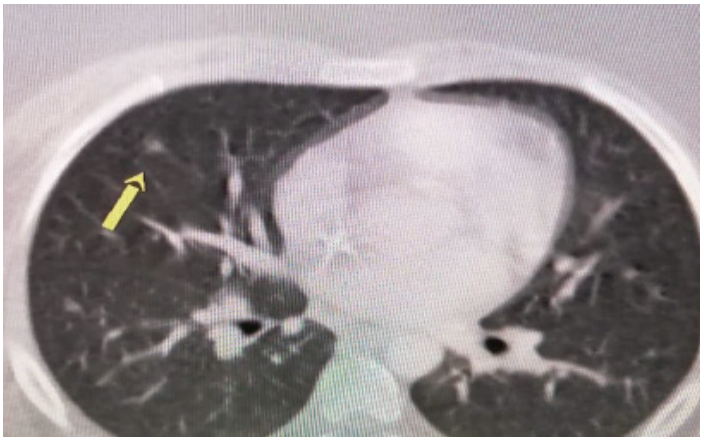
Se realizaron hemocultivos de control cada 48 horas; fueron negativos a las 96 horas de inicio del tratamiento antibiótico intravenoso.

Figura 2. Centellograma óseo corporal total 15 mCi (740 MBq) de MDP-Tc99m. Ciprofloxacina-Tc99m (INFECTON), macizo facial, cráneo



Aumento de la captación de los difosfonatos marcados en la cabeza humeral derecha, hipercaptación focal en el maxilar superior a nivel de la escotadura nasal derecha, de la prolongación de dicho hueso hacia el frontal y a nivel del área malar derecha.

Figura 3. Tomografía de tórax



Nodulillos en ambos campos pulmonares.

Ante la persistencia de registros febriles (sin compromiso respiratorio clínico ni inestabilidad hemodinámica) y el hallazgo de metástasis infecciosas a nivel óseo y pulmonar, se modificó el esquema antibiótico según antibiograma a vancomicina y linezolid, en el décimo día de internación.

Luego de recibir 20 días totales de vancomicina y 10 días totales de vancomicina y linezolid, el paciente presentó eritema cutáneo generalizado con prurito, edema facial y afectación de mucosas, queilitis angular, odinofagia y petequias en paladar, asociadas a eosinofilia (1320 eosinófilos/mm^3) y leve aumento de transaminasas. Se interpretó el cuadro como síndrome de DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, reacción a las drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos) (*Figura 4*) por lo cual, se suspendió completamente el tratamiento antibiótico, se indicó corticoterapia y fue derivado a sala de cuidados intermedios.

Mejoró el compromiso cutáneo y mucoso, con descenso de eosinófilos a 704 eosinófilos/mm^3. Completó tratamiento para enfermedad invasiva por SAMR con clindamicina; reinició antibioticoterapia luego de 24 horas de control en terapia intermedia. El paciente presentó evolución clínica favorable, recibió 6 semanas totales de tratamiento antibiótico; las últimas 2 semanas el tratamiento antibiótico se administró por vía oral.

La evaluación del paciente se realizó de forma interdisciplinaria junto con los servicios de Infectología, Diagnóstico por Imagen, Bacteriología y Endocrinología.

DISCUSIÓN

Las metástasis infecciosas como complicaciones secundarias a bacteriemia por *Staphylococcus aureus* son de baja prevalencia en pediatría. La prevalencia de dichas metástasis en adultos es de alrededor del 50 %, mientras que en pacientes pediátricos es menor al 20 % de los casos;[4,5] es mayor en pacientes con enfermedades predisponentes de base, como patología nutricional, inmunosupresión, enfermedades oncohematológicas, cardiopatías congénitas, entre otras.[6,7]

Diferentes estudios realizados en nuestro país[3,7] describen distinta distribución en

Figura 4. Exantema eritematoso intenso micromaculopapular confluente y pruriginoso, compatible con farmacodermia



orden de frecuencia de los focos infecciosos secundarios, comparado con los adultos. Las metástasis infecciosas por orden de frecuencia en la población pediátrica son las pulmonares, osteoarticulares y piel y partes blandas; es menos frecuente el compromiso cardiovascular, abdominal y ocular. En el caso descripto, las metástasis infecciosas mostraron compromiso osteoarticular y pulmonar. Al igual que en la bibliografía, en este caso, el foco primario fue cutáneo. Cabe destacar que, en la mayoría de las series descriptas, en el 90 % de los episodios se halló un foco primario de infección al inicio del cuadro clínico.[3]

La persistencia de hemocultivos positivos a las 48 horas de la toma del primer hemocultivo positivo se relaciona directamente con mayor riesgo de metástasis infecciosas por SAMR.[1,3,8] Según otros estudios, la persistencia de bacteriemia después del quinto día y la sepsis al ingreso se asocian con mayor riesgo de morbimortalidad.[9]

En el caso clínico presentado, la búsqueda precoz de metástasis infecciosas arribó a un tratamiento oportuno, considerando la persistencia de los hemocultivos positivos y la edad del paciente como factores asociados a mayor morbilidad.[1] En cuanto a la búsqueda de focos profundos o metástasis infecciosas, si bien se solicitaron exámenes complementarios tales como ecocardiograma y fondo de ojo, es importante subrayar la frecuencia de compromiso pulmonar en pacientes pediátricos, por lo cual, fue pertinente la búsqueda de dicho foco a través de radiografía y tomografía de tórax. Respecto del compromiso osteoarticular, el centellograma con complejo ciprofloxacino-Tc99m fue útil para el diagnóstico del foco óseo. Este tipo de centellograma ha sido evaluado extensamente con buenos resultados en el diagnóstico de infecciones bacterianas activas osteoarticulares.[10]

Según el informe anual (2020) de resistencia antibiótica de la Sección de Microbiología Clínica de la institución, la resistencia para clindamicina de *Staphylococcus aureus* de piel y partes blandas de la comunidad fue del 13,8 % (IC95%: 4,5-32,6) y para vancomicina del 0 % (IC95%: 0-14,6). En el caso de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, en pacientes internados la resistencia a clindamicina reportada fue del 27,9 % (15,8-43,9) y para vancomicina el 0 % (IC95 %: 0-10,2).[11]

El tratamiento antibiótico empírico inicial se seleccionó siguiendo guías de prácticas clínicas[12] y considerando que, para pacientes hospitalizados con infección de piel y tejidos blandos complicada, una de las opciones incluye vancomicina intravenosa (evidencia A-I). Para niños con osteomielitis hematógena aguda por SAMR, se recomienda vancomicina (evidencia A-II). En este caso, al tratarse de un paciente obeso con infección grave en rostro, se amplió la terapia antibiótica empírica inicial con piperacilina-tazobactam para cubrir también gérmenes gramnegativos y anaerobios. Según distintos estudios, se observó un porcentaje de persistencia de hemocultivos positivos al quinto día del tratamiento menor para los pacientes que recibían terapia combinada, con vancomicina más betalactámico (piperacilina-tazobactam), que para aquellos que recibían vancomicina sola.[13] En el paciente estable sin bacteriemia ni infección intravascular en curso, se puede utilizar clindamicina como terapia empírica si la tasa de resistencia a clindamicina es baja (por ejemplo; <10 %) con transición a terapia oral si la cepa es susceptible (evidencia A-II). La duración exacta del tratamiento debe individualizarse, pero normalmente se recomienda un curso mínimo de 4 a 6 semanas para la osteomielitis. Las alternativas a la vancomicina y la clindamicina incluyen la daptomicina o linezolid (evidencia C-III).[14]

En cuadros infecciosos con BAS en pediatría, resulta pertinente la sospecha y búsqueda de focos metastásicos de infección, de acuerdo a su orden de frecuencia, para el abordaje diagnóstico y terapéutico oportuno. ■

REFERENCIAS

1. Gentile Á, Bakir J, Ensinck G, Cancellara A, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad: hospitalización y riesgo de letalidad en 10 centros pediátricos de Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(1):e47-53.
2. Ensinck G, Ernst A, Lazarte G, Romagnoli A, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad: experiencia de 10 años en un hospital pediátrico de Rosario, Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(2):119-25.
3. Clerc Berestein MA, Salerno MC, Giralda RN, Ferrer ML, et al. Metástasis infecciosas en pacientes pediátricos con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* asistidos en el Hospital de Niños de La Plata, Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2021; 119(6):408-13.
4. Suryati BA, Watson M. *Staphylococcus aureus* bacteraemia in children: A 5-year retrospective review. *J Paediatr Child Health.* 2002; 38(3):290-4.
5. Ross A, Toltzis P, O'Riordan MA, Millstein L, et al. Frequency and Risk Factors for Deep Focus of Infection in Children With *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27(5):396-9.
6. McMullan BJ, Campbell AJ, Blyth C, McNeil JC, et al.

Clinical Management of Staphylococcus aureus bacteremia in neonates, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2020; 146(3):e20200134.
7. Praino ML, Neyro SE, Procopio A, Vázquez M, et al. Localización metastásica en niños con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(4):331-4.
8. Shahani L. Diagnostic approach in persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017:bcr2017221073.
9. Pérez MG, Martiren S, Escarra F, Reijtman V, et al. Factores de riesgo de focos secundarios de infección en niños con bacteriemia por *Staphylococcus aureu*s adquirida en la comunidad. Estudio de cohorte 2010-2016. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018; 36(8):493-7.
10. Mora Rios F, Isunza Ramírez A, López Marmolejo A, Palma Rosillo RM, et al. Sensibilidad y especificidad del gammagrama ciprofloxacino-Tc99M en osteomielitis infantil. *Acta Ortop Mex*. 2010; 24(4):248-51.
11. Errecalde L. Informe de Resistencia año 2020: (pandemia COVID – 1ª ola). Buenos Aires: Hospital Juan A. Fernández; 2020.
12. Guías de Tratamiento Empírico del Hospital Juan A. Férnandez 2021. División Infectología. [Acceso: 21 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://sites.google.com/view/teihajaf/
13. Holubar M, Meng L, Alegria W, Deresinski S. Bacteremia due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Update on New Therapeutic Approaches. *Infect Dis Clin North Am*. 2020; 34(4):849-61.
14. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(3):285-92.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202869

Facial cellulitis due to *Staphylococcus aureus* with metastatic infection and torpid course. A pediatric case report

Laura Cohen Arazi[a], *Patricia G. Suárez*[a], *Susana Villa Nova*[a], *Débora Berdecio Salvatierra*[a], *María B. Gismondi*[a], *Cristina Bustamante*[a], *Ariana Choque*[a], *Patricia Coll Cardenas*[b]

ABSTRACT

Bacteremia due to *Staphylococcus aureus* is defined as the isolation of this microorganism in at least one blood culture. A metastatic infection is caused by the hematogenous dissemination and subsequent location of the microorganism in a site other than the one where the infection started. The prevalence of these secondary sources of infection is low in the pediatric population, which is a diagnostic challenge.

Here we describe the case of a pediatric patient with facial cellulitis due to *Staphylococcus aureus*, with metastatic infection and torpid course.

Keywords: Staphylococcus aureus*, bacteremia, complications, pediatrics.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02869.eng

To cite: Cohen Arazi L, Suárez PG, Villa Nova S, Berdecio Salvatierra D, et al. Facial cellulitis due to *Staphylococcus aureus* with metastatic infection and torpid course. A pediatric case report. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202869.

[a] *Department of Pediatrics;* [b] *Department of Infectious Diseases; Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández, City of Buenos Aires, Argentina.*

***Correspondence to** Laura Cohen Arazi: lauracohenarazi@hotmail.com*

***Funding**: None.*

***Conflict of interest**: None.*

***Received**: 10-2-2022*
***Accepted**: 12-15-2022*

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

Staphylococcus aureus (SA) infections are prevalent in Argentina. It has been estimated that almost 80% of them are caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) and may have a severe course. Patients older than 8 years of age with pneumonia, meningitis, or sepsis account for a higher morbidity and mortality. In recent years, the rate of hospitalization for CA-MRSA has increased.[1,2]

Bacteremia due to *Staphylococcus aureus* is defined as the isolation of this microorganism in at least one blood culture. A metastatic infection is caused by the hematogenous dissemination and subsequent location of the microorganism in a site other than the one where the infection started.[3] The prevalence of these secondary sources of infection is low in the pediatric population, with SA as their most common cause, so it poses a diagnostic challenge.[4,5]

Here we describe the case of a pediatric patient with facial cellulitis due to *Staphylococcus aureus*, with metastatic infection and torpid course.

CASE REPORT

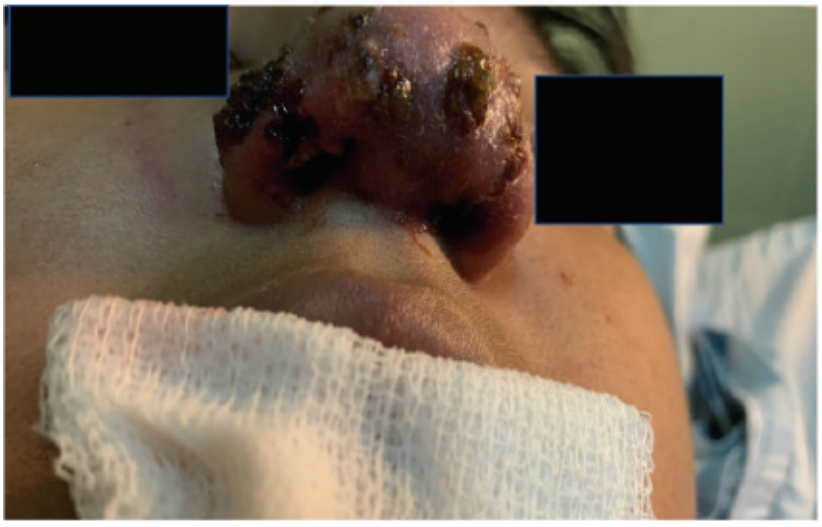
This was a male, 10-year-old, obese patient who weighed 105 kg (body mass index: 40 kg/m^2), with no health checkups in the past year. He had a personal and family history of furunculosis. He consulted due to an inflammatory lesion in the nasal region accompanied by edema and perinasal and periorbital erythema (*Figure 1*). The patient received antibiotic therapy for his lesion, which consisted in trimethoprim-sulfamethoxazole orally for 48 hours at an optimal dose (320 mg/day), prior to the consultation, but without improvement.

At the time of admission to the pediatric hospitalization ward, the patient had a fever and was in a fair general condition. His lab tests results showed a clear leukocytosis with neutrophilia (20 300 WBCs/mm^3, 77% neutrophils, 10% lymphocytes, 12% monocytes) and high C-reactive protein (13.6 mg/dL). Kidney and liver function tests were within normal ranges.

A computed tomography of the face and skull showed thickening of the facial integuments, mainly at the periorbital and nasal level. With an initial diagnosis of nasal bridge cellulitis, on the first day of hospitalization, the patient received empirical intravenous antibiotic therapy with vancomycin and piperacillin-tazobactam, after collecting 2 samples for peripheral blood culture. Two positive blood cultures were observed, at 12 and 15 hours, according to a qualitative method for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (sensitive to vancomycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, linezolid, clindamycin, minocycline, tigecycline, ceftaroline, ciprofloxacin, erythromycin; resistant to oxacillin).

A search for metastatic infection was performed. A whole-body bone scan with radiolabeled-ciprofloxacin showed uptake in the right humeral head, the upper jaw at the level

Figure 1. Maculopapular erythematous lesion with honey-colored crusts in the nasal region accompanied by edema and perinasal and periorbital erythema

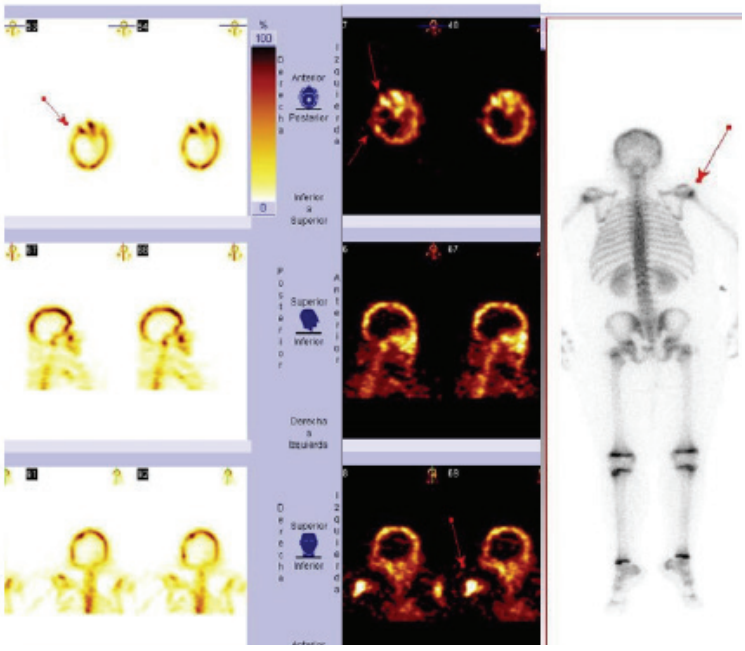


of the nasal notch, the frontal bone and the right zygomatic bone (*Figure 2*). The computed tomography of the chest showed nodules in both lung fields, with small left apical cystic image (*Figure 3*).

The chest X-ray, the fundus oculi, the echocardiogram, and the magnetic resonance imaging of the brain were within normal ranges. The patient had invasive CA-MRSA disease with a torpid clinical course, and the skin was the original source of infection.

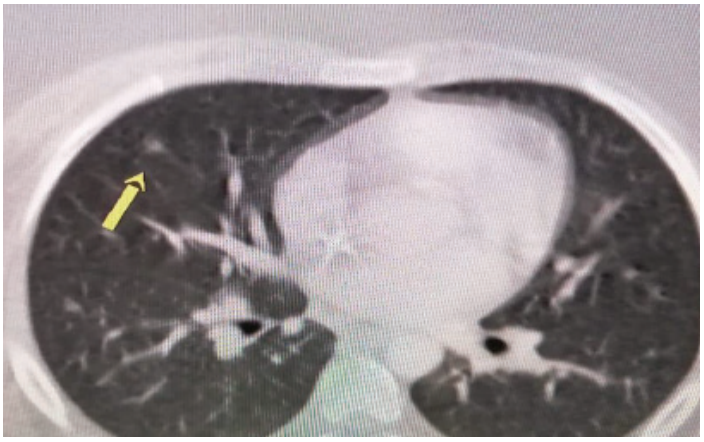
Control blood cultures were performed every 48 hours. They were negative 96 hours after starting the intravenous antibiotic therapy. Given the persistence of fever (without clinical respiratory involvement or hemodynamic instability) and the presence of metastatic infections at the bone and pulmonary levels, the antibiotic regimen

Figura 2. Whole-body bone scan with a 15-mCi (740-MBq) dose of 99mTC-MDP. 99mTc-ciprofloxacin (INFECTON), facial bones and skull



Increased uptake of labeled diphosphonates in the right humeral head, focal hyper-uptake in the upper jaw at the level of the right nasal notch, the prolongation of this bone towards the frontal bone, and at the level of the right zygomatic bone.

Figure 3. Computed tomography of the chest



Nodules in both lungs.

was changed to vancomycin and linezolid, on the tenth day of hospitalization, according to the antibiogram.

After receiving vancomycin for 20 full days and vancomycin and linezolid for 10 full days, the patient developed generalized erythema with pruritus, facial edema, mucous membrane involvement, angular cheilitis, odynophagia, and petechiae on the palate, associated with eosinophilia (1320 eosinophils/mm^3) and a mild increase in transaminases. His condition was interpreted as a drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) (*Figure 4*) and therefore, antibiotics were fully discontinued; corticosteroids were prescribed and the patient was transferred to an intermediate care unit.

The skin and mucous membrane involvement improved and eosinophils decreased to 704 eosinophils/mm^3. The patient completed treatment for invasive MRSA infection with clindamycin and was restarted on antibiotic therapy after 24 hours of control in the intermediate care unit. The patient had a favorable clinical course, and received a total of 6 weeks of antibiotic therapy; antibiotics were administered orally for the last 2 weeks.

The patient was assessed by an interdisciplinary team from the Departments of Infectious Diseases, Diagnostic Imaging, Bacteriology, and Endocrinology.

DISCUSSION

The prevalence of metastatic infections as complications secondary to *Staphylococcus aureus* bacteremia is low in pediatrics. The prevalence of these metastatic infections in adults is approximately 50%, while it is less than 20% in pediatric patients;[4,5] it is higher in patients with predisposing underlying diseases, such as nutritional disease, immunosuppression, blood disease, cancer, or congenital heart disease, among others.[6,7]

Various studies carried out in Argentina[3,7] have described a different distribution in order of frequency of secondary sources of infection compared to adults. Metastatic infections in order of frequency in the pediatric population are pulmonary, osteoarticular, and skin and soft tissue; cardiovascular, abdominal, and ocular involvement is less common. In the

Figura 4. Confluent, intense, pruritic micromaculopapular erythematous rash, compatible with drug-induced skin reaction



case described here, the metastatic infections were related to osteoarticular and pulmonary involvement. As in the bibliography, in this case, the primary source of infection was the skin. It should be noted that, in most of the case series described, in 90% of events, a primary site of infection was detected at onset.[3]

The persistence of positive blood cultures 48 hours after the first positive blood culture was directly related to a greater risk for metastatic infection due to MRSA.[1,3,8] According to other studies, persistent bacteremia after the fifth day and sepsis on admission are associated with an increased risk for morbidity and mortality.[9]

In the clinical case described here, the early search for metastatic infections led to a timely treatment, considering the persistence of positive blood cultures and the patient's age as factors associated with a greater morbidity.[1] Regarding the search for deep sites of infection or metastatic infections, although ancillary tests –such as an echocardiogram and fundus oculi– were requested, it is important to note the higher frequency of pulmonary involvement in pediatric patients; therefore, it was relevant to search for this source of infection with an X-ray and computed tomography of the chest. Regarding osteoarticular involvement, a ^{99m}Tc-ciprofloxacin bone scan was useful for the diagnosis of bone source of infection. This type of scan has been extensively assessed with good results in the diagnosis of active osteoarticular bacterial infections.[10]

According to the annual report (2020) on antibiotic resistance by the hospital's Department of Clinical Microbiology, resistance to clindamycin in community-acquired skin and soft tissue *Staphylococcus aureus* infections was 13.8% (95% confidence interval [CI]: 4.5-32.6) and to vancomycin, 0% (95% CI: 0-14.6). In the case of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, the reported resistance to clindamycin was 27.9% (95% CI: 15.8-43.9) and to vancomycin, 0% (95% CI: 0-10.2).[11]

The initial empirical antibiotic therapy was selected following clinical practice guidelines[12] and considering that, for hospitalized patients with complicated skin and soft tissue infections, one of the options includes intravenous vancomycin (evidence A-I). For children with acute hematogenous osteomyelitis due to MRSA, vancomycin is recommended (evidence A-II). In our case, an obese patient with severe facial infection, the initial empirical antibiotic therapy was extended to include piperacillin-tazobactam so that Gram-negative and anaerobic microorganisms would also be covered. According to different studies, a lower percentage of persistent positive blood cultures on the fifth day of treatment was observed for patients receiving combination therapy with vancomycin plus beta-lactam (piperacillin-tazobactam), than for those receiving vancomycin alone.[13] In a stable patient without ongoing bacteremia or intravascular infection, clindamycin may be used as empirical therapy if the rate of clindamycin resistance is low (e.g., <10%) with transition to oral therapy if the strain is susceptible (evidence A-II). The exact duration of treatment should be customized, but a minimum cycle of 4 to 6 weeks is usually recommended for osteomyelitis. Alternatives to vancomycin and clindamycin include daptomycin or linezolid (evidence C-III).[14]

In SA infectious conditions in pediatrics, it is relevant to suspect and search for metastatic sources of infection, based on their order of frequency, for a timely diagnostic and therapeutic approach. ■

REFERENCES

1. Gentile Á, Bakir J, Ensinck G, Cancellara A, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad: hospitalización y riesgo de letalidad en 10 centros pediátricos de Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(1):e47-53.
2. Ensinck G, Ernst A, Lazarte G, Romagnoli A, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad: experiencia de 10 años en un hospital pediátrico de Rosario, Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(2):119-25.
3. Clerc Berestein MA, Salerno MC, Giralda RN, Ferrer ML, et al. Metástasis infecciosas en pacientes pediátricos con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* asistidos en el Hospital de Niños de La Plata, Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2021; 119(6):408-13.
4. Suryati BA, Watson M. *Staphylococcus aureus* bacteraemia in children: A 5-year retrospective review. *J Paediatr Child Health.* 2002; 38(3):290-4.
5. Ross A, Toltzis P, O'Riordan MA, Millstein L, et al. Frequency and Risk Factors for Deep Focus of Infection in Children With *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27(5):396-9.
6. McMullan BJ, Campbell AJ, Blyth C, McNeil JC, et al. Clinical Management of Staphylococcus aureus bacteremia in neonates, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2020; 146(3):e20200134.
7. Praino ML, Neyro SE, Procopio A, Vázquez M, et al. Localización metastásica en niños con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(4):331-4.
8. Shahani L. Diagnostic approach in persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017:bcr2017221073.
9. Pérez MG, Martiren S, Escarra F, Reijtman V, et al. Factores

de riesgo de focos secundarios de infección en niños con bacteriemia por *Staphylococcus aureu*s adquirida en la comunidad. Estudio de cohorte 2010-2016. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018; 36(8):493-7.
10. Mora Rios F, Isunza Ramírez A, López Marmolejo A, Palma Rosillo RM, et al. Sensibilidad y especificidad del gammagrama ciprofloxacino-Tc99M en osteomielitis infantil. *Acta Ortop Mex*. 2010; 24(4):248-51.
11. Errecalde L. Informe de Resistencia año 2020: (pandemia COVID – 1a ola). Buenos Aires: Hospital Juan A. Fernández; 2020.
12. Guías de Tratamiento Empírico del Hospital Juan A. Férnandez 2021. División Infectología. [Accessed on: December 21st, 2022]. Available at: https://sites.google.com/view/teihajaf/
13. Holubar M, Meng L, Alegria W, Deresinski S. Bacteremia due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Update on New Therapeutic Approaches. *Infect Dis Clin North Am*. 2020; 34(4):849-61.
14. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(3):285-92.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202796

Presentación clínica de patologías no malignas que simulan leucemia cutis: a propósito de dos casos

Catrian Sotelo[a], Andrea B. Cervini[b], Eliana Cella[b], María L. Galluzzo[c], Jorge Rossi[d], Patricia Rubio[e], María S. Felice[f]

RESUMEN

La infiltración cutánea por células leucémicas conocida como *leucemia cutis* es una presentación infrecuente de esta patología y constituye un desafío diagnóstico.

Los diagnósticos como infecciones, otras patologías neoplásicas con afectación cutánea y los trastornos histiocíticos, entre otros, constituyen los principales diagnósticos diferenciales, ya que configuran un escenario pronóstico y terapéutico diferente.

Se presentan dos pacientes que fueron diagnosticados inicialmente como *leucemia cutis,* cuyo diagnóstico final fue de patologías no malignas.

Palabras clave: *enfermedades de la piel; diagnóstico diferencial; xantogranuloma juvenil; histiocitosis.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02796
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02796.eng

Cómo citar: Sotelo C, Cervini AB, Cella E, Galluzzo ML, et al. Presentación clínica de patologías no malignas que simulan leucemia cutis: a propósito de dos casos. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202796.

[a] Servicio de Hematología y Oncología Infantil; [b] Servicio de Dermatología Pediátrica; [c] Servicio de Anatomía Patológica;[d] Sector de Inmunología Celular; [e] Sector de Biología Molecular; [f] Sector de Leucemias y Linfomas, Servicio de Hematología y Oncología Infantil; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para *Catrian Sotelo: catrisotelo@gmail.com*

Financiamiento*: ninguno.*

Conflicto de intereses*: ninguno que declarar.*

Recibido*: 27-7-2022*
Aceptado*: 20-12-2022*

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 *leucemia cutis* es una patología infrecuente y se puede asociar a diferentes tipos de leucemia. En la leucemia mieloblástica aguda (LMA), un 30 % de los casos presentan manifestaciones extramedulares asociadas con mayor frecuencia a la variante monoblástica (FAB M5) con o sin compromiso medular asociado.[1] La incidencia es mayor en la población neonatal y durante el primer año de vida: esta forma de presentación asciende hasta un 50 % y suele asociarse a síndromes genéticos, como las trisomías 21,13 y 9, y el síndrome de Bloom.[2] Las lesiones cutáneas aparecen con mayor frecuencia después del diagnóstico hematológico, son concomitantes hasta en un 30 % y anteriores en menos del 10 %.[3,4]

Se desconoce la causa por la que se da la migración de las células leucémicas a la piel. Una de las hipótesis sostiene que hay migración impulsada por el receptor 4 de citocinas, el cual presenta una sobreexpresión aberrante en los blastos, atrayéndolos hacia este sitio.[3] Es importante tener en cuenta que las leucemias de los pacientes menores de un año frecuentemente presentan hiperleucocitosis y compromiso extramedular que se manifiesta como organomegalias, afectación de piel y/o sistema nervioso central (SNC).[5] La presencia de compromiso de piel no influye en el pronóstico de la enfermedad, que es desfavorable; alcanza según las series más representativas tasas de sobrevida del 20-30 %.[6,7] Además, se describe que, cuando se observa compromiso cutáneo, la incidencia de la afectación a nivel del SNC es frecuente, como expresión de diseminación de la enfermedad.[3,7,8]

Los diagnósticos como infecciones, otras patologías neoplásicas con afectación cutánea y los trastornos histiocíticos, entre otros, constituyen los principales diagnósticos diferenciales ya que configuran un escenario pronóstico y terapéutico diferente.

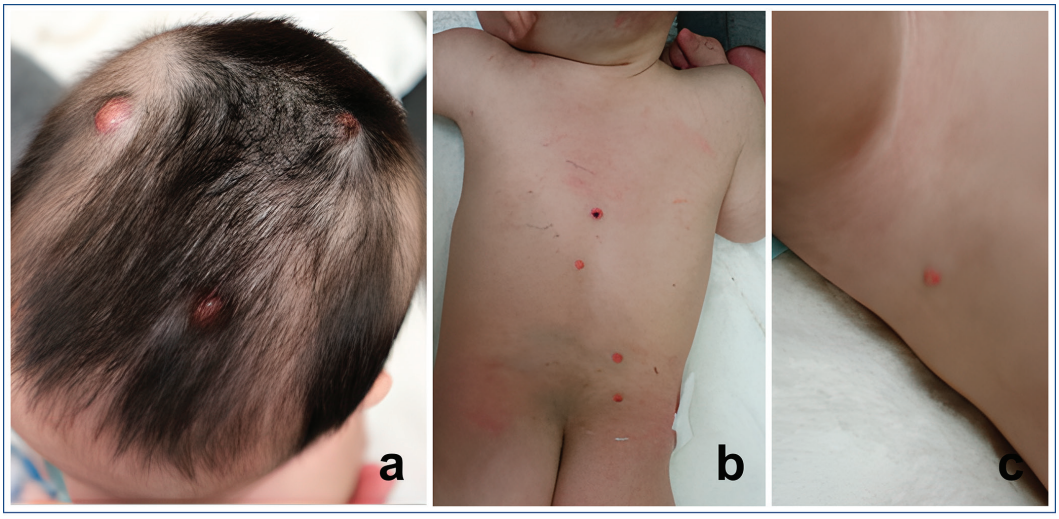
CASO CLÍNICO N.º 1

Paciente varón de 5 meses sin antecedentes de relevancia que consultó en su hospital de origen por múltiples pápulas y tumores de consistencia duro-elástica de 1-2 cm de diámetro, rosados, homogéneos, distribuidos en cuero cabelludo, cara, dorso y área del pañal, no dolorosos, de 2 meses de evolución (*Figura 1*).

Se solicitó hemograma, que presentó recuento de leucocitos normal con predominio linfocitario. Se realizó biopsia de una lesión dorsal, que informó infiltración mononuclear dérmica, con Ki67 30-40 % e inmunohistoquímica (IHQ) diagnóstica de proliferación mielo-mononuclear. La citometría de flujo fue positiva para HLA-DR, CD14, CD64, CD13 y CD11b, marcadores mielo-monocíticos.

Con sospecha inicial de *leucemia cutis,* consultó en nuestra institución, donde se realizó punción aspiración de médula ósea (MO) y se descartó infiltración leucémica, con análisis de transcripción reversa seguida de reacción

Figura 1. Fotografías del caso número 1. Se pueden observar pápulas y tumores eritemato-anaranjadas en la región cefálica (a), tronco (b) y axila (c)



en cadena de la polimerasa (RT-PCR) para descartar alteraciones del gen *KMT2A*, frecuentes en pacientes menores de 1 año con leucemia aguda, que resultaron negativos. Se realizó revisión del taco de anatomía patológica y nueva biopsia de piel, que mostró dermis con histiocitos xantomizados con células gigantes multinucleadas, e IHQ positiva para CD68 en los histiocitos; se confirmó el diagnóstico de xantogranuloma juvenil diseminado (XJD) (*Figura 2*).

Se realizaron estudios de estadificación y se encontró compromiso renal, pulmonar y hepático como manifestaciones de la forma diseminada de la enfermedad. El paciente inició tratamiento según el protocolo colaborativo internacional de la Histiocyte Society (LCH-IV). Actualmente, se encuentra en mejoría pero con enfermedad activa.

CASO CLÍNICO N.º 2

Paciente varón de 11 meses con antecedente de dermatitis atópica, que consultó por fiebre y neutropenia asociadas a nódulos subcutáneos rosados, no dolorosos, de 1 cm de diámetro, localizados en región cefálica y miembros superiores, de 5 meses de evolución.

Previamente, en otro centro se realizó biopsia de una lesión que informó *leucemia cutis*. Se realizó revisión del taco que mostró proliferación mieloide dermo-hipodérmica, con expresión de lisozima, positividad intensa para CD68 y CD43 focal (*Figura 3*). Se agregaron determinaciones IHQ, se encontró HLA DR y CD34 negativos, lo cual desestimó el diagnóstico de leucemia, que también fue descartado por citometría de flujo.

Se realizaron simultáneamente punciones de MO, cuyo informe histológico mostró aumento de la trama reticulínica, hemofagocitosis y freno madurativo mieloide, sin células neoplásicas. Se descartaron alteraciones moleculares asociadas a leucemia por RT-PCR.

Dada la disminución de precursores mieloides, se realizó el estudio de fallos medulares y se encontró déficit de hierro y vitaminas D y B12. Se realizó secuenciación del gen *ELANE* y *SDBS*, sin encontrarse alteraciones génicas con implicancia fenotípica; estudio de longitud telomérica que fue normal, test de diepoxibutano negativo y Next Generation Sequencing (NGS) que no mostró variantes de ADN compatibles con el cuadro del paciente. También se descartaron inmunodeficiencias.

El niño recibió factor estimulante de colonias (GM-CSF) con buena respuesta. Actualmente, no presenta neutropenia y las lesiones cutáneas se encuentran resueltas.

DISCUSIÓN

Se presentaron dos casos en los cuales la hipótesis diagnóstica inicial fue de *leucemia cutis*, patología infrecuente que se asocia en este grupo etario a LMA y en la cual el 30-50 % presenta manifestaciones extramedulares asociadas a la variante FAB M5.[1-4] Ambos pacientes presentaban edades en el rango de mayor incidencia de esta patología, sin embargo, es importante tener en cuenta que las leucemias en lactantes suelen presentarse con hiperleucocitosis, asociadas o no a leucostasis y compromiso extramedular, que se manifiesta por la infiltración de hígado, bazo, piel y SNC.[5-7] Al examen histopatológico se presenta un infiltrado denso de células inmaduras dentro de acúmulos

Figura 2. Anatomía patológica del caso número 1. En (a) se observa una proliferación celular densa en dermis reticular (hematoxilina-eosina, objetivo de campo). En (b) se observan células de mediano tamaño, con citoplasma eosinófilo con finas vacuolas (hematoxilina-eosina, objetivo 40X) que son positivas para CD163 (c), que evidencian la naturaleza histiocítica de la lesión

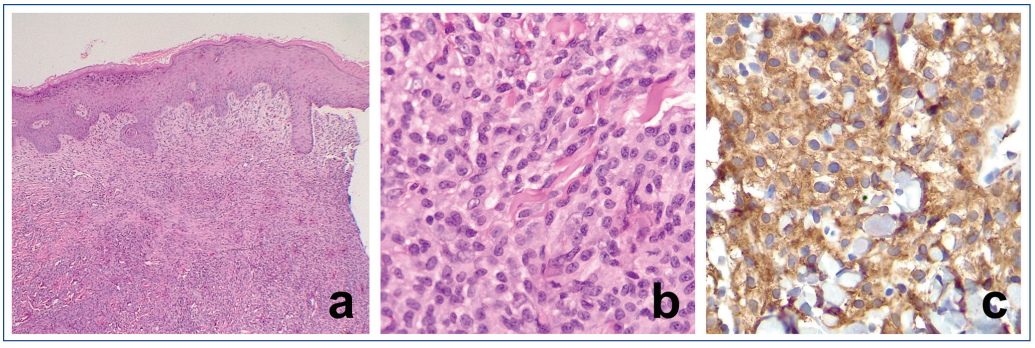
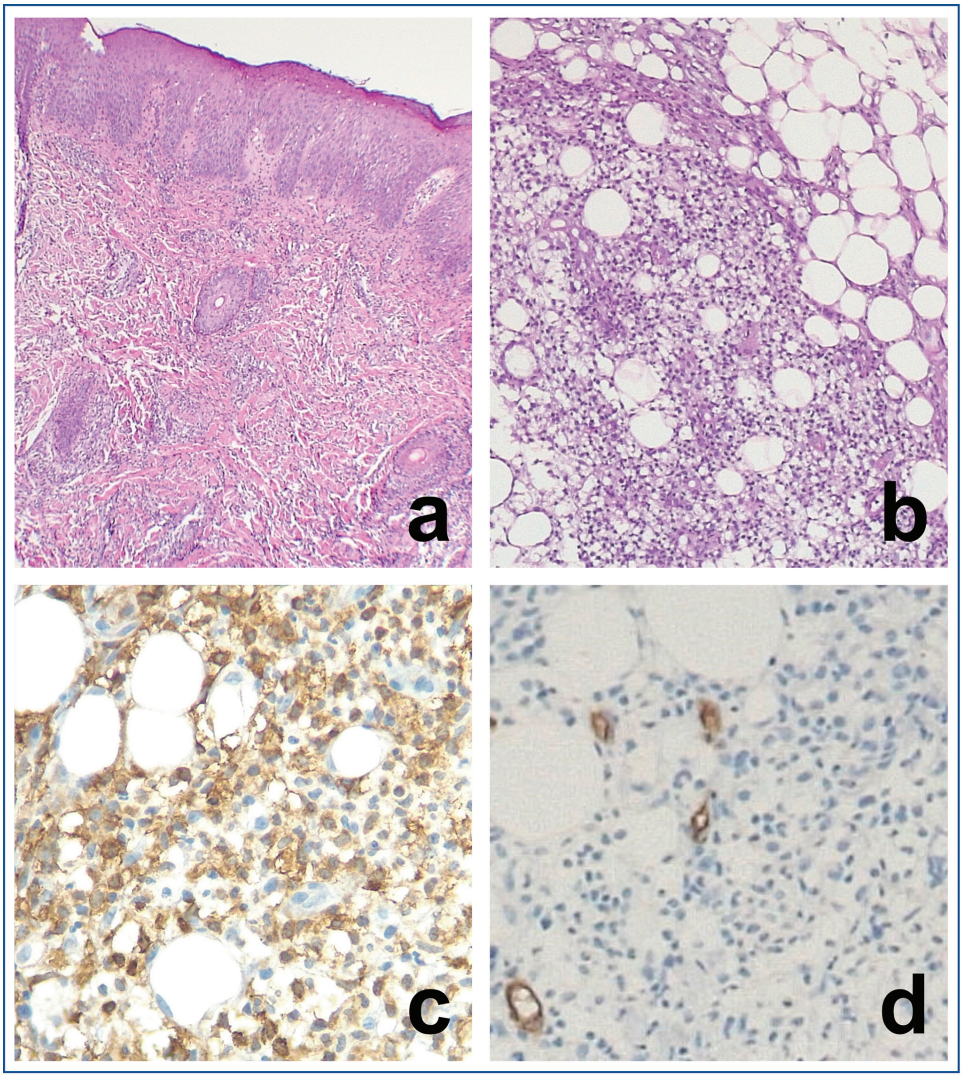


Figura 3. Anatomía patológica del caso número 2. Se puede observar en (a) y en (b) piel con infiltración celular densa, más evidente en hipodermis que incluye linfocitos maduros y en maduración (hematoxilina-eosina, objetivo de campo). En (c) se observa que las células infiltrativas son positivas para mieloperoxidasa, mientras que son negativas para CD34 (d). La marcación positiva en (d) corresponde al endotelio vascular



de colágeno en la dermis reticular y vasculitis. Dadas estas características, es probable que se presente coagulación intravascular (CID), que afecta el estado general.[8]

En los casos presentados, el estado clínico de ambos pacientes era bueno, no presentaban recuento leucocitario elevado, organomegalias, ni signos de CID.

La presencia de compromiso cutáneo no influye en el pronóstico de la leucemia, que es desfavorable; alcanza según las series más representativas tasas de supervivencia del 20-30 %.[6,7] Además, cuando se observa compromiso cutáneo, la incidencia de la afectación a nivel del SNC es frecuente.[7,8] El método estándar de oro para el diagnóstico es la biopsia de las lesiones con IHQ y estudio de biología molecular para detectar reordenamientos del gen *KMT2A* (previamente llamado gen *MLL*) el cual transloca con el gen *MLLT3* generando el transcripto de fusión *KMT2A-MLLT3*/t(9;11)(p21.3;q23.3), y se asocia a LMA M5 *de novo* en menores de un año, lo que configura un pronóstico desfavorable, con una mortalidad del 80 % al año del diagnóstico.[7,8]

Las biopsias de ambos pacientes presentaron infiltrados mononucleares con IHQ, CFM y estudio de biología molecular negativos.

Es importante tener en cuenta patologías que presentan similitud clínica con la *leucemia cutis*: en el caso 1, el diagnóstico fue XGJ, patología histiocitaria que corresponde al grupo "C" de histiocitosis (solo afectación cutánea) o al grupo "L" (afectación de otros órganos). Las características histológicas son idénticas: se observan histiocitos xantomizados y células gigantes tipo Touton y tipo cuerpo extraño. El origen de estas células es desconocido, aunque se postula que comparten características con los macrófagos dérmicos, ya que expresan factor XIIIa. Con IHQ se observa que los histiocitos expresan CD68 (100 %), vimentina, factor XIIIa (99 %) y lisozima, y son negativos para CD34, actina muscular lisa, S-100, CD1a y langerina. Los hallazgos moleculares encontrados en pacientes pediátricos incluyen mutaciones activantes de la vía MAPcinasa (proteincinasas activadas por mitógenos) (*BRAF V600*), fusiones de *NTRK 1* y mutaciones en *MAP2K1* y *CSF1R*[9].

Clínicamente, el XGJ se presenta como una lesión pápulo-nodular única o múltiple, de color rosado o amarillento, asintomática, localizada en cualquier región corporal en pacientes de entre 6 meses y 2 años.[10] La forma diseminada de la enfermedad es excepcional; la cámara anterior ocular es la localización extracutánea más frecuente; sigue en frecuencia pulmón, hígado, meninges, bazo y testículo.[11] Se trata de una patología benigna y, en general, no requiere tratamiento, sin embargo, si se presenta compromiso sistémico, se puede utilizar un esquema de corticoides y vinblastina.[12]

En el caso 2 el paciente presentó neutropenia asociada. Esto motivó inicialmente la búsqueda de causas secundarias, como infecciones, principalmente del grupo TORCH, que se manifiestan con hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y el aspecto *blueberry muffin syndrome* con nódulos subcutáneos azulados.[13] Otro diagnóstico diferencial en lactantes con compromiso cutáneo y del hemograma es el neuroblastoma, tumor maligno que desde la presentación congénita hasta los 18 meses puede implicar compromiso cutáneo en un 2 % y asocia compromiso de MO.[14] Sin embargo, otra característica importante en esta patología es el compromiso hepático por infiltración, situación que genera frecuentemente dificultad respiratoria restrictiva y condiciona el estado general del paciente, que en este caso era bueno.

Por último, en relación con el compromiso cutáneo en errores innatos de la inmunidad, se describe de forma infrecuente la presencia de nódulos fríos asociados a la inmunodeficiencia común variable, la grave combinada y los síndromes granulomatosos crónicos.[15] En este niño, el antecedente de dermatitis atópica y neutropenia obligaron a descartar esta entidad. Además, se realizó el estudio del fallo medular mieloide con estudios de complejidad creciente, desde la búsqueda de malabsorción, intoxicaciones e inmunodeficiencias, hasta la secuenciación genómica.

En ambos pacientes fue fundamental el abordaje interdisciplinario para llegar al diagnóstico correcto, el cual en ambos casos configuró escenarios diferentes en cuanto a tratamiento y pronóstico. ■

REFERENCIAS

1. Wagner G, Fenchel K, Back W, Schulz A, Sachse MM. Leukemia cutis: epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012; 10(1):27-36.
2. Roberts I, Fordham NJ, Rao A, Bain BJ. Neonatal leukaemia. *Br J Haematol.* 2018; 182(2):170-84.
3. Seymour JF, Pierce SA, Kantarjian HM, Keating MJ, Estey EH. Investigation of karyotypic, morphologic and clinical features in patients with acute myeloid leukemia blast cells expressing the neural cell adhesion molecule (CD56). *Leukemia.* 1994; 8(5):823-6.
4. Andriescu EC, Coughlin CC, Cheng CE, Prajapati VH, et al. Pediatric leukemia cutis: A case series. *Pediatr Dermatol.* 2019; 36(5):658-63.
5. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011; 117(19):5019-32.
6. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011; 118(14):3785-93.
7. Peruzzo L, Deu MA, Pennella C, Sanchez la Rosa C, et al. Leucemias agudas pediátricas con alteraciones en el gen KMT2A: experiencia en los últimos 20 años en una institución. *Revista Hematología.* 2021; 25(3):11-7.
8. Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J, Zimmermann M, et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood.* 2009; 114(12):2489-96.
9. Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016; 127(22):2672-81.
10. Paller AS, Mancini AJ. Histiocytosis and malignant skin diseases. In: Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence. 4th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2011.Págs.228-9.
11. Papadakis V, Volonaki E, Katsibardi K, Stefanaki K, et al. A rare case of neonatal systemic xanthogranulomatosis with severe hepatic disease and metachronous skin involvement. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 34(3):226-8.

12. Hernández-San Martin MJ, Vargas P, Aranibar L. Xantogranuloma juvenil: una entidad con amplio espectro clínico. *Actas Dermosifiliogr.* 2020; 111(9):725-33.
13. Mehta V, Balachandran C, Lonikar V. Blueberry muffin baby: a pictorial differential diagnosis. *Dermatol Online J.* 2008; 14(2):8.
14. Wang Z, Sun H, Li K, Yao W, et al. Prognostic factor analysis of stage 4S neuroblastoma in infant patients: A single center study. *J Pediatr Surg.* 2019; 54(12):2585-8.
15. Fernández-Teijeiro Alvarez A, Galán del Río P, Quintero Calcaño V, Montiano Jorge JI, et al. Nódulos subcutáneos como forma de presentación de síndrome linfoproliferativo maligno. *An Pediatr (Barc).* 2009; 71(2):148-52.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202796

Clinical presentation of non-malignant diseases mimicking leukemia cutis: A report of two cases

Catrian Sotelo[a], Andrea B. Cervini[b], Eliana Cella[b], María L. Galluzzo[c], Jorge Rossi[d], Patricia Rubio[e], María S. Felice[f]

ABSTRACT

The infiltration of leukemia cells into the skin, known as leukemia cutis, is a rare presentation of this disease and accounts for a diagnostic challenge.

The main differential diagnoses include infections, other neoplastic diseases with skin involvement and histiocytic disorders, among others, as they entail different prognostic and therapeutic approaches.

Here we describe two patients who were initially diagnosed with leukemia cutis, whose final diagnosis was of non-malignant diseases.

Keywords: *skin disease; differential diagnosis; juvenile xanthogranuloma; histiocytosis.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02796.eng

To cite: Sotelo C, Cervini AB, Cella E, Galluzzo ML, et al. Clinical presentation of non-malignant diseases mimicking leukemia cutis: A report of two cases. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202796.

[a] Department of Pediatric Hematology and Oncology; [b] Department of Pediatric Dermatology; [c] Division of Anatomic Pathology; [d] Division of Cellular Immunology; [e] Division of Molecular Biology; [f] Division of Leukemia and Lymphoma, Department of Pediatric Hematology and Oncology; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to *Catrian Sotelo: catrisotelo@gmail.com*

Funding*: None.*

Conflict of interest*: None.*

Received*: 7-27-2022*
Accepted*: 12-20-2022*

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

Leukemia cutis is a rare disease that may be associated with different types of leukemia. In acute myeloblastic leukemia (AML), 30% of cases develop extramedullary manifestations most frequently associated with the monoblastic variant (FAB M5), with or without associated marrow involvement.[1] Its incidence is higher in the neonatal population and during the first year of life: as much as 50% have this presentation, which is usually associated with genetic syndromes, such as trisomies 21, 13, and 9, and Bloom syndrome.[2] Skin lesions appear most frequently after hematological diagnosis and occur concomitantly in up to 30% of cases and prior to diagnosis in less than 10%.[3,4]

The cause for the migration of leukemia cells to the skin is unknown. One hypothesis proposes that migration is driven by cytokine receptor 4, which is aberrantly overexpressed in the blasts, attracting them to this site.[3] It is worth taking into account that leukemias in patients under 1 year of age usually present with hyperleukocytosis and extramedullary involvement, which manifests as organomegaly, skin and/or central nervous system (CNS) involvement.[5] The presence of skin involvement does not influence the prognosis of leukemia, which is unfavorable; according to the most representative series, survival rates reach 20–30%.[6,7] In addition, it has been reported that when skin involvement is observed, the incidence of CNS involvement is frequent, as an expression of disease dissemination.[3,7,8]

The main differential diagnoses include infections, other neoplastic diseases with skin involvement and histiocytic disorders, among others, as they entail different prognostic and therapeutic approaches.

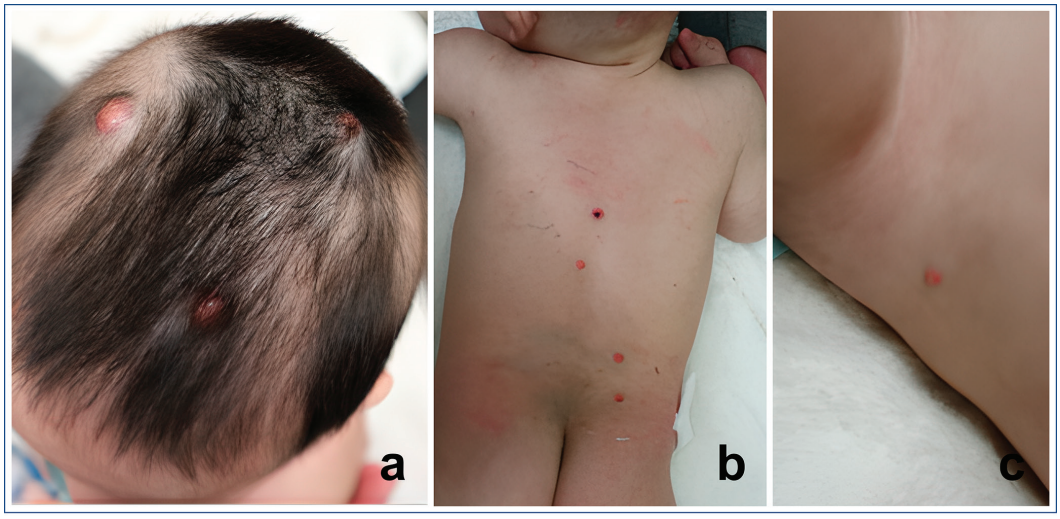
CASE REPORT 1

This was a 5-month-old, male patient with no relevant medical history, who consulted at the referring hospital for multiple, hard-elastic, pink, homogeneous, painless tumors and papules that measured 1–2 cm in diameter located on his scalp, face, back, and diaper area for the past 2 months (*Figure 1*).

A complete blood count was done; result showed a normal leukocyte count with lymphocyte predominance. A biopsy of a lesion on the back was performed, which showed mononuclear cell infiltration into the dermis, with Ki67 30–40% and immunohistochemistry (IHC) diagnostic of myelo-mononuclear proliferation. A flow cytometry was positive for HLA-DR, CD14, CD64, CD13, and CD11b, myelo-monocytic markers.

The initial suspicion was leukemia cutis, so the patient was referred to our hospital, where a bone marrow aspiration was performed and leukemic infiltration was ruled out. A reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) was done to rule out alterations in the *KMT2A* gene, which are frequent in patients under 1 year of age with acute leukemia; results were negative. The pathology block was reviewed; a new skin biopsy was performed, which showed

Figure 1. Case 1. Erythematous, orange-colored papules and tumors in the head (a), trunk (b), and armpit (c)



xanthomized histiocytes with multinucleated giant cells in the dermis and positive IHC for CD68 in the histiocytes. The diagnosis of disseminated juvenile xanthogranuloma (JXG) was confirmed (*Figure 2*).

Staging studies were performed and kidney, lung, and liver involvement were found as manifestations of disseminated JXG. The patient started receiving treatment according to the International Collaborative Treatment Protocol (LCH-IV) established by the Histiocyte Society. He is currently recovering, but his disease is active.

CASE REPORT 2

An 11-month-old, male patient with a history of atopic dermatitis consulted for fever and neutropenia associated with pink, painless subcutaneous nodules that measured 1 cm in diameter, located on his head and upper limbs for the past 5 months.

Previously, a biopsy of a lesion had been performed in another facility, which reported leukemia cutis. The review of the biopsy block showed myeloid proliferation in the dermis and hypodermis, with lysozyme expression and intense positivity for CD68 and CD43 (focal) (*Figure 3*). IHC determinations were also performed; HLA-DR and CD34 were negative, and this ruled out the diagnosis of leukemia, which was also ruled out by flow cytometry.

The histologic report of the bone marrow biopsies done simultaneously showed an increase in the reticulin structure, hemophagocytosis, and myeloid maturation arrest, without neoplastic cells. Molecular alterations associated with leukemia were ruled out by RT-PCR.

Given the decrease in myeloid precursors, a test for bone marrow failure was performed, which found iron and vitamins D and B12 deficiency. The sequencing of the *ELANE* and *SDBS* genes did not find gene alterations with phenotypic implications; the telomere length study was normal; the diepoxybutane test was negative; and the next-generation sequencing (NGS) did not show DNA variants compatible with the patient's condition. Immunodeficiencies were also ruled out.

The patient received colony-stimulating factor (GM-CSF), with adequate response. At present, he does not have neutropenia, and the skin lesions have resolved.

DISCUSSION

Here we described two cases for whom the initial diagnostic hypothesis was leukemia cutis, a rare disease associated with AML in this age group, with extramedullary manifestations associated with the FAB M5 variant present in 30–50% of patients.[1–4] Although both patients were in the age range of higher incidence of leukemia, it is important to take into account that leukemias in infants usually present with hyperleukocytosis, associated or not with leukostasis and extramedullary involvement, which is manifested by infiltration of the liver, spleen, skin, and CNS.[5–7] The histopathological examination shows a dense infiltrate of immature cells within collagen accumulations in the reticular dermis and vasculitis. Given these features, intravascular coagulation (IVC) is likely to be present, which has an impact on the general condition.[8]

In the cases described here, the clinical status

Figure 2. Pathological examination of case 1. (a) Dense cell proliferation is observed in the reticular dermis (hematoxylin and eosin staining, field objective). (b) Medium-sized cells with eosinophilic cytoplasm containing fine vacuoles (hematoxylin and eosin staining, 40X magnification) are observed, which are positive for CD163 (c) and evidence the histiocytic nature of the lesion

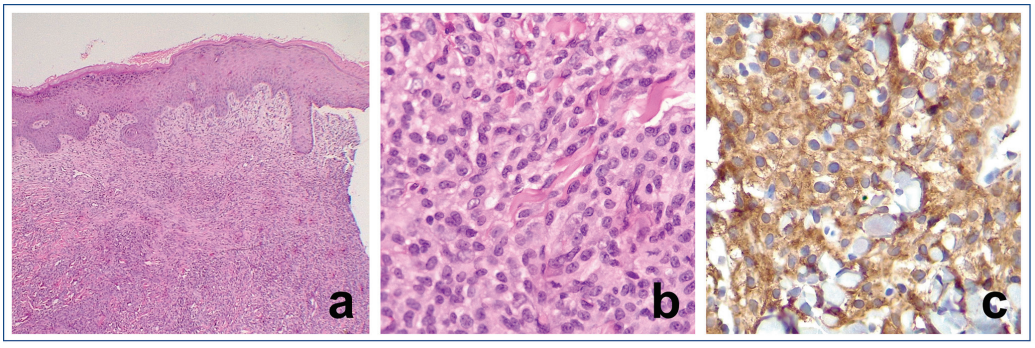
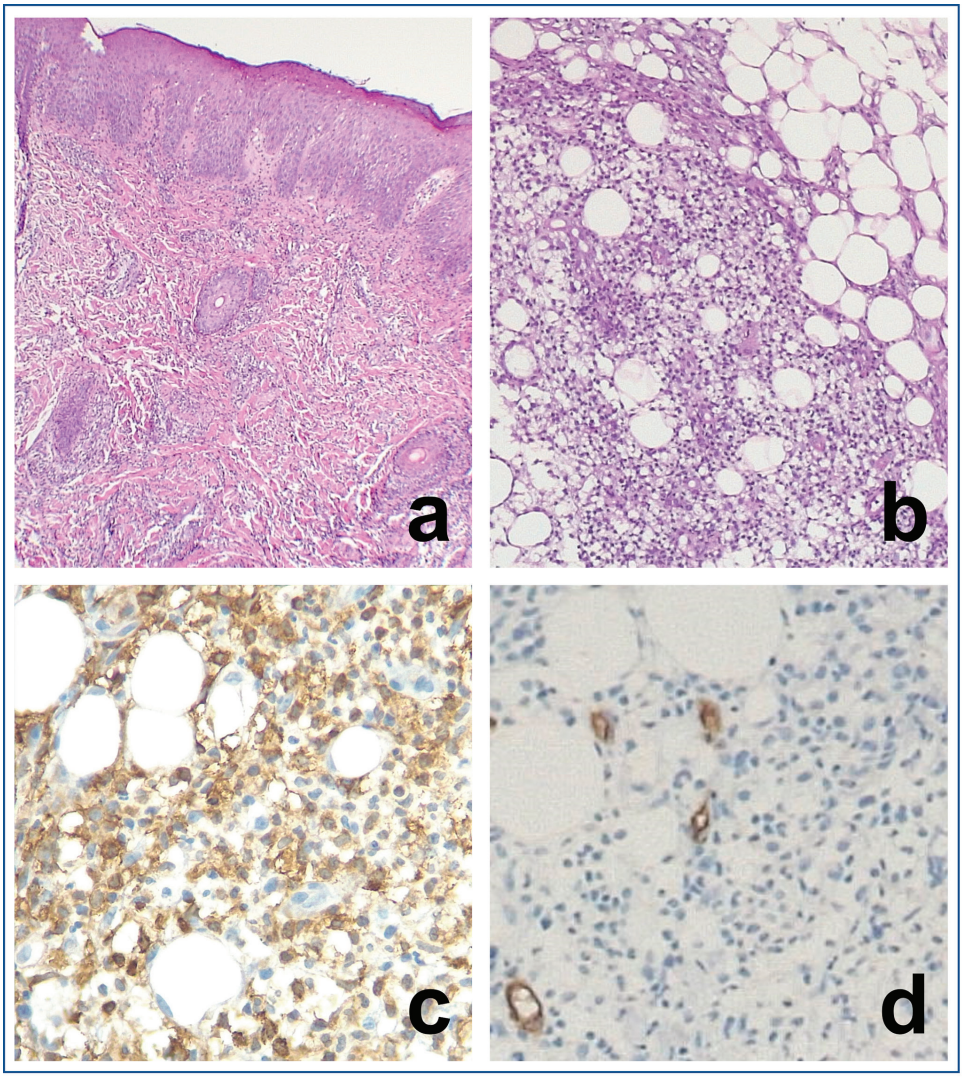


Figure 3. Pathological examination of case 2. (a) and (b) show dense cell infiltration into the skin, which is more evident in the hypodermis, and includes mature and maturing lymphocytes (hematoxylin and eosin staining, field objective). (c) Infiltrating cells are positive for myeloperoxidase, but negative for CD34 (d). The positive marking in (d) corresponds to vascular endothelium



of both patients was adequate, with no elevated white blood cell count, organomegaly, or signs of IVC.

The presence of skin involvement does not influence the prognosis of leukemia, which is unfavorable; according to the most representative series, survival rates reach 20–30%.[6,7] In addition, when skin involvement is observed, the incidence of CNS involvement is frequent.[7,8] The gold standard diagnostic method is a biopsy of the lesions with IHC and molecular biology tests to look for rearrangements of the *KMT2A* gene (previously called *MLL* gene), which translocates with the *MLLT3* gene thus causing the *KMT2A-MLLT3*/t(9;11)(p21.3;q23.3) fusion transcript, and is associated with *de novo* AML-M5 in children under 1 year of age, which results in an unfavorable prognosis, with a mortality of 80% 1 year after diagnosis.[7,8]

The biopsies of both patients showed mononuclear infiltrates with negative IHC, multiparameter flow cytometry, and molecular biology tests.

It is important to consider diseases whose

clinical characteristics are similar to those of leukemia cutis: in case 1, the diagnosis was JXG, a histiocytic disorder included in group C histiocytosis (skin involvement only) or group L histiocytosis (involvement of other organs). The histologic characteristics are identical: xanthomized histiocytes and Touton and foreign-body giant cells are observed. The origin of these cells is unknown, although it has been proposed that they share characteristics with dermal macrophages, since they express factor XIIIa. The IHC shows that histiocytes express CD68 (100%), vimentin, factor XIIIa (99%), and lysozyme and are negative for CD34, smooth muscle actin, S-100, CD1a, and langerin. Molecular findings found in pediatric patients include activating mutations of the mitogen-activated protein (MAP) kinase pathway (*BRAF V600*), *NTRK 1* fusions, and mutations in the *MAP2K1* and *CSF1R* genes.[9]

Clinically, JXG presents as a single or multiple, pink or yellowish, asymptomatic, papulo-nodular lesion located in any region of the body in patients between 6 months and 2 years of age.[10] The disseminated form of the disease is very rare; the anterior chamber of the eye is the most frequent extracutaneous site, followed by the lung, liver, meninges, spleen, and testis.[11] It is a benign disease and, in general, does not require treatment; however, if systemic involvement is present, treatment with corticosteroids and vinblastine may be indicated.[12]

In case 2, the patient had associated neutropenia. Based on this, secondary causes were initially looked for, such as infections, mainly of the TORCH group, which manifest as hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia, and the blueberry muffin syndrome appearance with bluish subcutaneous nodules.[13] Another differential diagnosis in infants with skin involvement and blood count alterations is neuroblastoma, a malignant tumor that may present with skin involvement in 2% and may be associated with bone marrow involvement when occurring congenitally and up to 18 months of age.[14] However, another important characteristic of JXG is liver involvement due to infiltration, a situation that frequently generates restrictive respiratory distress and impairs the patient's general condition, which in this case was good.

Finally, in relation to skin involvement in inborn errors of immunity, the presence of cold nodules associated with common variable immunodeficiency, severe combined immunodeficiency, and chronic granulomatous syndrome has been rarely described.[15] In this child, the history of atopic dermatitis and neutropenia made it necessary to rule out this disease. In addition, the study of myeloid bone marrow failure was carried out using tests of increasing complexity, from the search for malabsorption, poisoning, and immunodeficiency to genomic sequencing.

In both patients, the interdisciplinary approach was critical to reach an adequate diagnosis, which in both cases resulted in different scenarios in terms of treatment and prognosis. ■

REFERENCES

1. Wagner G, Fenchel K, Back W, Schulz A, Sachse MM. Leukemia cutis: epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012; 10(1):27-36.
2. Roberts I, Fordham NJ, Rao A, Bain BJ. Neonatal leukaemia. *Br J Haematol.* 2018; 182(2):170-84.
3. Seymour JF, Pierce SA, Kantarjian HM, Keating MJ, Estey EH. Investigation of karyotypic, morphologic and clinical features in patients with acute myeloid leukemia blast cells expressing the neural cell adhesion molecule (CD56). *Leukemia.* 1994; 8(5):823-6.
4. Andriescu EC, Coughlin CC, Cheng CE, Prajapati VH, et al. Pediatric leukemia cutis: A case series. *Pediatr Dermatol.* 2019; 36(5):658-63.
5. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011; 117(19):5019-32.
6. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011; 118(14):3785-93.
7. Peruzzo L, Deu MA, Pennella C, Sanchez la Rosa C, et al. Leucemias agudas pediátricas con alteraciones en el gen KMT2A: experiencia en los últimos 20 años en una institución. *Revista Hematología.* 2021; 25(3):11-7.
8. Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J, Zimmermann M, et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood.* 2009; 114(12):2489-96.
9. Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016; 127(22):2672-81.
10. Paller AS, Mancini AJ. Histiocytosis and malignant skin diseases. In: Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence. 4th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2011.Pages 228-9.
11. Papadakis V, Volonaki E, Katsibardi K, Stefanaki K, et al. A rare case of neonatal systemic xanthogranulomatosis with severe hepatic disease and metachronous skin involvement. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 34(3):226-8.
12. Hernández-San Martin MJ, Vargas P, Aranibar L. Xantogranuloma juvenil: una entidad con amplio espectro clínico. *Actas Dermosifiliogr.* 2020; 111(9):725-33.
13. Mehta V, Balachandran C, Lonikar V. Blueberry muffin baby: a pictorial differential diagnosis. *Dermatol Online J.*

2008; 14(2):8.
14. Wang Z, Sun H, Li K, Yao W, et al. Prognostic factor analysis of stage 4S neuroblastoma in infant patients: A single center study. *J Pediatr Surg.* 2019; 54(12):2585-8.
15. Fernández-Teijeiro Alvarez A, Galán del Río P, Quintero Calcaño V, Montiano Jorge JI, et al. Nódulos subcutáneos como forma de presentación de síndrome linfoproliferativo maligno. *An Pediatr (Barc).* 2009; 71(2):148-52.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202825

Evolución clínico funcional de pacientes con fibrosis quística tratados con lumacaftor/ivacaftor en un centro pediátrico. Serie de casos

M. Sol Fernández Sardá[a], Lourdes Báez Mellid[a], Paula Brizuela[a], Manuela Dicembrino[a], Hilda Giugno[a], Claudio Castaños[a]

RESUMEN

Los moduladores de la proteína reguladora transmembrana de fibrosis quística (CFTR) tratan el defecto de esta proteína. El objetivo es describir la evolución de niños con fibrosis quística tratados con lumacaftor/ivacaftor.

Se trata de una serie de 13 pacientes de 6 a 18 años con ≥ 6 meses de tratamiento. Se analizaron el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), puntaje Z del índice de masa corporal (IMC), antibioticoterapia/año, antes del tratamiento y durante 24 meses posteriores.

A los 12 meses (9/13) y 24 meses (5/13), la mediana de cambio del porcentaje del predicho VEF1 (ppVEF1) fue de 0,5 pp [-2-12] y 15 pp [8,7-15,2], y del puntaje Z de IMC de 0,32 puntos [-0,2-0,5] y 1,23 puntos [0,3-1,6]. El primer año (11/13) la mediana de días de uso de antibiótico disminuyó de 57 a 28 (oral) y de 27 a 0 (intravenoso). Dos niños evidenciaron eventos adversos asociados.

Palabras clave: *fibrosis quística; lumacaftor; ivacaftor; infecciones del sistema respiratorio; pediatría.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02825
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02825.eng

Cómo citar: Fernández Sardá MS, Báez Mellid L, Brizuela P, Dicembrino M, et al. Evolución clínico funcional de pacientes con fibrosis quística tratados con lumacaftor/ivacaftor en un centro pediátrico. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202825.

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

***Correspondencia para** M. Sol Fernández Sardá: mariasolfs@gmail.com*

***Financiamiento**: ninguno.*

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

***Recibido**: 22-8-2022*
***Aceptado**: 13-1-2023*

sta 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 fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, caracterizada por la disfunción de glándulas exocrinas. El gen causal codifica una proteína reguladora de transmembrana de fibrosis quística (CFTR), canal de cloro y bicarbonato.[1] La mutación más frecuente es ΔF508.[2-4] La función anormal o ausencia de CFTR produce un defecto en la composición iónica y en la hidratación de las secreciones de diferentes órganos. Típicamente cursa con enfermedad pulmonar crónica y progresiva,[1,5] e insuficiencia pancreática exocrina determinando malabsorción y falla del crecimiento.[3,6] El compromiso respiratorio es la principal causa de morbimortalidad.[1,3]

Las terapias moduladoras del CFTR se dirigen al defecto subyacente de la proteína para restaurar su función. El lumacaftor, corrector, mejora el tráfico intracelular de la proteína hasta la membrana, y el ivacaftor, potenciador, mejora la apertura del canal una vez inserto.[2,7] La combinación lumacaftor/ivacaftor está indicada en pacientes con mutación ΔF508 homocigota. Fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por su sigla en inglés) en 2015, inicialmente para pacientes > 12 años,[8] y en 2018 para > 2 años.[9]

En Argentina se encuentran disponibles para ≥ 6 años: ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor y tezacaftor/elexacaftor/ivacaftor.[10]

El objetivo de este trabajo es describir la evolución clínica y de la función pulmonar de niños con FQ tratados con lumacaftor/ivacaftor de producción nacional.

MÉTODOS

Serie de casos clínicos. Se revisaron historias clínicas (HC) de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión: 6 a 18 años, con FQ, mutación ΔF508 homocigota tratados con lumacaftor/ivacaftor de producción nacional durante ≥ 6 meses, seguidos en el centro de FQ del Hospital Garrahan de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina, desde diciembre de 2018 hasta diciembre de 2021. Se excluyeron pacientes con datos incompletos en HC.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética, con eximición de consentimiento informado.

Las variables de interés se analizaron a los 12 meses previos al inicio del tratamiento, al inicio, a los 6 meses y, en aquellos disponibles, a los 12, 18 y 24 meses posteriores.

La función pulmonar se evaluó mediante espirometría y se tomó el valor basal del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), calculado como el promedio de ≥ 2 mediciones por cada período de tiempo analizado, expresado como porcentaje del predicho (ppVEF1). Se utilizaron valores espirométricos de referencia GLI-2012.

El estado nutricional se evaluó mediante el índice de masa corporal (IMC) y su puntaje Z.

Se analizó el uso de antibiótico acumulado, calculando el número total de días de uso de antibiótico de cada paciente/año, como medida subrogante de exacerbación respiratoria.

Se compararon los valores de test del sudor, pretratamiento y a 1-3 meses postratamiento. Las muestras se recolectaron con dispositivo Macroduct® y el valor de cloruro de sodio (NaCl) se registró cuantitativamente.

Se consideraron efectos adversos relacionados con el tratamiento objetivados mediante pruebas complementarias: alteraciones electrocardiográficas, aumento de transaminasas o alteración del fondo de ojo.[11,12]

El análisis descriptivo se realizó en R studio. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes o proporciones, y las cuantitativas, como mediana con rangos intercuartílicos [RIC].

RESULTADOS

Se revisaron 19 HC de pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor. Se excluyeron 6: 5 por HC incompleta y 1 por discontinuación de la medicación secundaria a aversión a la vía oral. Las características clínico-demográficas de los 13 pacientes incluidos se resumen en la *Tabla 1*. Completaron 24 meses de seguimiento 5/13 niños.

Se obtuvieron datos del total (13/13) de pacientes previo al inicio del tratamiento y a los 6 meses posteriores, de 9/13 a los 12 meses, de 7/13 a los 18 meses y de 5/13 a los 24 meses para las variables de función pulmonar y estado nutricional.

La mediana del ppVEF1 basal anual previo al inicio de tratamiento fue de 61,2 % [48-72,3] y se observó una mediana de aumento de 1,8 puntos porcentuales (pp) [-3,5-7,7], 0,5 pp [-2-12], 6,7 pp [2,5-14,6] y 15 pp [8,7-15,2] a los 6, 12, 18 y 24 meses de tratamiento respectivamente, respecto al valor inicial (*Figura 1*). No se observó mejoría de la función pulmonar en niños con ppVEF1 basal anual previo al inicio del tratamiento ≤ 40 % (2/13) o > 80 % (3/13),

Tabla 1. Características de la población

Características de la población	n = 13
Sexo masculino - n/total	7/13
Edad (años) al inicio tratamiento *	13 [9-15]
ppVEF1 basal anual al inicio de tratamiento *	61,2 % [48-72,3]
IMC (kg/m^2) al inicio del tratamiento *	16,4 [14,7-17,7]
Infección crónica ** - n/total	
SAMR	4/13
PA	4/13
Comorbilidades - n/total	
trasplante hepático	1/13
insuficiencia respiratoria crónica	1/13

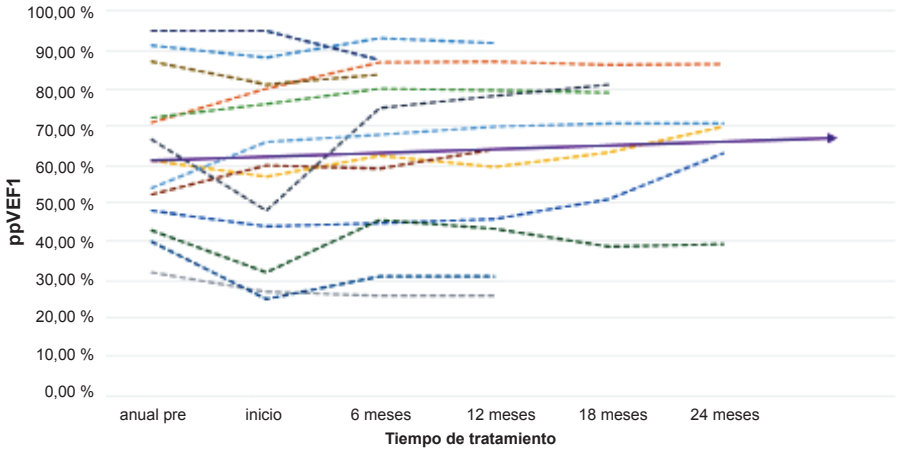
**Variable con distribución no normal, expresada como mediana y rango intercuartílico.*
***Infección crónica: presencia de un mismo germen en > 50 % de los cultivos (mín. 4 muestras) en los últimos 12 meses[7]*
ppVEF1: porcentaje del predicho volumen espiratorio forzado en el primer segundo.
IMC: índice de masa corporal.
SAMR: estafilococo meticilino resistente.
PA: Pseudomonas aeruginosa.

con una mediana de cambio del ppVEF1 a los 12 meses de -7,5 pp y 0,5 pp, respectivamente.

La mediana de IMC previo al inicio del tratamiento fue de 16,4 kg/m^2 [14,7-17,7]. Se observó una mediana de cambio del puntaje Z de IMC de -0,11 puntos [-0,2-0,5], 0,32 puntos [-0,2-0,5], 0,68 puntos [0,1-1] y 1,23 puntos [0,3-1,6] a los 6, 12, 18 y 24 meses postratamiento respectivamente comparado al valor inicial (*Figura 2*).

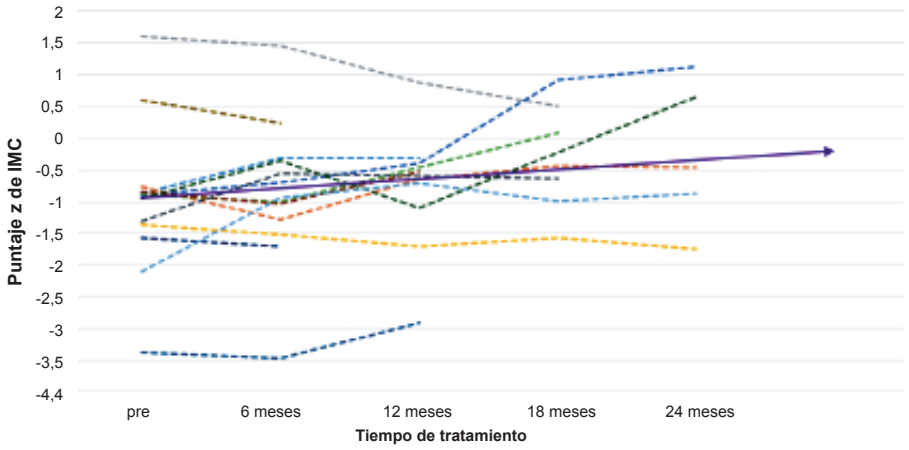
Respecto al uso de antibiótico/año, se obtuvieron datos de 11/13 pacientes a los 12 meses postratamiento y de 5/13 a los 24 meses. La mediana de uso de antibiótico oral/año fue de 56 días [18-63] el año pretratamiento, 28 días [0-46] el primer año y 14 días [7-21,5] el segundo año postratamiento. La mediana de uso de antibiótico intravenoso/año fue de 27 días [12,5-35,5] el año previo a iniciar y de 0 días [0-32,5; 0-15] el primer y el segundo año de tratamiento. Los pacientes con ppVEF1 basal ≤ 40 % (2/13) que no tuvieron mejoría de la función pulmonar requirieron antibiótico por vía oral 63 y 42 días/año pretratamiento; 0 y 21 días/

Figura 1. Evolución del ppVEF1



Se grafican en línea punteada los ppVEF1 basales por cada paciente según período de tiempo de tratamiento con lumacaftor/ivacaftor y en línea continua la tendencia de la mediana de valores.
ppVEF1: porcentaje del predicho volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Figura 2. Evolución del puntaje z de IMC



Se grafica en línea punteada los puntajes z de IMC de cada paciente según período de tiempo de tratamiento con lumacaftor/ivacaftor y en línea continua la tendencia de la mediana de valores.
IMC: índice de masa corporal.

año el primer año postratamiento. Con respecto a la antibioticoterapia intravenosa, en un paciente descendió el tiempo de uso y en otro se mantuvo: recibieron 70 y 42 días/año pretratamiento; 0 y 42 días/año el primer año postratamiento, respectivamente.

Seis pacientes realizaron test del sudor pre- y postratamiento con una mediana de NaCl de 120 meq/L [107-125] pretratamiento y 110 meq/L [103,5-112,5] postratamiento, lo que representa una reducción del 8,3 %.

Un niño registró aumento de transaminasas < 3 veces el valor normal al mes y otro presentó leve opacidad del cristalino al segundo mes postratamiento. Ninguno requirió suspender medicación.

Un paciente trasplantado hepático recibió lumacaftor/ivacaftor con buena tolerancia, sin incremento de transaminasas.

DISCUSIÓN

En esta serie, los pacientes mostraron un aumento del ppVEF1 mayor a lo reportado en la bibliografía. Los estudios pivotales, fase 3, TRAFFIC y TRANSPORT evaluaron la eficacia de la combinación lumacaftor/ivacaftor vs. placebo en pacientes ≥ 12 años, evidenciando un cambio absoluto medio en el ppVEF1 de 2,6 a 4,0 pp (p < 0,001) a los 6 meses de tratamiento.[8] El estudio PROGRESS, que evaluó la eficacia a largo plazo del tratamiento con lumacaftor/ivacaftor en pacientes ≥ 12 años, mostró un cambio absoluto en el ppVEF1 como mínimos cuadrados promedio de 1,1 pp (IC95% 0-2,2; p = 0,05) a los 24 meses postratamiento.[13] Chilvers y col., observaron un aumento del ppVEF1 como mínimos cuadrados promedio de 3,1 pp (IC95% 1,0-5,1) a los 30 meses de tratamiento con lumacaftor/ivacaftor en niños de 6-11 años.[14]

Los pacientes del estudio mostraron una mediana de cambio del puntaje Z de IMC de 1,23 puntos a los 24 meses postratamiento. Los estudios TRANSPORT y PROGRESS reportaron aumentos en el valor absoluto del IMC.[8] PROGRESS observó un aumento como mínimos cuadrados promedio de 0,96 (IC95% 0,81-1,11; p < 0,0001) a los 30 meses postratamiento.[13]

En concordancia con nuestros hallazgos, el análisis combinado de los estudios TRAFFIC-TRANSPORT mostró disminución de las exacerbaciones pulmonares entre el 30 % y el 39 % en los grupos tratados con lumacaftor/ivacaftor vs. placebo.[8] En el análisis *post hoc,* estos estudios demostraron que la reducción de las exacerbaciones respiratorias se produjo incluso en pacientes sin mejoría temprana de la función pulmonar.[15] Asimismo, el estudio PROGRESS observó una tasa de exacerbaciones de 0,65 eventos/paciente/año (IC95% 0,56-0,75) en el grupo tratado vs. 1,14 en el control (IC95% 0,97-1,34).[13]

Si bien el aumento de transaminasas y la opacidad del cristalino están entre los efectos adversos descriptos y requieren controles, la combinación lumacaftor/ivacaftor ha demostrado su seguridad en pediatría.[8,12-14]

Este estudio es el primero en describir el efecto en la evolución, a corto y mediano plazo, de niños con FQ bajo tratamiento lumacaftor/ivacaftor de industria argentina, seguidos en un centro de referencia. Dado su pequeño tamaño muestral, sin grupo control, no se aplicaron pruebas estadísticas sobre los resultados y los datos deben ser interpretados con precaución.

A pesar de ser una medicación que pierde vigencia por la reciente disponibilidad de tezacaftor/elexacaftor/ivacaftor, más eficaz y segura con mayor alcance de pacientes, se trata de una opción válida como puente hasta lograr el acceso a aquella.

CONCLUSIONES

En esta serie, los niños con FQ tratados con lumacaftor/ivacaftor mostraron mejoría del ppVEF1 y del puntaje Z de IMC, y disminución del uso de antibióticos por exacerbaciones respiratorias. ■

REFERENCIAS

1. Wilmott R, Deterding R, Li A, Ratjen F, et al. kendig: Enfermedades respiratorias en niños. 9° ed. Barcelona: Elsevier; 2019.
2. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, Comité Nacional de Gastroenterología, Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. *Arch Argent Pediatr.* 2021; 119:S17-35.
3. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009; 373(9678):1891-904.
4. Farinha CM, Amaral MD. Most F508del-CFTR is targeted to degradation at an early folding checkpoint and independently of calnexin. *Mol Cell Biol.* 2005; 25(12):5242-52.
5. Deeks ED. Lumacaftor/Ivacaftor: A Review in Cystic Fibrosis. *Drugs.* 2016; 76(12):1191-201.
6. Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 12(9):853-62.
7. Comités Nacionales de Neumonología, Nutrición, Gastroenterología, Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con Fibrosis Quística. Actualización. 2014. [Acceso: 13 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/gu-iacutea-de-diagn-oacutestico-y-tratamiento-de-pacientescon-fibrosis-qu-iacutestica-actualizaci-oacuten.pdf
8. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015; 373(3):220-31.
9. U.S. Food and Drug Administration. *ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor).* 2018. [Acceso: 17 de augosto de 2022]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211358s000lbl.pdf
10. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud. Moduladores y potenciadores para el tratamiento de personas con fibrosis quística con mutaciones Clase II (F508del) en el CFTR. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 18. 2022. [Acceso: 15 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-18-moduladores-en-fq.pdf
11. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(7):557-67.
12. Talamo Guevara M, McColley SA. The safety of lumacaftor and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017; 16(11):1305-11.
13. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(2):107-18.
14. Chilvers MA, Davies JC, Milla C, Tian S, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(7):721-32.
15. McColley SA, Konstan MW, Ramsey BW, Stuart Elborn J, et al. Lumacaftor/Ivacaftor reduces pulmonary exacerbations in patients irrespective of initial changes in FEV_1. *J Cyst Fibros.* 2019; 18(1):94-101.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202202825

Clinical and functional course of patients with cystic fibrosis treated with lumacaftor/ivacaftor at a children's hospital. A case series

M. Sol Fernández Sardá[a], *Lourdes Báez Mellid*[a], *Paula Brizuela*[a], *Manuela Dicembrino*[a], *Hilda Giugno*[a], *Claudio Castaños*[a]

ABSTRACT

Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) modulators treat defective CFTR protein. Our objective is to describe the course of children with cystic fibrosis treated with lumacaftor/ivacaftor.

This is a case series of 13 patients aged 6 to 18 years with ≥ 6 months of treatment. Forced expiratory volume in the first second (FEV1), body mass index (BMI) Z-score, antibiotic therapy/year, before treatment and for 24 months after treatment were analyzed.

At 12 months (9/13) and 24 months (5/13), the median change in the percent predicted FEV1 (ppFEV1) was 0.5 pp (-2–12) and 15 pp (8.7–15.2) and the BMI Z-score was 0.32 points (-0.2–0.5) and 1.23 points (0.3–1.6). In the first year, in 11/13 patients, the median number of days of antibiotic use decreased from 57 to 28 (oral) and from 27 to 0 (intravenous). Two children had associated adverse events.

Keywords: *cystic fibrosis; lumacaftor; ivacaftor; respiratory tract infections; pediatrics.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02825.eng

To cite: Fernández Sardá MS, Báez Mellid L, Brizuela P, Dicembrino M, et al. Clinical and functional course of patients with cystic fibrosis treated with lumacaftor/ivacaftor at a children's hospital. A case series. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202825.

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

Correspondence to *M. Sol Fernández Sardá: mariasolfs@gmail.com*

Funding*: None.*

Conflict of interest*: None.*

Received*: 8-22-2022*
Accepted*: 1-13-2023*

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

INTRODUCTION

Cystic fibrosis (CF) is an inherited, autosomal, recessive disease characterized by exocrine gland dysfunction. The causative gene encodes a cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR), a chloride-bicarbonate channel protein.[1] The most frequent mutation is ΔF508.[2–4] The abnormal function or absence of CFTR causes a defect in the ionic composition and hydration of secretions from different organs. It is typically accompanied by chronic and progressive pulmonary disease[1,5] and exocrine pancreatic insufficiency leading to malabsorption and growth failure.[3,6] Respiratory involvement is the leading cause of morbidity and mortality.[1,3]

CFTR modulator therapies target the underlying defect in the protein to restore its function. Lumacaftor, a corrector, improves intracellular trafficking of the protein to the membrane, and ivacaftor, an enhancer, improves channel opening once inserted.[2,7] The lumacaftor/ivacaftor combination is indicated in patients with homozygous ΔF508 mutation. It was approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) in 2015, initially for patients older than 12 years[8] and, in 2018, for patients older than 2 years.[9]

In Argentina, ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor, and tezacaftor/elexacaftor/ivacaftor are available for patients as of 6 years of age.[10]

The objective of this study is to describe the course of clinical and pulmonary function of children with CF treated with lumacaftor/ivacaftor manufactured in Argentina.

METHODS

Clinical case series. The medical records (MRs) of patients who met the inclusion criteria were reviewed: 6 to 18 years of age, with CF, homozygous ΔF508 mutation, treated with lumacaftor/ivacaftor (manufactured in Argentina) for ≥ 6 months, seen at the CF center of Hospital Garrahan in the City of Buenos Aires, Argentina, between December 2018 and December 2021. Patients whose MR data were incomplete were excluded.

The protocol was approved by the Ethics Committee, and the informed consent was waived.

The variables of interest were analyzed at 12 months before treatment initiation, at baseline, at 6 months and, where available, at 12, 18, and 24 months after treatment.

Lung function was assessed by spirometry. The baseline value of forced expiratory volume in the first second (FEV1), estimated as the average of ≥ 2 measurements for each time period analyzed and expressed as a percent predicted of FEV1 (ppFEV1), was measured. The spirometric values proposed by the Global Lung Function Initiative 2012 were used.

Nutritional status was assessed using the body mass index (BMI) and the BMI Z-score.

Cumulative antibiotic use was analyzed by calculating the total number of days of antibiotic use for each patient/year as a surrogate measure of respiratory exacerbation.

Sweat test values were compared before treatment and 1–3 months after treatment. Samples were collected with a Macroduct® device. The quantitative value of sodium chloride (NaCl) was recorded.

Treatment-related adverse events were observed using complementary tests: ECG alterations, increased transaminase levels, or altered fundus oculi.[11,12]

The R Studio software was used for the descriptive analysis. Qualitative variables were expressed as percentages or proportions, and quantitative variables, as median and interquartile ranges [IQR].

RESULTS

A total of 19 MRs of patients treated with lumacaftor/ivacaftor were reviewed. Of these, 6 were excluded: 5 due to incomplete MR and 1 due to medication discontinuation secondary to oral route intolerance. The clinical and demographic characteristics of the 13 patients are summarized in *Table 1*. A total of 5/13 children completed 24 months of follow-up.

Data were obtained for all patients (13/13) before treatment initiation and at 6 months, for 9/13 patients at 12 months, for 7/13 at 18 months, and for 5/13 at 24 months for the lung function and nutritional status variables.

The median annual baseline ppFEV1 before treatment initiation was 61.2% (48–72.3), with a median increase from baseline of 1.8 percentage points (pp) (-3.5–7.7), 0.5 pp (-2–12), 6.7 pp (2.5–14.6), and 15 pp (8.7–15.2) observed at 6, 12, 18, and 24 months after treatment, respectively (*Figure 1*). No improvement in lung function was observed in children with an annual baseline ppFEV1 before treatment initiation ≤ 40% (2/13) or > 80% (3/13), with a median change in ppFEV1 at 12 months of -7.5 pp and 0.5 pp, respectively.

Table 1. Characteristics of the population

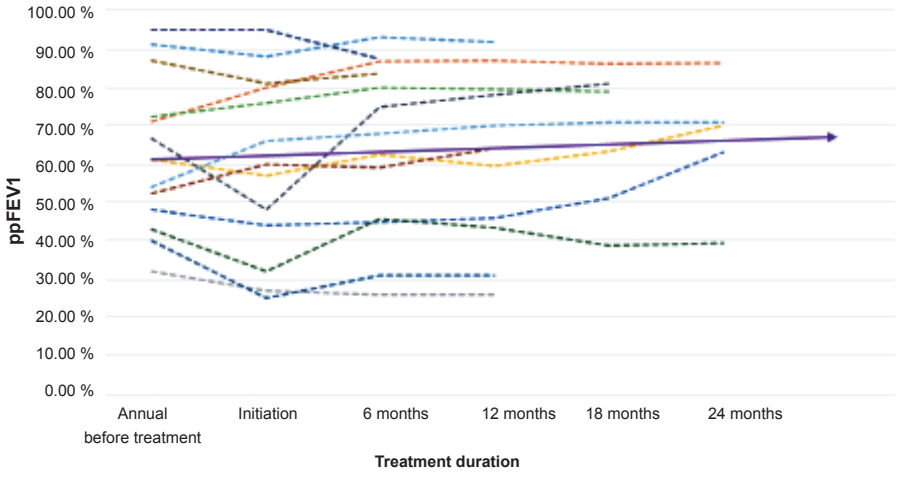
Characteristics of the population	n = 13
Male sex - n/total	7/13
Age (years) at treatment initiation *	13 (9–15)
Annual baseline ppFEV1 at treatment initiation *	61.2% (48–72.3)
BMI (kg/m^2) at treatment initiation *	16.4 (14.7–17.7)
Chronic infection ** - n/total	
MRSA	4/13
PA	4/13
Comorbidities - n/total	
Liver transplantation	1/13
Chronic respiratory insufficiency	1/13

**Variable with non-normal distribution, described as median and interquartile range.*
***Chronic infection: presence of the same microorganisms in > 50% of cultures (min. 4 specimens) in the past 12 months*[7]
ppFEV1: percent predicted of forced expiratory volume in the first second.
BMI: body mass index.
MRSA: methicillin-resistant Staphylococcus aureus.
PA: Pseudomonas aeruginosa.

The median BMI before treatment initiation was 16.4 kg/m^2 (14.7–17.7). A median BMI Z-score change from baseline of -0.11 points (-0.2–0.5), 0.32 points (-0.2–0.5), 0.68 points (0.1–1), and 1.23 points (0.3–1.6) was observed at 6, 12, 18, and 24 months after treatment, respectively (*Figure 2*).

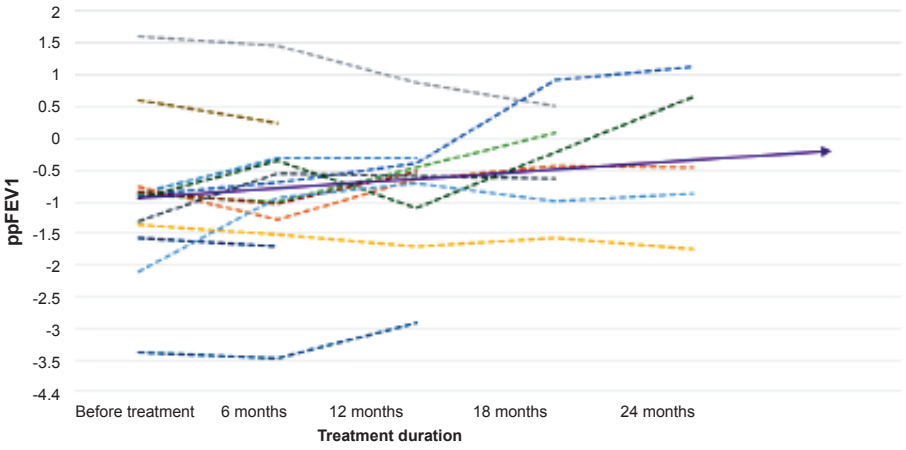
In relation to antibiotic use/year, data were obtained from 11/13 patients at 12 months after treatment and from 5/13 at 24 months after treatment. The median oral antibiotic use/year was 56 days (18–63) in the year before treatment, 28 days (0–46) in the first year, and 14 days (7–21.5) in the second year after treatment. The median IV antibiotic use/year was 27 days (12.5–35.5) the year before treatment and 0 days (0–32.5, 0–15) the first and second year after treatment initiation. Patients with a baseline ppFEV1 ≤ 40% (2/13) who showed no improvement in lung function required oral antibiotics for 63 and 42 days/year before treatment; 0 and 21 days/year during the first year after treatment. In relation to IV antibiotics, the time of use decreased in 1 patient and remained the same in another: they

Figure 1. Course of ppFEV1



The baseline ppFEV1 values for each patient according to the time period of treatment with lumacaftor/ivacaftor are shown as dotted lines, whereas the trend of median values is shown as a solid line.
ppFEV1: percent predicted of forced expiratory volume in the first second.

Figure 2. Course of BMI Z-score



The BMI Z-scores for each patient according to the time period of treatment with lumacaftor/ivacaftor are shown as dotted lines, whereas the trend of median values is shown as a solid line.
BMI: body mass index.

received antibiotics for 70 and 42 days/year before treatment; 0 and 42 days/year in the first year after treatment, respectively.

Six patients had sweat tests before and after treatment, with a median NaCl of 120 mEq/L (107–125) before treatment and 110 mEq/L (103.5–112.5) after treatment, which accounted for an 8.3% reduction.

One child had an increase in transaminase levels < 3 times the normal value at 1 month and another had mild lens opacity at 2 months after treatment. None of them required discontinuation of medication.

A patient with liver transplantation received lumacaftor/ivacaftor with good tolerance and no increase in transaminase levels.

DISCUSSION

In this case series, patients showed an increase in ppFEV1 greater than what had been reported in the bibliography. The pivotal, phase 3 studies, TRAFFIC and TRANSPORT, assessed the efficacy of the lumacaftor/ivacaftor combination versus placebo in patients ≥ 12 years and found a mean absolute change in ppFEV1 from 2.6 to 4.0 pp ($p < 0.001$) at 6 months of treatment.[8] The PROGRESS study, which assessed the long-term efficacy of lumacaftor/ivacaftor in patients ≥ 12 years, showed an improvement in ppFEV1 at 24 months of treatment (least squares mean change 1.1 pp; 95% CI 0–2.2, $p = 0.05$).[13]

Chilvers et al. also observed an improvement in ppFEV1 in children aged 6-11 years at 30 months of treatment with lumacaftor / ivacaftor (least squares mean change 3.1 percentage points; 95% CI 1.0 to 5.1).[14]

Study patients showed a median BMI Z-score change of 1.23 points at 24 months after treatment. Both TRANSPORT and PROGRESS studies reported increases in the absolute value of BMI.[8] The PROGRESS study found an increase in BMI at 30 months of treatment (least squares mean change 0.96 pp; 95% CI 0.81–1.11, p < 0.0001).[13]

Consistent with our findings, the combined analysis of the TRAFFIC-TRANSPORT studies showed a decrease in pulmonary exacerbations between 30% and 39% in the lumacaftor/ivacaftor group versus the placebo group.[8] In the *post hoc* analysis, these studies showed that the reduction in respiratory exacerbations occurred even in patients who did not show early improvements in lung function.[15] Likewise, the PROGRESS study found an exacerbation rate of 0.65 events/patient/year (95% CI: 0.56–0.75) in the treatment group versus 1.14 in the control group (95% CI: 0.97–1.34).[13]

Although described adverse events include increased transaminase levels and lens opacity, which may require monitoring, the lumacaftor/ivacaftor combination has proven to be safe in pediatrics.[8,12–14]

This is the first study to describe the effect on the short- and medium-term course of children with CF receiving lumacaftor/ivacaftor in Argentina seen at a referral center. Given the small sample size and lack of a control group, no statistical tests were done with the results, and data should be interpreted with caution.

Although this medication combination is losing validity due to the recent availability of tezacaftor/elexacaftor/ivacaftor, which is more effective and safer in a broader range of patients, lumacaftor/ivacaftor is a valid option as a bridge until access to tezacaftor/elexacaftor/ivacaftor is achieved.

CONCLUSIONS

In this case series, children with CF treated with lumacaftor/ivacaftor showed an improvement in the ppFEV1 and BMI Z-score and a reduced use of antibiotics for respiratory exacerbations. ■

REFERENCES

1. Wilmott R, Deterding R, Li A, Ratjen F, et al. kendig: Enfermedades respiratorias en niños. 9° ed. Barcelona: Elsevier; 2019.
2. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, Comité Nacional de Gastroenterología, Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. *Arch Argent Pediatr.* 2021; 119:S17-35.
3. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009; 373(9678):1891-904.
4. Farinha CM, Amaral MD. Most F508del-CFTR is targeted to degradation at an early folding checkpoint and independently of calnexin. *Mol Cell Biol.* 2005; 25(12):5242-52.
5. Deeks ED. Lumacaftor/Ivacaftor: A Review in Cystic Fibrosis. *Drugs.* 2016; 76(12):1191-201.
6. Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 12(9):853-62.
7. Comités Nacionales de Neumonología, Nutrición, Gastroenterología, Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con Fibrosis Quística. Actualización. 2014. [Accessed on: January 13th, 2023]. Available at: https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/gu-iacutea-de-diagn-oacutestico-y-tratamiento-de-pacientescon-fibrosis-qu-iacutestica-actualizaci-oacuten.pdf
8. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015; 373(3):220-31.
9. U.S. Food and Drug Administration. *ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor).* 2018. [Accessed on: August 17th, 2022]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211358s000lbl.pdf
10. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud. Moduladores y potenciadores para el tratamiento de personas con fibrosis quística con mutaciones Clase II (F508del) en el CFTR. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 18. 2022. [Accessed on: September 15th, 2022]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-18-moduladores-en-fq. pdf
11. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(7):557-67.
12. Talamo Guevara M, McColley SA. The safety of lumacaftor and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017; 16(11):1305-11.
13. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(2):107-18.
14. Chilvers MA, Davies JC, Milla C, Tian S, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(7):721-32.
15. McColley SA, Konstan MW, Ramsey BW, Stuart Elborn J, et al. Lumacaftor/Ivacaftor reduces pulmonary exacerbations in patients irrespective of initial changes in FEV_1. *J Cyst Fibros.* 2019; 18(1):94-101.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202302996

Autonomía en actividades profesionales confiables luego de la pandemia por COVID-19: perspectivas de residentes y docentes

Alfredo Eymann[a,b], *Carolina Silva*[a], *Amanda R. Soto Pérez*[a,b], *Belén Arana*[a,b], *Cecilia Franco*[a,b], *Agustín Zapata*[a,b], *Roberta Ladenheim*[b]

RESUMEN

Introducción. Las actividades profesionales confiables (APROC) son 13 actividades que los médicos recién graduados deberían poder realizar sin supervisión directa. Nuestro objetivo fue evaluar la percepción de residentes y docentes acerca de la autonomía para realizar las APROC, luego de 2 años del inicio de la pandemia.

Materiales y métodos. Estudio de corte transversal, que incluyó residentes de primer año de especialidades clínicas y quirúrgicas, y sus docentes. Se enviaron cuestionarios electrónicos y anónimos.

Resultados. Se incluyeron 31 residentes y 20 docentes. La mayoría de los residentes creía que podía realizar en forma autónoma 8 de las 13 APROC. Para la mayoría de los docentes, los residentes requerían supervisión directa para 11 de las 13 actividades. Se observaron diferencias significativas entre la percepción de residentes y docentes en 8 de las 13 APROC.

Conclusión. La percepción de autonomía para realizar las APROC al inicio de la residencia fue considerablemente mayor en residentes que en sus docentes.

Palabras clave: *educación médica; competencia profesional; autonomía profesional; actividades profesionales confiables (APROC); internado y residencia.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-02996
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-02996.eng

Cómo citar: Eymann A, Silva C, Soto Pérez AR, Arana B, et al. Autonomía en actividades profesionales confiables luego de la pandemia por COVID-19: perspectivas de residentes y docentes. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202302996.

[a] *Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;* [b] *Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

Correspondencia para *Alfredo Eymann: alfredo.eymann@hospitalitaliano.org.ar*

Financiamiento*: ninguno.*

Conflicto de intereses*: ninguno que declarar.*

Recibido*: 10-1-2023*
Aceptado*: 9-5-2023*

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

INTRODUCCIÓN

Las actividades profesionales confiables (APROC) de la carrera de Medicina son actividades que los graduados deberían ser capaces de realizar de manera autónoma en su primer día de residencia, independientemente de la especialidad en la que se desempeñen.[1-3] La Asociación Americana de Escuelas de Medicina (AAMC) definió en 2014 13 APROC para los médicos recién graduados.[1] En Argentina, la mayoría de los programas de la carrera de Medicina describen que el egresado debe adquirir las destrezas y habilidades de un médico general en el primer nivel de atención, pero la mayoría no incluye específicamente las APROC.[4]

Varios estudios demostraron que muchos médicos egresan sin haber adquirido competencias y habilidades esenciales para su práctica profesional.[5,6] En un estudio en los Estados Unidos, gran parte de los residentes de primer año manifestó no percibirse capaz de realizar las APROC sin supervisión directa, y sus docentes coincidían con esta apreciación.[7] En 2018, nuestro grupo evaluó la percepción de residentes y sus docentes, y encontró no solo que los residentes no se sentían autónomos para muchas de las APROC, sino, además, diferencias significativas entre las percepciones de los residentes y las de sus docentes.[8]

La pandemia por COVID-19 generó una enorme disrupción en los sistemas de salud y educación médica.[9,10] Intentando sostener la continuidad en la enseñanza y preservar la seguridad de estudiantes y docentes, las universidades debieron convertir sus clases a la modalidad virtual, y muchas rotaciones clínicas fueron pospuestas o suspendidas.[9] Es posible que esto haya afectado el aprendizaje de los médicos recién graduados, particularmente la adquisición de habilidades prácticas.[11]

En este contexto, nuestro objetivo fue evaluar la percepción de residentes y la de sus docentes acerca de la autonomía para realizar las APROC, a 2 años del inicio de la pandemia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal, entre marzo y mayo de 2022, en un hospital universitario de tercer nivel. Se incluyeron residentes de primer año de especialidades médicas básicas clínicas (pediatría, clínica médica, medicina familiar) o quirúrgicas (cirugía general, traumatología y tocoginecología), y sus docentes (director, coordinador, supervisor del programa de residencia, jefe de residentes, instructor, otros docentes).

Se invitó a los participantes a completar un cuestionario electrónico anónimo (*Material suplementario 1 y 2*). Se enviaron 2 recordatorios. Se indagó sobre las 13 APROC listadas por la AAMC, durante el primer mes de residencia.[1] Se ofrecieron como posibles respuestas 5 niveles de supervisión previamente definidos para APROC:[2] 1- tiene conocimiento, pero no puede realizarlo; 2- puede actuar bajo supervisión directa; 3- puede actuar bajo supervisión indirecta (un docente se encuentra disponible en forma breve e inmediata); 4- puede actuar en forma independiente, y 5- puede actuar como supervisor o instructor. Además, se preguntó en qué medida creían que la pandemia por COVID-19 limitó el aprendizaje (1- totalmente de acuerdo, 2- de acuerdo, 3- neutro, 4- desacuerdo y 5- totalmente en desacuerdo).

Las variables continuas fueron expresadas como media y desviación estándar, y las categóricas, como frecuencia absoluta y relativa. Se dicotomizó para el análisis nivel de autonomía (niveles 1 y 2 vs. 3, 4 y 5) y el grado de acuerdo de limitación del aprendizaje (1 y 2 vs. 3, 4 y 5). Se utilizó la prueba de chi-cuadrado para evaluar asociaciones entre la percepción de autonomía entre residentes y docentes. Se consideró estadísticamente significativo un valor de *p* menor a 0,05. Se utilizó el programa estadístico Stata 15.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires (número 0002-22). La participación en el estudio fue voluntaria.

RESULTADOS

Se envió el cuestionario a 99 residentes y a 47 docentes. Respondieron 31 (31 %) y 20 (42 %) respectivamente.

La *Tabla 1* describe las características de los participantes. La mayoría de los residentes y docentes pertenecían a especialidades clínicas (81 % y 75 %, respectivamente) y conocían las competencias profesionales del egresado de Medicina (77 % y 80 %, respectivamente).

La *Tabla 2* describe las APROC percibidas como autónomas por residentes y docentes. Más de la mitad de los residentes creían que podían realizar sin supervisión directa 8 de las 13 APROC. La mayoría de los docentes solo reconocieron que los residentes podían realizar en forma autónoma 2 de las APROC (documentar

Tabla 1. Características de los residentes y docentes

	Residentes n = 31	Docentes n = 20
Edad (años), media ± DE	26,3 ± 2,1	41,2 ± 11,5
Sexo femenino, n (%)	20 (65)	9 (45)
Especialidad, n (%)		
Clínica	25 (81)	15 (75)
Quirúrgica	6 (19)	5 (25)
Conoce las competencias profesionales del egresado de Medicina, n (%)	24 (77)	16 (80)
Egresado de universidad pública, n (%)	22 (71)	
Promedio de carrera, media ± DE	8,3 ± 0,5	
Rol en la residencia, n (%)		
Director		4 (20)
Coordinador o supervisor		6 (30)
Instructor o jefe de residentes		10 (50)

DE: desviación estándar.
n: número.

en la historia clínica del paciente, y formular interrogantes clínicos y obtener evidencias). La percepción entre residentes y docentes respecto de la necesidad de supervisión para realizar APROC fue estadísticamente diferente en 8 de 13.

Respecto del impacto de la pandemia por COVID-19 en su formación, el 65 % de los docentes y el 48 % de los residentes estuvieron de acuerdo en que esta pandemia limitó la adquisición de habilidades clínicas (p = 0,2).

DISCUSIÓN

En este trabajo, se presentan las percepciones de residentes y docentes respecto de la autonomía para realizar las APROC de los médicos ingresantes al sistema de residencias. En general, los residentes se percibieron capaces de realizar más de la mitad de estas actividades en forma autónoma, mientras que, para sus docentes, requerían supervisión directa para la gran mayoría de las APROC. Estos

Tabla 2. Actividades profesionales confiables percibidas como autónomas según los residentes y sus docentes

	Actividades profesionales confiables (APROC)	Residentes n = 31	Docentes n = 20	*Valor de p
1	Realizar una historia clínica y examen físico.	21 (68)	7 (35)	0,02
2	Priorizar un diagnóstico diferencial después de una consulta clínica.	15 (48)	4 (20)	0,04
3	Recomendar e interpretar pruebas diagnósticas y de pesquisa rutinarias.	18 (58)	3 (15)	0,002
4	Elaborar y discutir órdenes y prescripciones médicas.	15 (48)	1 (5)	0,001
5	Documentar la consulta en la historia clínica del paciente.	21 (68)	10 (50)	0,2
6	Hacer una presentación oral de una consulta clínica.	16 (52)	3 (15)	0,008
7	Formular interrogantes clínicos y obtener evidencias para mejorar la atención médica del paciente.	23 (74)	12 (60)	0.2
8	Dar o recibir un traspaso de cuidado de un paciente.	14 (45)	4 (20)	0,06
9	Colaborar como miembro de un equipo interprofesional.	25 (81)	7 (35)	0,001
10	Reconocer a un paciente que necesite atención de urgencia e iniciar su evaluación y tratamiento.	15 (48)	3 (15)	0,01
11	Obtener consentimiento informado para pruebas o procedimientos.	27 (87)	4 (20)	< 0,0001
12	Realizar procedimientos médicos generales (RCP básica, ventilación con bolsa y máscara, técnica estéril, venopuntura y colocación de vía periférica, colocación de sonda vesical).	10 (32)	2 (10)	0,06
13	Identificar fallas del sistema y contribuir a una cultura de seguridad y mejora.	16 (52)	6 (30)	0,1

**Prueba de chi–cuadrado.*
RCP: reanimación cardiopulmonar.

resultados coinciden, en líneas generales, con observaciones previas de nuestro grupo, en un estudio realizado antes de la pandemia por COVID-19.[8] Asimismo, se observó menor percepción de autonomía en comparación con estudios realizados en otros países.[7,12,13]

La transición entre la formación de grado en la carrera de Medicina y el inicio de la práctica clínica es un proceso complejo. En Argentina, es posible ejercer la medicina inmediatamente después de finalizar la carrera, y solo aproximadamente la mitad de los egresados ingresan al sistema de residencias, el cual tiene el propósito de brindar entrenamiento en servicio y bajo supervisión, con progresiva autonomía.[14] No obstante, el contraste entre expectativas y realidad en cuanto a las competencias del graduado, sumado a la falta de definición de las APROC en nuestro país, complican el establecimiento de niveles de supervisión adecuados para los ingresantes a las residencias.

La pandemia por COVID-19 generó importantes modificaciones en el sistema de salud y la educación médica.[8-10] Estudios que evaluaron las perspectivas de estudiantes y residentes a nivel nacional e internacional revelaron un claro efecto negativo de la pandemia en múltiples dimensiones.[15,16] Con el repentino cambio a la enseñanza virtual y la interrupción o reducción de las oportunidades de interacción con pacientes en persona, es apropiado preguntarse si los recién graduados pudieron tener incluso más deficiencias en la adquisición de habilidades clínicas en comparación con generaciones previas. Es posible que esta pandemia haya afectado especialmente la formación de los médicos que transitaron el final de su carrera durante las restricciones más estrictas, ya que en este período (práctica final obligatoria) se espera que adquieran gran parte de sus habilidades clínicas. Muchos de estos graduados ingresaron al sistema de residencias en octubre de 2021, motivo por el cual se decidió explorar las percepciones de este grupo en el presente estudio.

Es llamativo que solo aproximadamente la mitad de los residentes en este estudio coincidieron en que la pandemia afectó su aprendizaje, a diferencia de los estudios mencionados previamente.[15,16] Asimismo, la percepción de autonomía para realizar las APROC no fue sustancialmente distinta de la de los residentes y responsables docentes del mismo centro encuestados en 2018.[8] Incluso, es interesante señalar que se observó una tendencia hacia mayor percepción de autonomía. Tanto docentes como residentes percibieron como autónoma una APROC adicional en comparación con el estudio previo: para los residentes, recomendar e interpretar pruebas diagnósticas y de pesquisa rutinarias; y para los docentes, documentar la consulta en la historia clínica del paciente.

Debe tenerse en cuenta que la percepción de necesidad de supervisión es un fenómeno subjetivo, y no necesariamente refleja las habilidades reales de estos residentes. Además, resulta importante destacar la diferencia en las opiniones de residentes y docentes respecto de la autonomía para realizar las APROC, en línea con los hallazgos de otros estudios similares.[17,18] Se ha reportado previamente que los estudiantes pueden sobreestimar su competencia en actividades prácticas.[19]

Incluso con las consideraciones señaladas, es fundamental tener en cuenta estos aportes respecto de la necesidad de supervisión en las APROC, los cuales ponen en evidencia posibles deficiencias en competencias esenciales para la práctica clínica diaria. Las APROC representan un mínimo estándar que deberían alcanzar los graduados de Medicina para poder ejercer esta profesión. Sin embargo, todos los años, ingresan a los distintos programas de residencia de pediatría en nuestro país residentes que, de acuerdo con los resultados del presente estudio, podrían no tener la capacidad de dar o recibir un pase de guardia, o realizar reanimación cardiopulmonar básica sin supervisión directa. Tales falencias podrían conllevar un marcado riesgo para la seguridad del paciente. Asegurar supervisión adecuada podría reducir errores médicos.[20,21] Además, se ha encontrado que aquellos graduados que se sentían preparados para realizar APROC en forma autónoma pudieron adaptarse más fácilmente al inicio de su residencia.[12]

Resulta inaceptable que responsables docentes consideren a los recién graduados incapaces de realizar actividades profesionales básicas sin supervisión directa. Esto es claramente un problema para los programas de residencia, y aún en mayor medida para aquellos médicos que no ingresan a programas de formación de este tipo.[14] Generar estrategias para mejorar la formación en las APROC y reducir la brecha en la transición entre la enseñanza de grado y el inicio de las residencias constituye

un desafío que los sistemas de educación y salud deberán afrontar en forma urgente. Probablemente, esto requiera un esfuerzo colaborativo por parte de las universidades, autoridades educativas, médicos y responsables de los sistemas de salud, para definir estándares mínimos en la formación de grado y mecanismos de evaluación de competencias, e idealmente, incorporar las APROC en la currícula, considerando la mayor percepción de autonomía en países donde estas son ampliamente utilizadas.[7,12,13] A futuro, sería interesante continuar el estudio de este tema y evaluar el impacto de la capacitación en las APROC sobre las percepciones de residentes y docentes. Asimismo, a 2 años del inicio de la pandemia, aún con la aparición de nuevas variantes del virus y restricciones en muchos países, es necesario pensar en soluciones a mediano y largo plazo en cuanto a la enseñanza médica, especialmente en relación con la adquisición de habilidades clínicas.

Este trabajo tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se realizó en un único hospital universitario de tercer nivel, en el cual el concepto de niveles de supervisión y privilegios forman parte del currículo de las residencias médicas, por lo tanto, los resultados podrían no ser generalizables. La formación de grado en nuestro instituto universitario que contempla las APROC fue implementada recientemente, y por lo tanto,no incluyó a los graduados que ingresaron a las residencias médicas al momento de realizar nuestro estudio. Asimismo, a la fecha, las APROC no se encuentran incorporadas en los programas de residencia, aunque esto está siendo considerado en algunas especialidades. Sumado a esto, la muestra es pequeña, debido a la baja tasa de respuesta, especialmente en el caso de los residentes. Esto es relativamente frecuente en encuestas electrónicas,[22] y estudios similares tuvieron tasas de respuesta comparables.[23,24] Es posible que la fatiga digital derivada de la pandemia haya exacerbado este fenómeno, que podría conducir al sesgo de selección. Finalmente, otra limitación es el tiempo transcurrido desde el ingreso de los residentes y la realización del cuestionario. Si bien se les preguntó a los participantes acerca de la autonomía para realizar las APROC al inicio de la residencia, la rápida curva de aprendizaje durante los primeros meses de entrenamiento podría influir en las respuestas.

Sin embargo, creemos que este estudio aporta información valiosa sobre la percepción de autonomía en las APROC de residentes y docentes, en el contexto de la pandemia por COVID-19. Los resultados obtenidos permiten reflexionar acerca de la realidad y comenzar a discutir planes a futuro respecto de la necesidad de supervisión de los médicos residentes.

CONCLUSIONES

La percepción de autonomía para realizar las APROC al inicio de la residencia fue considerablemente mayor en residentes que en docentes. Los residentes y docentes estuvieron de acuerdo en que la pandemia limitó el aprendizaje para atender pacientes. ■

Material suplementario disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2996_EM_Eymann_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Association of American Medical Colleges. The Core Entrustable Professional Activities (EPAs) for Entering Residency. [Consulta: 7 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.aamc.org/what-we-do/mission-areas/medical-education/cbme/core-epas
2. Ten Cate O. Nuts and bolts of entrustable professional activities. *J Grad Med Educ*. 2013;5(1):157-8.
3. Ten Cate O. A primer on entrustable professional activities. *Korean J Med Educ*. 2018;30(1):1-10.
4. Resolución N° 1314/2007. Educación superior: Carrera de medicina, contenidos curriculares, carga horaria, aprobación. Boletín Nacional de la República Argentina, Buenos Aires 17 de septiembre de 2007. [Consulta: 7 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-1314-2007-132311
5. Illing JC, Morrow GM, Rothwell nee Kergon CR, Burford BC, et al. Perceptions of UK medical graduates' preparedness for practice: a multi-centre qualitative study reflecting the importance of learning on the job. *BMC Med Educ*. 2013;13:34.
6. Marty A, Frick S, Bruderer Enzler H, Zundel S. An analysis of core EPAs reveals a gap between curricular expectations and medical school graduates' self-perceived level of competence. *BMC Med Educ*. 2021;21(1):105.
7. Winn AS, Marcus CH, Sectish TC, Williams K, Landrigan CP. A Comparison of Resident Self-Perception and Pediatric Hospitalist Perceptions of the Supervisory Needs of New Interns. *Hosp Pediatr*. 2018;8(4):214-9.
8. Silva C, Carozza Colombini MN, Luiz Passarela M, Eymann A, Llera J. Consideraciones sobre sobre la necesidad de supervisión a los ingresantes a las residencias médicas. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(5):384-90.
9. Lucey CR, Johnston SC. The Transformational Effects of COVID-19 on Medical Education. *JAMA*. 2020;324(11):1033-4.
10. Sharma D, Bhaskar S. Addressing the Covid-19 Burden on Medical Education and Training: The Role of Telemedicine and Tele-Education During and Beyond the Pandemic. *Front Public Health*. 2020;8:589669.
11. Hall AK, Nousiainen MT, Campisi P, Dagnone JD, et al. Training disrupted: practical tips for supporting competency-

based medical education during the COVID-19 pandemic. *Med Teach*. 2020;42(7):756-61.
12. Obeso V, Grbic D, Emery M, Parekh K, et al. Core Entrustable Professional Activities (EPAs) and the Transition from Medical School to Residency: the Postgraduate Year One Resident Perspective. *Med Sci Educ.* 2021;31(6):1813-22.
13. Pearlman RE, Pawelczak MA, Bird JB, Yacht AC, Farina GA. Incoming Interns Perceived Preparedness for Core Entrustable Professional Activities. *Med Sci Educ*. 2019;29(1):247-53.
14. Duré I, Cadile M. La gestión de recursos humanos en salud. Una estrategia de consensos. 2008-2015. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2015.
15. TMS Collaborative. The perceived impact of the Covid-19 pandemic on medical student education and training - an international survey. *BMC Med Educ*. 2021;21(1):566.
16. Hernández CI, Eymann A, Ladenheim RI, Duré MI, García Dieguez M. Condiciones del aprendizaje en las residencias del equipo de salud durante la pandemia COVID-19, Argentina 2020. *Medicina (B Aires)*. 2022;82(1):66-73.
17. Marty AP, Schmelzer S, Thomasin RA, Braun J, et al. Agreement between trainees and supervisors on first-year entrustable professional activities for anaesthesia training. *Br J Anaesth*. 2020;125(1):98-103.
18. Lindeman BM, Sacks BC, Lipsett PA. Graduating Students' and Surgery Program Directors' Views of the Association of American Medical Colleges Core Entrustable Professional Activities for Entering Residency: Where are the Gaps? *J Surg Educ*. 2015;72(6):e184-92.
19. Störmann S, Stankiewicz M, Raes P, Berchtold C, et al. How well do final year undergraduate medical students master practical clinical skills? *GMS J Med Educ*. 2016;33(4):Doc58.
20. Farnan JM , Petty LA , Georgitis E , Martin S, et al. A Systematic Review: The effect of clinical supervision on patient and residency education outcomes. *Acad Med.* 2012;87(4):428-42.
21. Young JQ, Ranji SR, Wachter RM, Lee CM, et al. "July effect": impact of the academic year-end changeover on patient outcomes: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;155(5):309-15.
22. Daikeler J, Bošnjak M, Lozar Manfreda K. Web Versus Other Survey Modes: An Updated and Extended Meta-Analysis Comparing Response Rates. *J Survey Stat Methodol*. 2020;8(3):513-39.
23. Holzhausen Y, Maaz A, Roa-Romero Y, Peters H. What can we expect from medical graduates? Empirical survey on the performance of Core EPAs in the first days of residency. *BMC Med Educ*. 2020;20(1):452.
24. Bosch J, Maaz A, Hitzblech T, Holzhausen Y, Peters H. Medical students' preparedness for professional activities in early clerkships. *BMC Med Educ*. 2017;17(1):140.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202302996

Autonomy in entrustable professional activities after the COVID-19 pandemic: the perspectives of residents and teachers

Alfredo Eymann[a,b], Carolina Silva[a], Amanda R. Soto Pérez[a,b], Belén Arana [a,b], Cecilia Franco[a,b], Agustín Zapata[a,b], Roberta Ladenheim[b]

ABSTRACT

Introduction. The entrustable professional activities (EPAs) are 13 activities that new medical graduates should be able to perform without direct supervision. Our objective was to assess the perceptions of residents and teachers regarding their autonomy to perform the EPAs 2 years after the onset of the COVID-19 pandemic.

Materials and methods. Cross-sectional study of first-year residents of clinical and surgical specialties and their teachers. Electronic, anonymous questionnaires were used.

Results. Subjects were 31 residents and 20 teachers. Most residents believed that they were able to perform 8 of the 13 EPAs independently. According to most teachers, residents required direct supervision to perform 11 of the 13 EPAs. Significant differences were observed between residents' and teachers' perceptions in 8 of the 13 EPAs.

Conclusion. The perception of autonomy to perform the EPAs in the beginning of the residency program was considerably better among residents than their teachers.

Keywords: *medical education; professional skills; professional autonomy; entrustable professional activities (EPAs); internship and residency.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-02996.eng

To cite: Eymann A, Silva C, Soto Pérez AR, Arana B, et al. Autonomy in entrustable professional activities after the COVID-19 pandemic: the perspectives of residents and teachers. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202302996.

[a] Department of Pediatrics, Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina; [b] Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to *Alfredo Eymann: alfredo.eymann@hospitalitaliano.org.ar*

Funding*: None.*

Conflict of interest: *None.*

Received*: 1-10-2023*
Accepted*: 5-9-2023*

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

INTRODUCTION

The entrustable professional activities (EPAs) in undergraduate medical education are activities that graduates should be able to perform independently on their first day of the residency program, regardless of their specialty.[1–3] In 2014, the Association of American Medical Colleges (AAMC) defined 13 EPAs for new medical graduates.[1] In Argentina, according to most medical degree programs, graduates should develop the skills and abilities of a general practitioner in the primary level of care, but most do not specifically include EPAs.[4]

Several studies have shown that many physicians graduate without having acquired abilities and skills that are critical to their professional practice.[5,6] In a study conducted in the United States, many first-year residents stated that they did not perceive themselves as capable of performing EPAs without direct supervision, and their teachers agreed with this assessment.[7] In 2018, our group assessed the perception of residents and their teachers and found not only that residents did not feel capable of performing many of the EPAs independently, but also that there were significant differences between the perceptions of residents and those of their teachers.[8]

The COVID-19 pandemic resulted in an enormous disruption in the health care and medical education systems.[9,10] In an attempt to maintain education continuity and to preserve the safety of students and teachers, universities had to transform their classes into virtual lessons, and many clinical clerkships were postponed or suspended.[9] This may have affected the learning process of new medical graduates, particularly the development of practical skills.[11]

In this setting, our objective was to assess the perceptions of residents and their teachers regarding their autonomy to perform EPAs 2 years after the onset of the COVID-19 pandemic.

MATERIALS AND METHODS

This was a cross-sectional study conducted between March and May 2022 at a tertiary care teaching hospital. First-year residents of basic clinical specialties (pediatrics, general medicine, family medicine) or surgical specialties (general surgery, traumatology, obstetrics and gynecology), and their teachers (director, coordinator, residency program supervisor, chief resident, trainer, other teachers) were included.

Participants were invited to complete an anonymous online questionnaire (*Supplementary material 1 and 2*). Two reminders were sent. Questions referred to the 13 EPAs listed by the AAMC during the first month of the residency program.[1] Possible answers included the 5 levels of supervision previously defined for the EPAs:[2] 1. Has knowledge, but cannot perform; 2. Performs under direct supervision; 3. Performs under indirect supervision (a teacher is briefly and immediately available); 4. Performs independently; and 5. Performs as a supervisor or trainer. In addition, a question asked to what extent they believed that the COVID-19 pandemic limited learning (1. Strongly agree, 2. Agree, 3. Neither agree nor disagree, 4. Disagree, and 5. Strongly disagree).

Continuous variables were reported as mean and standard deviation, while categorical variables were described as absolute and relative frequencies. For the analysis, the level of autonomy (levels 1 and 2 versus 3, 4, and 5) and the degree of agreement with learning limitations (1 and 2 versus 3, 4, and 5) were dichotomized. The χ^2 test was used to assess the associations in the perception of autonomy between residents and their teachers. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The statistical software used was Stata 15.

The study was approved by the Research Protocol Ethics Committee of Hospital Italiano de Buenos Aires (number 0002-22). Study participation was voluntary.

RESULTS

The questionnaire was sent to 99 residents and 47 teachers. A total of 31 residents (31%) and 20 teachers (42%) completed it.

Table 1 describes the characteristics of participants. Most residents and teachers worked in clinical specialties (81% and 75%, respectively) and had knowledge of the professional skills required by medical graduates (77% and 80%, respectively).

Table 2 describes the EPAs and perception of autonomy by residents and teachers. More than half of residents believed they were able to perform 8 of the 13 EPAs without direct supervision. Most teachers recognized that residents were able to perform only 2 of the EPAs in an autonomous manner (document the clinical encounter in the patient record and form clinical questions and retrieve evidence). The perception about the need for supervision to perform the EPAs was statistically different between residents and their teachers for 8 of the 13 EPAs.

Table 1. Characteristics of residents and teachers

	Residents n = 31	Teachers n = 20
Age (years), mean ± SD	26.3 ± 2.1	41.2 ± 11.5
Sex female, n (%)	20 (65)	9 (45)
Specialty, n (%)		
General medicine	25 (81)	15 (75)
Surgery	6 (19)	5 (25)
Has knowledge about the professional skills required by medical graduates, n (%)	24 (77)	16 (80)
Graduate from a public university, n (%)	22 (71)	
Average career score, mean ± SD	8.3 ± 0.5	
Role in the residency program, n (%)		
Director		4 (20)
Coordinator or supervisor		6 (30)
Trainer or chief resident		10 (50)

SD: standard deviation.
n: number.

In relation to the impact of the COVID-19 pandemic on their education, 65% of teachers and 48% of residents agreed that the pandemic limited their clinical skill development (p = 0.2).

DISCUSSION

This study describes the perceptions of residents and their teachers in relation to their autonomy to perform the EPAs for medical graduates upon entering the residency. Most residents perceived themselves as capable of performing more than half of these activities in an autonomous manner, whereas their teachers believed that they required direct supervision for most of the EPAs. In general, these results are consistent with prior observations in our group reported in a study conducted before the COVID-19 pandemic.[8] In addition, a lower perception of autonomy was noted in this study compared to studies carried out in other countries.[7,12,13]

Table 2. Entrustable professional activities that participants perceived that residents could perform in an autonomous manner

	Entrustable professional activities (EPAs)	Residents n = 31	Teachers n = 20	*p value
1	Gather a history and perform a physical examination.	21 (68)	7 (35)	0.02
2	Prioritize a differential diagnosis following a clinical encounter.	15 (48)	4 (20)	0.04
3	Recommend and interpret common diagnostic and screening tests.	18 (58)	3 (15)	0.002
4	Enter and discuss orders and prescriptions.	15 (48)	1 (5)	0.001
5	Document clinical encounter in the patient record.	21 (68)	10 (50)	0.2
6	Provide an oral presentation of a clinical encounter.	16 (52)	3 (15)	0.008
7	Form clinical questions and retrieve evidence to advance patient care.	23 (74)	12 (60)	0.2
8	Give or receive a patient handover to transition care responsibly.	14 (45)	4 (20)	0.06
9	Collaborate as a member of an interprofessional team.	25 (81)	7 (35)	0.001
10	Recognize a patient requiring urgent or emergent care and initiate evaluation and management.	15 (48)	3 (15)	0.01
11	Obtain informed consent for tests and/or procedures.	27 (87)	4 (20)	< 0.0001
12	Perform general procedures of a physician (basic CPR, bag-mask ventilation, sterile technique, intravenous and peripheral line insertion, urinary catheter placement).	10 (32)	2 (10)	0.06
13	Identify system failures and contribute to a culture of safety and improvement.	16 (52)	6 (30)	0.1

**χ^2 test.*
CRP: cardiopulmonary resuscitation.

The transition from undergraduate medical school to clinical practice is a complex process. In Argentina, it is possible to practice medicine immediately after graduation, and only about half of the graduates enter the residency system, which is intended to provide in-service training under supervision, with progressive autonomy.[14] However, the contrast between expectations and reality in terms of graduate skills, together with the fact that no EPAs have been defined in our country, hinders the possibility of establishing adequate supervision levels for those entering residency programs.

The COVID-19 pandemic resulted in major changes in the health care and medical education systems.[8–10] Studies assessing the perspectives of students and residents at a national and international level revealed that the pandemic had a clear negative effect on multiple domains.[15,16] With the sudden shift to virtual classes and the disruption or reduction of opportunities for in-person patient interaction, it is appropriate to wonder whether recent graduates may have had even more deficiencies in the development of clinical skills compared to previous generations. The COVID-19 pandemic may have particularly affected the training of physicians who were completing their medical education during the most stringent restrictions, since it is during this period (mandatory final practice) that they are expected to develop most of their clinical skills. Many of these medical graduates entered the residency system in October 2021, which is why it was decided to explore their perceptions in this study.

It is striking that only about half of the residents in this study agreed that the pandemic affected their education, in contrast to the studies mentioned above.[15,16] Likewise, their perception of autonomy to perform the EPAs was not substantially different from that of the residents and teachers from the same hospital surveyed in 2018.[8] It is even interesting to note that there was a trend towards a greater perception of autonomy. Both teachers and residents perceived an additional EPA as being performed autonomously compared to the previous study: for residents, recommending and interpreting common diagnostic and screening tests; and for teachers, documenting the clinical encounter in the patient record.

It should be noted that the perceived need for supervision is a subjective phenomenon and does not necessarily reflect the actual skills of these residents. It is also worth noting that the difference in the perceptions of residents and their teachers regarding their autonomy to perform the EPAs was consistent with the findings of other similar studies.[17,18] It has been reported previously that students may overestimate their practical skills.[19]

Even with the considerations mentioned here, it is critical to take into account these contributions regarding the need for supervision to perform the EPAs, which highlight potential deficiencies in basic skills for daily clinical practice. The EPAs account for the minimum standards that any medical graduate should meet to practice medicine. However, every year, residents enter the different pediatric residency programs in our country who, according to the results of this study, may not have the skills necessary to conduct patient handoffs or perform basic cardiopulmonary resuscitation without direct supervision. Such deficiencies could lead to a marked risk in patient safety. Ensuring an adequate supervision may reduce medical errors.[20,21] In addition, it has been observed that medical graduates who felt prepared to perform the EPAs autonomously were able to adapt more easily at the beginning of their residency program.[12]

It is unacceptable that responsible teachers consider recent graduates incapable of performing basic professional activities without direct supervision. This is clearly a problem for residency programs, and even more so for those physicians who do not enter this kind of residency programs.[14] Generating strategies to improve training in the EPAs and reduce the gap in the transition between undergraduate education and the initiation of residency programs is a challenge that the education and health care systems must address without delay. This will probably require a collaborative effort on the part of universities, education authorities, physicians, and health care system managers to define minimum standards in undergraduate training and skill assessment mechanisms, and ideally, to include the EPAs into the curriculum, considering the greater perception of autonomy in countries where they are widely implemented.[7,12,13] In the future, it would be interesting to continue studying this issue and assess the impact of training in the EPAs on the perceptions of residents and teachers. Likewise, 2 years after the onset of the COVID-19 pandemic, even with the emergence of new SARS-CoV-2 variants and restrictions in many countries, it is necessary to plan medium- and long-term solutions regarding medical education, especially

in relation to the development of clinical skills.

This study has some limitations. First, it was performed at a single tertiary care teaching hospital, where the concept of levels of supervision and privileges is part of the medical residency curriculum; therefore, the results may not be generalized. The EPAs have been recently introduced in the undergraduate training offered in our university; however, this did not affect medical graduates who entered medical residency programs at the time of our study. In addition, to date, the EPAs have not been included in residency programs, although this is being considered for some specialties. Also, our sample was small due to the low response rate, especially in the case of residents. This is relatively common with electronic surveys,[22] and similar studies showed similar response rates.[23,24] Most likely, the digital fatigue resulting from the pandemic has worsened this phenomenon, which could lead to a selection bias. Finally, another limitation is the time elapsed between the admission of the residents and the completion of the questionnaire. Although participants were asked about their autonomy to perform the EPAs at the beginning of the residency program, the rapid learning curve during the first months of training may have influenced their answers.

However, we believe that this study provides valuable information on the perception of autonomy to perform the EPAs among residents and teachers in the context of the COVID-19 pandemic. Our results allow us to reflect on the reality and begin to discuss future plans regarding the need for supervision of medical residents.

CONCLUSIONS

The perception of autonomy to perform EPAs in the beginning of the residency program was considerably better among residents than their teachers. Both residents and their teachers agreed that the pandemic limited their ability to learn while seeing patients. ■

Supplementary material available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2996_EM_Eymann_Anexo.pdf

REFERENCES

1. Association of American Medical Colleges. The Core Entrustable Professional Activities (EPAs) for Entering Residency. [Accessed on: January 7th, 2022]. Available at: https://www.aamc.org/what-we-do/mission-areas/medical-education/cbme/core-epas
2. Ten Cate O. Nuts and bolts of entrustable professional activities. *J Grad Med Educ*. 2013;5(1):157-8.
3. Ten Cate O. A primer on entrustable professional activities. *Korean J Med Educ*. 2018;30(1):1-10.
4. Resolución N° 1314/2007. Educación superior: Carrera de medicina, contenidos curriculares, carga horaria, aprobación. Boletín Nacional de la República Argentina, Buenos Aires 17 de septiembre de 2007. [Accessed on: January 7th, 2022]. Available at: https://www. argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B 3n-1314-2007-132311
5. Illing JC, Morrow GM, Rothwell nee Kergon CR, Burford BC, et al. Perceptions of UK medical graduates' preparedness for practice: a multi-centre qualitative study reflecting the importance of learning on the job. *BMC Med Educ*. 2013;13:34.
6. Marty A, Frick S, Bruderer Enzler H, Zundel S. An analysis of core EPAs reveals a gap between curricular expectations and medical school graduates' self-perceived level of competence. *BMC Med Educ*. 2021;21(1):105.
7. Winn AS, Marcus CH, Sectish TC, Williams K, Landrigan CP. A Comparison of Resident Self-Perception and Pediatric Hospitalist Perceptions of the Supervisory Needs of New Interns. *Hosp Pediatr*. 2018;8(4):214-9.
8. Silva C, Carozza Colombini MN, Luiz Passarela M, Eymann A, Llera J. Consideraciones sobre la necesidad de supervisión a los ingresantes a las residencias médicas. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(5):384-90.
9. Lucey CR, Johnston SC. The Transformational Effects of COVID-19 on Medical Education. *JAMA*. 2020;324(11):1033-4.
10. Sharma D, Bhaskar S. Addressing the Covid-19 Burden on Medical Education and Training: The Role of Telemedicine and Tele-Education During and Beyond the Pandemic. *Front Public Health*. 2020;8:589669.
11. Hall AK, Nousiainen MT, Campisi P, Dagnone JD, et al. Training disrupted: practical tips for supporting competency-based medical education during the COVID-19 pandemic. *Med Teach*. 2020;42(7):756-61.
12. Obeso V, Grbic D, Emery M, Parekh K, et al. Core Entrustable Professional Activities (EPAs) and the Transition from Medical School to Residency: the Postgraduate Year One Resident Perspective. *Med Sci Educ*. 2021;31(6):1813-22.
13. Pearlman RE, Pawelczak MA, Bird JB, Yacht AC, Farina GA. Incoming Interns Perceived Preparedness for Core Entrustable Professional Activities. *Med Sci Educ*. 2019;29(1):247-53.
14. Duré I, Cadile M. La gestión de recursos humanos en salud. Una estrategia de consensos. 2008-2015. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2015.
15. TMS Collaborative. The perceived impact of the Covid-19 pandemic on medical student education and training - an international survey. *BMC Med Educ*. 2021;21(1):566.
16. Hernández CI, Eymann A, Ladenheim RI, Duré MI, García Dieguez M. Condiciones del aprendizaje en las residencias del equipo de salud durante la pandemia COVID-19, Argentina 2020. *Medicina (B Aires)*. 2022;82(1):66-73.
17. Marty AP, Schmelzer S, Thomasin RA, Braun J, et al. Agreement between trainees and supervisors on first-year entrustable professional activities for anaesthesia training. *Br J Anaesth*. 2020;125(1):98-103.
18. Lindeman BM, Sacks BC, Lipsett PA. Graduating Students' and Surgery Program Directors' Views of the Association of American Medical Colleges Core Entrustable Professional Activities for Entering Residency: Where are the Gaps? *J Surg Educ*. 2015;72(6):e184-92.
19. Störmann S, Stankiewicz M, Raes P, Berchtold C, et al. How well do final year undergraduate medical students master practical clinical skills? *GMS J Med Educ*. 2016;33(4):Doc58.

20. Farnan JM , Petty LA , Georgitis E , Martin S, et al. A Systematic Review: The effect of clinical supervision on patient and residency education outcomes. *Acad Med.* 2012;87(4):428-42.
21. Young JQ, Ranji SR, Wachter RM, Lee CM, et al. "July effect": impact of the academic year-end changeover on patient outcomes: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;155(5):309-15.
22. Daikeler J, Bošnjak M, Lozar Manfreda K. Web Versus Other Survey Modes: An Updated and Extended Meta-Analysis Comparing Response Rates. *J Survey Stat Methodol*. 2020;8(3):513-39.
23. Holzhausen Y, Maaz A, Roa-Romero Y, Peters H. What can we expect from medical graduates? Empirical survey on the performance of Core EPAs in the first days of residency. *BMC Med Educ*. 2020;20(1):452.
24. Bosch J, Maaz A, Hitzblech T, Holzhausen Y, Peters H. Medical students' preparedness for professional activities in early clerkships. *BMC Med Educ*. 2017;17(1):140.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202310087

Comentario sobre el artículo: "El difícil camino al diagnóstico del paciente con atrofia muscular espinal"

Sr. Editor,

De mi mayor consideración:

He leído con sumo interés el artículo de Carla Bolaño Díaz y colaboradores[1] publicado en el número de *Archivos Argentinos de Pediatría* de abril de 2023, titulado: *"El dificil camino al diagnóstico del paciente con atrofia muscular espinal"*.[1]

Como afirman los autores, la demora en el diagnóstico se debe sobre todo a la falta de sospecha clínica por parte del médico interviniente, sobre todo en las AME 2 y 3. Coincidimos con la necesidad de concientizar a los pediatras sobre el tema, sobre todo, si tenemos en cuenta que el comienzo precoz del tratamiento puede impedir o retrasar la aparición de síntomas y, por lo tanto, mejorar el pronóstico de los pacientes.[2]

En relación al artículo no queda claro la procedencia de los 112 pacientes que componen la muestra ni en qué fecha comenzó el seguimiento de los mismos. Si bien el retraso diagnóstico fue mayor para los pacientes nacidos entre 2005 y 2018, no se hace referencia a los nacidos antes de esa fecha cuando no se realizaba examen molecular.

En relación con las entrevistas, parte de las mismas fueron realizadas durante la pandemia. No aclara cuántas fueron exclusivamente telefónicas y cuántas presenciales. De estas últimas no queda claro cuántos pacientes requirieron más de una, ya que estaban contempladas hasta cuatro. Tampoco se hace referencia a la solicitud de consentimiento informado para las mismas, ni cuántos pacientes, si los hubo, se negaron a responderla.

Se afirma que hubo mayor concientización sobre la enfermedad en los nacidos después de 2018, pero, durante la pandemia, a partir de marzo de 2019 y durante 2020 fue muy difícil el acceso de los pacientes a la atención médica. Esto produjo retrasos diagnósticos con las consecuencias que todos conocemos.[3]

Concientizar a los pediatras, sobre todo los que trabajan en atención primaria, sobre la derivación temprana de estos niños es sin duda una prioridad. La historia y la pandemia nos han mostrado lo que el retraso en el diagnóstico de una enfermedad progresiva puede producir en los niños.

Atentamente,

Fernanda M. Ledesma
Coordinadora Bioética Hospitalaria
Hospital Nacional de Pediatría
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

REFERENCIAS

1. Bolaño Díaz CF, Morosini M, Chloca F, Mesa L, et al. El difícil camino al diagnóstico del paciente con atrofia muscular espinal. *Arch Argent Pediatr.* 2023;121(2):e202102542.
2. Hully M, Barnerias C, Chabalier D, Le Guen S, et al. Palliative Care in SMA Type 1: A Prospective Multicenter French Study Based on Parents Reports. *Front Pediatr.* 2020;8:4.
3. Vain NE, Cardigni GR, Capra DR. La pandemia, el futuro en la salud de los niños y el desarrollo de la pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 2020;118(6):378-80.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202303011

ARCH DIS CHILD. 2023 JAN;108(1):20-24.

Logro de habilidades de comunicación social en bebés nacidos durante la pandemia de COVID-19: estudio de cohorte de nacimiento

Social communication skill attainment in babies born during the COVID-19 pandemic: a birth cohort study

Byrne S, Sledge H, Franklin R, Boland F, et al.

RESUMEN

Introducción: la pandemia por el SARS-CoV-2 (COVID-19) fue manejada con sostenidos aislamientos masivos para prevenir la diseminación de la enfermedad. Los niños nacidos durante los primeros periodos de la pandemia, perdieron la oportunidad de conocer un círculo normal social por fuera de su núcleo familiar.

Métodos: se compararon los reportes de 10 pautas de neurodesarrollo durante la evaluación de los 12 meses, en una cohorte de 309 niños nacidos al comienzo de la pandemia (cohorte CORAL) y 1629 niños de una cohorte histórica (cohorte BASAL registrada entre 2008 y 2011).

Resultados: en comparación con la cohorte histórica, los niños nacidos durante el aislamiento parecen tener algunos déficits en la comunicación social. Menos niños en la cohorte de la pandemia pronunciaba una palabra definida y significativa (76,6 % vs. 89,3 %), podían señalar (83,8 % vs. 92,8 %) o saludar con la mano (87,7 % vs. 94,4 %) en la evaluación a los 12 meses. El análisis ajustado de regresión logarítmica binomial demostró diferencias significativas en la comunicación social en la cohorte CORAL en comparación con la cohorte BASAL: una palabra definida y significativa (riesgo relativo [RR]: 0,86 (IC95%: 0,80-0,92]), señalar (RR: 0,91 (IC95% 0,86-0,96]) y saludar con la mano (RR: 0,94 [IC95%: 0,90-0,99]).

Discusión: la evolución del neurodesarrollo reportada por los padres en una cohorte de niños nacidos durante el aislamiento por la pandemia por COVID-19, puede indicar algunas deficiencias potenciales en la comunicación social de las primeras etapas de la vida. Debe notarse que las pautas de desarrollo fueron reportadas por los padres y la comparación es con una cohorte histórica con sus limitaciones asociadas. Se necesitan futuros estudios con grupos de comparación estandarizados para validar estos hallazgos.

Conclusión: el aislamiento asociado con la pandemia puede haber tenido impacto en las habilidades de comunicación social en los niños nacidos durante la pandemia, en comparación con una cohorte histórica. Los niños son resilientes e inquisitivos por naturaleza y es de esperar que, con la reemergencia social y el aumento de los círculos sociales, mejoren sus habilidades de comunicación social.

COMENTARIO

Cada vez existe más evidencia de que el aislamiento social extremo que se mantuvo durante los primeros meses de la pandemia por COVID-19 -debido a la ausencia de vacunas- generó efectos de relevancia en la salud de los niños y niñas del mundo.

En particular, los bebés nacidos durante las primeras etapas de la pandemia, perdieron la oportunidad de poseer un círculo social adecuado de personas, fuera de su núcleo familiar cercano. En este artículo, realizado en Irlanda, por la Dra. Byrne y sus colaboradores, del Departamento de Pediatría y Salud Infantil del Royal College of Surgeons de Dublin, los autores problematizan la necesidad de saber cómo fue el desarrollo de los bebés nacidos durante la pandemia y los efectos sobre la comunicación social que pudieron haber presentado.

Este estudio fue de tipo observacional, de cohorte. Consistió en la realización de una encuesta a los padres y madres de un grupo de bebés nacidos durante los primeros 3 meses de la pandemia. Los bebés fueron seguidos durante su primer año de vida, comparándolos con una cohorte histórica.

Como resultados de relevancia, los autores encontraron que a los 12 meses los bebés nacidos en el aislamiento parecían tener algunos déficits en la comunicación social, con diferencias significativas, en relación a la cohorte histórica. Un menor número de bebés de la cohorte de la pandemia pronunciaba por lo menos una palabra definida y significativa, podía señalar con el dedo, o decir adiós con la mano.

Como limitaciones del estudio, debe tenerse en cuenta que los hitos fueron informados por los padres y la comparación se realizó con una cohorte histórica, con las limitaciones asociadas. Este estudio y otros que analizan a niños en desarrollo destacan la necesidad de más investigación sobre los patrones de desarrollo en los bebés y niños nacidos durante la pandemia.

Como comentario final, es importante considerar que el aislamiento social asociado a la pandemia parece haber impactado en las habilidades de comunicación e interacción en bebés nacidos durante este período. Sin embargo, se espera que, con el resurgimiento social y el aumento de las interacciones con otras personas, las habilidades sociales de estos niños y niñas puedan mejorar.

Agustina Vericat
Pediatra del desarrollo.
Prosecretaria del Comité Nacional
de Crecimiento y Desarrollo (SAP).
Miembro del equipo 1000 días (SAP/Unicef).
Coordinadora de la Sala de investigación
del HIGA San Roque de Gonnet (SISDIC).
Investigadora del Hospital de Alta Complejidad
El Cruce y del Instituto de Ciencias de la Salud (UNAJ).

PEDIATRICS. 2023 FEB 1;151(2):E2022058823.

Incidencia de lesión renal aguda en niños hospitalizados: un metaanálisis

Incidence of acute kidney injury in hospitalized children: a meta-analysis

Meena J, Mathew G, Kumar J, Chanchlani R.

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: existe literatura limitada sobre la incidencia de falla renal aguda (FRA) y la mortalidad asociada en niños hospitalizados. Evaluamos sistemáticamente la incidencia mundial de IRA (insuficiencia renal aguda) en niños hospitalizados para informar a los formuladores de políticas sobre la asignación adecuada de recursos de salud.

Métodos: se realizaron búsquedas en tres bases de datos diferentes (PubMed, Embase, Web of Sciences) desde marzo de 2012 hasta enero de 2022 sin restricciones geográficas o de idioma. Se incluyeron estudios transversales y de cohortes que informaron la incidencia de IRA en niños hospitalizados. Los estudios elegibles tenían al menos 100 participantes y utilizaron los criterios estándar para mejorar los resultados globales de la enfermedad renal para definir la IRA. Dos autores extrajeron los datos sobre el estudio y las características y los resultados de los pacientes (incidencia y mortalidad asociada a la FRA) y realizaron la evaluación del riesgo de sesgo. Utilizamos un metanálisis de efectos aleatorios para generar estimaciones agrupadas.

Resultados: se incluyeron 94 estudios (202 694 participantes) de 26 países. La incidencia de cualquier FRA fue del 26 % (intervalo de confianza del 95 %: 22-29), y la de FRA moderado-grave del 14 % (11-16). La incidencia de IRA fue similar en los países con ingresos altos (27 %; 23-32), ingresos medianos-bajos (25 %; 13-38) e ingresos bajos (24 %; 12-39). En general, se observó mortalidad asociada a IRA en el 11 % (9-13) de la población pediátrica. La tasa de mortalidad asociada a IRA fue más alta con un 18 % (11-25) y un 22 % (9-38) en los países de ingresos bajos y medianos-bajos, respectivamente.

Conclusiones: la IRA se observó en una cuarta parte de los niños hospitalizados y se asoció con un mayor riesgo de mortalidad. Los países de ingresos bajos y medianos-bajos tuvieron tasas de mortalidad más altas en comparación con los países de ingresos altos, a pesar de una carga similar de IRA.

COMENTARIO

La insuficiencia renal aguda (IRA) se caracteriza por una abrupta caída de la función renal, con reducción de la eliminación de productos de desecho, desregulación de electrolitos y alteración de la homeostasis de los líquidos. Durante muchos años, la falta de una definición única y consensuada de IRA en pediatría dificultó la comparación entre distintos estudios en cuanto a tasas epidemiológicas y de morbi-mortalidad. En 2012 surgen las normas Kidney Disease Improving Global Outcomes *(KDIGO) que unificaron criterios para poder realizar estudios metodológicamente adecuados que permitieran comparar, describir y analizar la IRA.[1] El metaanálisis aquí comentado tiene alta calidad metodológica y presenta como fortaleza el análisis de un gran número de pacientes con diferentes realidades socio-económicas, ya que incluyó 94 estudios transversales y cohortes con 202 694 pacientes pediátricos hospitalizados en 26 países de distintos continentes.[2]*

Actualmente es bien conocido que la IRA aumenta la morbi-mortalidad en los niños que la padecen y empeora el pronóstico cuanto más grave es la caída de filtrado glomerular y más tardíamente se inicia el tratamiento.[3] La incidencia de IRA referida en el presente estudio es del 26 %, sin variación significativa en los países de

mayor o menor valor adquisitivo. En nuestro país, se realizó un estudio en la terapia intensiva de un hospital pediátrico que arrojó una incidencia de IRA notablemente más baja (4,4 %) pero con una mortalidad que alcanzó el 44 % en los niños que la presentaban vs. 11,8 % en los que no la desarrollaban.[4]

Es muy interesante la comparación que realizan Meena et al. entre los países más o menos desarrollados. Si bien no hubo diferencias significativas con respecto a la incidencia de IRA en los distintos países, la mortalidad fue significativamente mayor en los países con menos recursos (7 % vs. 22 % respectivamente), probablemente debido al retraso en el diagnóstico, la hospitalización tardía y la posibilidad limitada de tecnología y equipamiento para realizar diálisis adecuadamente.

En conclusión, debe tenerse en cuenta que un 25 % de los niños hospitalizados puede presentar IRA y que cuanto más temprano se reconozca y se inicie tratamiento, mejor será el pronóstico.

Sandra Martin
Unidad de Nefrología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires

REFERENCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Working Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012;2(Suppl 1):1-138.
2. Meena J, Mathew G, Kumar J, Chanchlani R. Incidence of acute kidney injury in hospitalized children: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022058823.
3. Uber AM, Sutherland SM. Acute kidney injury in hospitalized children: consequences and outcomes. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(2):213-20.
4. Martin S, Balestracci A, Aprea V, Bolasell C, et al. Daño renal agudo en niños críticos: incidencia y factores de riesgo de mortalidad. *Arch Argent Pediatr.* 2013;111(5):412-7

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202310205

Año XIX Octubre de 1948 Tomo XXX. Nº 4

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACIÓN MENSUAL

Organo Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

Casos y Referencias

Clínica Pediátrica de la Universidad de Córdoba (Argentina)
Profesor: Dr. José M. Valdés

TRATAMIENTO DE LAS DISENTERIAS A FLEXNER CON LA ESTREPTOMICINA *

POR LOS

Dres. CARLOS PIANTONI, MIGUEL OLIVER y GERARDO ELKELES

La disentería bacilar en la primera infancia era hasta hace pocos años y en lo que al tratamiento se refiere, un grave problema. Todo el arsenal terapéutico resultaba prácticamente ineficaz y un alto porcentaje de mortalidad, que variaba del 40 al 70 %, según los años, hablaba claramente de la seriedad de esta afección.

El advenimiento de las sulfadrogas hizo cambiar el panorama fundamentalmente, y la disentería bacilar cedió ante esta nueva terapéutica. Contribuyó a este nuevo adelanto la publicación de los Dres. José María Valdés y Juan Sosa Gallardo, aparecida en febrero de 1941 en "El Día Médico", quienes por primera vez en 10 niños de edad de lactancia y en 2 adultos, relatan los resultados favorables obtenidos en el tratamiento de la disentería con sulfatiazol. "Ensayan el sulfatiazol impresionados por la lectura del trabajo experimental aparecido en "Proc. Soc. Biol. Med.", oct. de 1940, en donde Cooper y Kelier comunican los brillantes resultados obtenidos en ratas infectadas con disentería y tratadas con sulfatiazol". Estos trabajos coinciden con el artículo publicado por E. Jone y D. W. Abse en el "Journal of Mental Science", London, noviembre de 1939, 85, 1259, donde señalan también la eficacia de la sulfamidoterapia en 21 casos de disentería a Flexner (la gran mayoría tipo W).

Ulteriores publicaciones dejan definitivamente sentada la acción específica de estas drogas en la shigelosis, así como la aparición de nuevos

* Comunicación presentada en la Sociedad Argentina de Pediatría (Filial Córdoba), en la sesión del 7 de septiembre de 1948.

derivados sulfamídicos que actúan preferentemente en la luz intestinal y que se han demostrado igualmente activos tanto "in vitro" como "in vivo".

Posteriormente, la aceptación general del rol predominante de la infección como causa de las diarreas agudas del lactante, hizo generalizar el empleo de las sulfamidas, tanto las no absorbibles como las absorbibles y preferentemente estas últimas, ya que al actuar sobre las infecciones paraenterales obran a su vez sobre las manifestaciones diarreicas que las acompañan. Esto hizo modificar substancialmente los recursos terapéuticos y el pronóstico de los estados diarreicos en la primera infancia. Por ello los controles bacteriológicos de las diarreas infecciosas, tipo disentérico, han disminuído.

No obstante en este último año hemos tenido cuatro lactantes con disentería, que por la gravedad de las manifestaciones tóxicas generales y por no ceder a la terapia sulfamídica, nos llevó al control bacteriológico de las materias fecales y a reemplazar las sulfadrogas por la estreptomicina. Todos ellos tenían bacilos disentéricos tipo Flexner en las materias fecales, los cuales se cultivaron a pesar que los enfermos habían recibido previamente distintos derivados sulfamídicos sin resultado favorable.

Con la estreptomicina, estos casos curaron sin presentar recaídas. La búsqueda bibliográfica ha venido a confirmar los excelentes resultados obtenidos por nosotros.

El trabajo de Waksman, S. A. y Schatz ("Journal Amer. Pharm.", 34, 1945), estudia la sensibilidad de las colonias de shigela a la acción bacterioestática de la estreptomicina, y Klein M., y Kimnelman ("Journal of Bacteriology", 52, 1946), investiga las variaciones espontáneas de resistencia de la shigela a la estreptomicina.

Dos publicaciones de observación clínica en el adulto han estado a nuestro alcance, una de Keefer, Blake y col. ("J. A. M. A.", vol. 132, 1946), donde los autores tratan dos casos de shigelosis tipo subagudo, que habían recibido previamente sulfamidados sin resultado y curan con estreptomicina. Otra de Pulasky y Amspache ("The New England Journal of Medicine", vol. 237, 12, 1947), quienes en el ejército norteamericano tratan diez casos, 4 a Sonne y 6 a Flexner, todos los cuales habían sido tratados anteriormente con sulfamidas absorbibles (sulfadiazina y sulfatiazol), o con las variedades no absorbibles (sulfaguanidina y sulfasuxidina) o ambas a la vez. La estreptomicina curó en todos los casos sin presentar recaídas, fué dada oralmente en dos casos, parenteralmente en seis y combinada en dos.

RESUMEN DE NUESTROS CASOS CLINICOS

Caso 1.—Niño de 18 meses de edad que ingresa en el pabellón de enfermedades infecciosas del Hospital de Niños el 3 de diciembre de 1947. Pesa

al nacer 3.600 g. Alimentado a pecho hasta los 7 meses; pesaba entonces 7.600 g. Con el comienzo de su alimentación complementaria, a base de leche de vaca, sopas, purés y frutas, aparecen episodios diarreicos, que mejoran con dietas hídricas, realimentación a pecho y sulfatiazol. La repetición de estas diarreas lo lleva a la distrofia, la cual se acentúa a raíz de un sarampión que aparece un mes antes de su ingreso. Pocos días antes de su ingreso, nuevo episodio diarreico con mucus, pus y sangre, en número de 10 a 12 deposiciones diarias; vómitos, fiebre, deshidratación y edemas en sus miembros inferiores; peso 7.750 gramos.

Se lo somete a una dieta hídrica de 12 horas, suero glucosado y fisiológico endovenoso, gota a gota: 600 gramos; plasma 150 cm^3. Realimentación a pecho. Se administra sulfatiazol 0,25 gramos por kilo de peso y por día. En los días sucesivos 23, 19 y 20 deposiciones diarias, gran deshidratación, obnubilación psíquica, temperatura 40º. Se persiste con el sulfatiazol y se le hace plasma, suero fisiológico y glucosado endovenoso. Después de 72 horas de administrarle la sulfadroga, el examen bacteriológico de las materias fecales contesta: Cultivos puros de bacilos de Flexner.

Se suspende el sulfatiazol y se le inyecta 600 miligramos de estreptomicina por día, repartida cada cuatro horas. Cuarenta y ocho horas después, la fiebre cae a 37º5, mejoría franca del estado general; el enfermo se hidrata por boca, tolera los alimentos (pecho y Babeurre). No obstante, persiste la diarrea (20 deposiciones en las 24 horas). Al quinto día de antibiótico, 7 deposiciones diarias, al sexto, 4 para normalizarse en los días sucesivos, restablecimiento de su cuadro agudo y progresión de peso. En total se hizo 5 gramos de estreptomicina durante 8 días. Sale de alta el día 3 de febrero de 1948 con 9.300 gramos. Este enfermo lo hemos observado periódicamente, a fin de controlar la reparación de su distrofia y en seis meses no ha tenido nuevos episodios diarreicos.

Caso 2.—Edad 10 meses. Ingresó el 9 de abril de 1948. Alimentación artificial bien reglada. Al comienzo de su enfermedad actual estaba ligeramente distrófico. Enfermedad actual: comienza hace 20 días, bruscamente con fiebre, vómitos, diarrea mucopurulenta con sangre. El cuadro clínico fué agravándose en los días sucesivos; aparece persistencia de pliegue y obnubilación del sensorio. Se hizo, sin resultado favorable, desde su iniciación, sulfatiazol a dosis de 0,30 g por kilo de peso y por día, durante diez días. Posteriormente penicilina inyectable. Ha recibido durante su enfermedad cinco transfusiones de plasma, de 120 cm^3 cada una y suero fisiológico. Estado actual: Peso, 5.240 g; deshidratación marcada; febril; presenta una induración inflamatoria que se extiende en toda la cara anterior del muslo derecho. Deposiciones: 10 diarias. Examen de materia fecal; presencia de bacilos de Flexner. Se inicia el tratamiento con estreptomicina a la dosis de 100 miligramos cada 4 horas, intramuscular. Las deposiciones en los días siguientes fueron: 9, 10, 10, 8, 6, 4, 3, 1 respectivamente. La mejoría de sus manifestaciones tóxicas generales fueron inmediatas. Se hidrató por boca; la tolerancia digestiva aumentó con rapidez y la curva de peso, al sexto día de tratamiento, se hizo ascendente. En el curso de su internación presentó una otitis media bilateral, que fué drenada y se abrió el absceso del miembro, el cual había necrosado hasta el tejido muscular, por lo que se agregó penicilina durante 10 días y tres transfusiones de sangre. Dado de alta el 3 de mayo, con un peso de 5.900 g. Este enfermo recibió 6 gramos de estreptomicina en 10 días. No se observó recaída en el período de 4 meses, durante el cual se hicieron controles bacteriológicos.

Caso 3.—Niño de 12 meses de edad. La madre había tenido una diarrea infecciosa una semana anterior, que cura con sulfaguanidina. Niño eutrófico, con una alimentación correcta. Enfermedad actual: comienza bruscamente, con fiebre, vómitos, diarrea, con 30 deposiciones diarias, sanguinolentas. Se lo somete a una dieta hídrica durante 12 horas y se le administra sulfaguanidina, 20 cg por kilo de peso y por día. Dieta de manzana y Babeurre. Cuarenta y ocho horas después persiste la diarrea en igual intensidad. Se substituye la sulfadroga no absorbible por sulfatiazol en igual dosis durante 48 horas. El estado tóxico general se agrava, lo que obliga a hidratarlo por vía parenteral por suero y plasma. Al cuarto día el examen de la materia fecal es positivo al bacilo Flexner. Se suspende la terapéutica sulfamídica y se inyecta estreptomicina, un gramo diario repartida cada cuatro horas. Plasma y suero fisiológico. A las 24 horas de estreptomicina, el enfermo tiene dos deposiciones por día. Mejoría franca del estado general y buena tolerancia digestiva.

Este lactante se le administró 3 gramos de estreptomicina en el período de tres días y cura sin recaídas.

Caso 4.—18 meses de edad. Agosto de 1948. Niño eutrófico. Un hermano de 7 años de edad, en el curso de una parotiditis tiene una diarrea disenteriforme que cura con sulfaguanidina.

Simultáneamente nuestro enfermito presenta bruscamente fiebre y decaimiento general, diarrea coleriforme en número de 50 deposiciones diarias. Se le somete a una dieta hídrica. Luego Babeurre y caseinato de calcio. Sulfaguanidina 20 cg por kilo de peso y por día durante dos días. Las manifestaciones tóxicas y generales y la deshidratación se acentúan, por lo que se recurre a hidratarlo con suero glucosado y plasma por vía endovenosa El examen bacteriológico de las materias fecales practicado al tercer día de la enfermedad, fué positivo para el bacilo de Flexner (cultivo puro *). Se substituye la sulfadroga por estreptomicina 1 gramo diario, repartida cada cuatro horas por vía intramuscular. Las deposiciones ceden al segundo gramo de estreptomicina y 72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico, tiene una deposición por día.

Ocho días después de haber iniciado el tratamiento con estreptomicina, un nuevo cultivo de su materia fecal resultó estéril. Este enfermo recibió 4 gramos de estreptomicina en el curso de cuatro días. No hubo recaídas.

CONCLUSIONES

Hemos tratado cuatro niños de edad de lactancia que presentaron una disentería al bacilo de Flexner. Dos eutróficos y dos distróficos. Todos ellos habían recibido previamente sin resultado, sulfadrogas, ya sea la absorbible como el sulfatiazol o no absorbible, sulfaguanidina, o ambas a la vez. El tiempo del tratamiento con sulfamida variaba entre 2 a 10 días, después del cual persistía la gravedad del cuadro clínico con gran participación tóxica general y deshidratación. *Además, los cultivos bac-*

* En la prueba de la estreptomicina-sensibilidad de la cepa aislada, se comprobó que la presencia de un octavo de unidad (mg) de la droga en el medio de cultivo, impidió completamente el desarrollo de los bacilos. En presencia de 1/16 de unidad, empezó el desarrollo de los gérmenes.

teriológicos de las materias fecales se mantenían positivos para el bacilo de Flexner.

La estreptomicina fué dada en la dosis de 600 miligramos a 1 gramo diario por vía intramuscular, repartida cada cuatro horas durante tres a diez días, según la respuesta clínica.

La mejoría de las manifestaciones tóxicas cedieron rápidamente lo mismo como la diarrea. Todos curaron. No hubo recaídas en ninguno y el cultivo de las materias fecales, practicado en dos de ellos, a los ocho días de su enfermedad, resultó negativo.

Por consiguiente, deducimos:

1º El empleo de la estreptomicina en las disenterías por shigelosis es eficaz a deducir de los casos publicados en el adulto y los nuestros en el niño.

2º Hay formas de disentería bacilar resistentes a la terapia por sulfamidas (sean absorbibles o aquellas que actúan preferentemente en la luz intestinal) que justifican, aún más, el empleo de la estreptomicina, la cual tiene un alto poder bacteriostático.

3º En los casos graves de disentería bacilar, el empleo simultáneo (sulfamida-estreptomicina), debe ser la conducta terapéutica a seguir, conociendo que hay cepas resistentes a las sulfadrogas.

4º En los casos clínicos de diarrea disenteriforme y cuando no se disponga de un laboratorio que identifique el agente causal, el empleo de combinación terapéutica se impone como piedra de toque, ya que así se puede abarcar las distintas cepas de shigelas.

Esta recomendación creemos es de suma utilidad para el médico práctico, tanto más que ella no implica ninguna acción tóxica secundaria.

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202310142

MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA

Juan B. Dartiguelongue, Ariel Cheistwer, Daniel Montero

1ª Edición. 971 páginas

Ediciones Journal 2023

Ciudad Autónoma de Buenos Aires



Resulta auspicioso, en medio de una crisis de recursos humanos sin precedentes para la pediatría, la aparición de un libro de medicina interna pediátrica.

Esta subespecialidad en nuestro país es el resultado de numerosos esfuerzos. En los 90 existió una residencia de Medicina Interna Pediátrica que luego desapareció; un grupo de esforzados pediatras al amparo de la Sociedad Argentina de Pediatría crearon un Comité de Medicina Interna y luego, dando respuesta a la creciente dificultad que implica el avance vertiginoso de la medicina, se dedicaron a la ardua tarea de mantener actualizados los conocimientos para los pediatras. Aún hoy se continúa intentando lograr el reconocimiento formal de la especialidad.

Este es el primer libro de medicina interna pediátrica publicado en el país. A lo largo de 15 secciones los autores han agrupado 91 capítulos que condensan los desafíos a los que se enfrentan los pediatras que atienden niños, niñas y adolescentes internados, tanto por enfermedades agudas graves como por condiciones crónicas complejas. Desarrolla aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos y clínicos, con profundidad científica y a la vez con un enfoque práctico.

El abordaje y el desarrollo de cada tema resulta amigable y tiene como resultado una obra dinámica y armónica; accesible y clara para quienes se están formando y a la vez actualizada y con la mejor evidencia disponible para los especialistas. Pocos libros logran este ambicioso objetivo. Otra de las fortalezas que presenta esta obra la constituye la lucidez y generosidad que han tenido los autores principales al incluir a los más destacados especialistas nacionales en cada tema.

Como toda obra moderna cuenta con un acceso gratuito a su *eBook*, que permite seleccionar el idioma de su preferencia, el acceso desde dispositivos móviles y a una amplia y actualizada referencia bibliográfica.

Felicito a los autores por esta magnífica obra y la considero de lectura obligatoria para quienes desean acercarse a esta especialidad y para todos los internistas que a lo largo y ancho del país realizan con amor su tarea. Además de disfrutarla enormemente, les ayudará a mejorar sus competencias profesionales para que la atención de los niños, niñas y adolescentes sea cada vez mejor.■

Lucrecia Arpí
Prosecretaria general
Sociedad Argentina de Pediatría

Sociedad Argentina de Pediatría
Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Arch Argent Pediatr 2023;121(5):e202310070

Declaración de la Sociedad Argentina de Pediatría sobre la prevención de enfermedades no transmisibles: la necesidad de fortalecer conocimientos y reforzar estrategias

Statement of the Sociedad Argentina de Pediatría on the prevention of noncommunicable diseases: the need to strengthen knowledge and reinforce strategies

Subcomisión DOHaD de la Sociedad Argentina de Pediatría

RESUMEN

Investigaciones de las últimas décadas revelaron que un ambiente adverso en la etapa de desarrollo puede producir una mayor susceptibilidad hacia fenotipos relacionados con enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión, trastornos neuroconductuales y otras enfermedades crónicas no transmisibles. Estas enfermedades, cuyo aumento ocurre especialmente en países con alta vulnerabilidad social, provocan muertes prematuras y constituyen la primera causa de muerte en la vida adulta, además de un elevado costo para la salud pública.

Consciente de la necesidad de prevenir estas enfermedades desde los primeros mil días de vida, la Sociedad Argentina de Pediatría creó la Subcomisión DOHaD y formuló una declaración para la prevención de enfermedades no transmisibles a la que adhirieron otros países de Latinoamérica.

La aplicación de las estrategias declaradas con acciones interdisciplinarias e intersectoriales sostenidas en el tiempo contribuirá a construir salud, a disminuir la carga de enfermedades crónicas no transmisibles y al mayor bienestar y productividad para los pueblos.

Palabras clave: *enfermedades no transmisibles; salud ambiental; desarrollo fetal; curso de vida; salud pública.*

ABSTRACT

Research in recent decades has revealed that an adverse environment in the developmental stage can produce a greater susceptibility to phenotypes related to cardiovascular disease, diabetes, hypertension, or neurobehavioral disorders, among other chronic noncommunicable diseases.

These diseases, whose tendency is increasing especially in countries with high social vulnerability, cause premature deaths and constitute the first cause of death in adult life as well as a great cost to public health.

Aware of the need to prevent these diseases from the first thousand days of life, the Sociedad Argentina de Pediatría created the DOHaD Committee and formulated a statement for the prevention of NCDs, to which Latin American countries also adhered.

We believe that the application of the declared strategies with interdisciplinary and intersectoral actions sustained over time will contribute to building health, reducing the burden of NCDs, and to greater well-being and productivity for the people.

Keywords*: noncommunicable diseases; environmental health; fetal development; life course; public health.*

doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10070

Cómo citar: Subcomisión DOHaD de la Sociedad Argentina de Pediatría. Declaración de la Sociedad Argentina de Pediatría sobre la prevención de enfermedades no transmisibles: la necesidad de fortalecer conocimientos y reforzar estrategias. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202310070.

Correspondencia para *Stella Maris Gil: stellamgil@gmail.com*

Financiamiento*: beca de la Sociedad Argentina de Pediatría.*

Conflicto de intereses*: ninguno que declarar.*

Recibido*: 25-4-2023*
Aceptado*: 24-5-2023*

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

A partir de las observaciones del Dr. David Barker,[1,2] en las últimas décadas surgió un creciente volumen de investigaciones epidemiológicas, estudios observacionales y experimentales que revelaron que eventos y condiciones adversas en la vida temprana influyen en la susceptibilidad a padecer enfermedades crónicas en el curso de la vida.[3-5] Los mil primeros días de vida (270 días de embarazo y los 2 primeros años de vida posnatal) constituyen el período más sensible, donde los estímulos positivos o negativos orientan el desarrollo hacia la salud o enfermedad (como formula el concepto DOHaD, acrónimo en inglés de los Orígenes de la Salud y Enfermedad en el Desarrollo, *Developmental Origins of Health and Disease*), a través de mecanismos epigenéticos.

Un ambiente desfavorable determinado por la malnutrición materna, el estrés, químicos u hormonas ambientales, hábitos y estilo de vida no saludables (consumo de alcohol, tabaco, drogas, sedentarismo, patrones de sueño) y otros determinantes sociales y ambientales afectan sensiblemente el desarrollo fetal en el período de mayor plasticidad,[6,7] condicionando respuestas adaptativas que producen alteraciones anatómicas y funcionales con un alto costo en la vida adulta y en las siguientes generaciones, dado que pueden transmitirse por herencia transgeneracional.[8] Después de un período de latencia de varios años, esta alteración en la programación puede manifestarse en fenotipos con una mayor susceptibilidad para desarrollar enfermedades metabólicas, trastornos inmunológicos o conductuales a lo largo del desarrollo y en la vida adulta, que se agrupan bajo la denominación de enfermedades no transmisibles (ENT). Ejemplo de ellas son la enfermedad cardiovascular (ECV), la diabetes (DBT) tipo 2, la hipertensión arterial, la obesidad y la esquizofrenia entre otras, todas con un alto impacto en la salud pública.[9-11] Las ENT son la principal causa de muerte en el mundo y su tendencia en aumento es alarmante, en particular de la obesidad, la DBT y la ECV.

Los datos y cifras de Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (2022)[12] refieren:

- Las enfermedades no transmisibles producen la muerte de 41 millones de personas cada año (el 71 % de las muertes en el mundo por año).
- En la región de las Américas, son 5,5 millones las muertes por ENT cada año.
- Representan la principal causa de muerte prematura. Cada año mueren por ENT 15 millones de personas de entre 30 y 69 años de edad en todo el mundo.
- Las principales enfermedades que originan estas muertes prematuras son cardiovasculares (17,9 millones cada año), cáncer (9,0 millones), enfermedades respiratorias (3,9 millones) y diabetes (1,6 millones).
- Más del 85 % de estas muertes "prematuras" ocurren en países de ingresos bajos y medianos, particularmente con alta vulnerabilidad social.
- En la región de las Américas mueren 2,2 millones de personas por ENT antes de cumplir 70 años.

Este panorama constituye sin duda una gran amenaza para el cumplimiento de la Agenda de Salud Sostenible para las Américas 2030 (ASSA 2030) y las metas de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), principalmente el ODS 3 que busca garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos, en todas las edades, y asegurar así el desarrollo sostenible.[13,14]

Los avances en neurociencias, biología molecular, ciencias sociales, ciencias del desarrollo y epigenética han demostrado en forma contundente cómo el ambiente condiciona la biología en las etapas tempranas de la vida. El ambiente influye en la expresividad del genoma a través de procesos epigenéticos que modulan los genes y el fenotipo, en procesos de salud –como la determinación del sexo– o en la enfermedad –como en las enfermedades cardiovasculares–. A pesar de ello, el reconocimiento de la importancia de la plasticidad del desarrollo como un factor determinante en la salud en el curso de la vida es prácticamente nulo todavía en la formación médica de pregrado y escaso dentro de las comunidades médica y de salud pública.[15]

La Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), consciente de esta realidad, realizó en marzo 2016 la jornada "La salud de las próximas generaciones: un desafío conjunto", donde se puso énfasis en incorporar en el primer nivel de atención el concepto del origen temprano de la salud y la enfermedad (concepto DOHaD).

En esta oportunidad, con un enfoque interdisciplinario e intersectorial, distintas entidades comprometidas con la salud de la madre y el niño, así como los directores de cada Región de la SAP, firmaron la *Declaración para la prevención de enfermedades no transmisibles*.

Sus enunciados destacan la importancia de un cuidado adecuado y sensible, la promoción de la lactancia materna, la incorporación de la alimentación oportuna y perceptiva, entornos seguros y libres de violencia y de tóxicos ambientales, entre otras estrategias encaminadas a promover un desarrollo saludable y disminuir la carga de las enfermedades no transmisibles (*Tabla* 1).[16]

Tabla 1. Declaración para la prevención de enfermedades no transmisibles de la Sociedad Argentina de Pediatría (2016)

DECLARACIÓN PARA LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES

Las personas y organizaciones abajo firmantes, convocados/as por la Sociedad Argentina de Pediatría, conscientes de que la salud de las generaciones futuras comienza a forjarse desde antes de la concepción y que es imprescindible la articulación e integración entre los profesionales y distintos actores sociales interesados en el cuidado de la madre y el niño,

Reconociendo el derecho a la vida plena y reafirmando los conceptos de la Convención de los Derechos de Niño y el derecho a recibir una atención sanitaria prenatal y postnatal preventiva y apropiada con una orientación sobre los principios básicos de la salud, la importancia de la lactancia materna, la nutrición y los cuidados ambientales en la vida pre y postnatal,

Reafirmando los principios de la Declaración por la Infancia firmada en el Congreso del Centenario y en consonancia con los Objetivos del Desarrollo Sostenible, especialmente el Objetivo 3, de garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades y,

Considerando que el período preconcepcional, gestacional y el posnatal hasta los dos primeros años de vida, representa la etapa de mayor vulnerabilidad en el ser humano, durante la cual condiciones nutricionales y ambientales adversas pueden determinar enfermedades en la vida adulta y aún transmitirse a generaciones siguientes y

QUE esta interacción temprana puede dejar una impronta que interfiera el desarrollo de las potencialidades del ser humano,

QUE la evidencia científica de las últimas décadas ha reforzado el conocimiento del origen fetal y de etapas tempranas del desarrollo del niño en las enfermedades del adulto, conocido como concepto DOHaD (acrónimo de las siglas en inglés: Developmental Origins of Health and Disease), siendo ésta la clave del origen de ciertas enfermedades crónicas no transmisibles (ENT),

QUE el equipo de salud involucrado en el cuidado de la madre y el niño, especialmente en el primer nivel de atención, debe priorizar esta etapa y considerarla una ventana de oportunidad para una consejería adecuada orientada a promover el desarrollo integral y a prevenir enfermedades que se manifiestan en el curso de la vida,

QUE las condiciones ambientales adversas en la embarazada pueden ocasionar un efecto grave y/o duradero en el neurodesarrollo, el metabolismo y la salud reproductiva a lo largo de la vida y aún transmitirse a las generaciones siguientes.

Reconociendo que estas evidencias redefinen las condiciones de una buena atención perinatal y pediátrica, por sus implicancias en enfermedades del individuo en la vida adulta e incluso en su descendencia, los abajo firmantes se comprometen a trabajar en la prevención de Enfermedades No Transmisibles promoviendo:

• Hábitos saludables de las mujeres y sus parejas antes, durante y después del embarazo. • Una adecuada atención prenatal y perinatal, procurando el acceso de la madre y el recién nacido a instituciones categorizadas por nivel de complejidad y riesgo.

• Lactancia materna exclusiva durante el primer semestre, y LM continuada hasta los 2 años o más, con la incorporación de una alimentación complementaria saludable y adecuada a partir de los 6 meses y reforzando la importancia del vínculo afectivo madre-hijo.

• El crecimiento y desarrollo saludable de la niñez, reforzando el conocimiento de las herramientas para la detección precoz de sus alteraciones,

• La difusión del concepto del origen fetal y de etapas tempranas del desarrollo del niño en la enfermedad del adulto, en el equipo de salud del primer nivel de atención, de manera de fundamentar las actividades de prevención en el cuidado de la salud de mujeres y niños.

• La implementación de programas de educación comunitaria brindando a la población conocimientos para proteger la salud materno-infantil y preservar el ambiente. Ambientes saludables, evitando las exposiciones tóxicas y reforzando la importancia de garantizarle a la embarazada y el niño una buena calidad de aire, agua y alimentos.

• La inclusión de temas relacionados con los riesgos de enfermedades del adulto a partir de exposiciones prenatales o de la infancia en los ejes de capacitación y las actividades científicas.

• Investigaciones para lograr diagnósticos locales y regionales de estos temas.

• Un debate académico sobre la influencia de la publicidad en los hábitos de consumo, que debería ser controlada en la promoción del consumo de sal, azúcar y alcohol en cantidades dañinas para la salud de generaciones de niñas/os y adolescentes,

• Fortaleciendo la abogacía por el cumplimiento del Código de comercialización de sucedáneos de la leche materna.

• Impulsando la creación de medidas eficaces en políticas públicas en resguardo de la salud de las generaciones presentes y futuras.

Se acuerda que la mejor manera de avanzar en la prosecución de estos objetivos es actuar en forma interdisciplinaria e intersectorial, en lo cual comprometen sus esfuerzos.

Ese mismo año se creó la Subcomisión DOHaD de la SAP para dar continuidad a la promoción y difusión de este concepto en un marco institucional, estimulando la participación de distintas especialidades pediátricas acorde con el enfoque interdisciplinario. Desde entonces, se han desarrollado diversas actividades académicas y de capacitación en todo el país, dos jornadas nacionales en el marco de la Semana Nacional de Congresos de SAP y, con el financiamiento de UNICEF, el curso "Los primeros 1000 días: acompañando desde el inicio para lograr una salud plena futura", que se desarrolla actualmente en forma presencial e itinerante en distintas regiones del país.

El interés en el tema se extendió a otros países de Latinoamérica, lo que motivó que la SAP propusiera a la Asociación Latinoamericana de Pediatría (ALAPE) la creación del Comité de prevención de ENT, compuesto por referentes en el tema de las distintas filiales, para sembrar el concepto a través de diversas actividades académicas en la región. En el marco del XIX Congreso Latinoamericano de Pediatría realizado en Punta Cana en septiembre 2022, los presidentes de las filiales de ALAPE firmaron la misma declaración con el compromiso de capacitar al equipo de salud para prevenir las ENT desde etapas tempranas de la vida.[17]

Frente al avance mundial de las ENT, es menester invertir en el desarrollo de la primera infancia y priorizarlo políticamente, dado que representa una etapa de oportunidad para la construcción de la salud para toda la vida.

La situación social y económica actual, marcada por grandes inequidades, exige interrumpir urgentemente el ciclo perpetuo de pobreza, malnutrición y exclusión para permitir que todos los niños y las sociedades desarrollen plenamente su potencial humano. Debemos tener muy presentes también las secuelas físicas y mentales que plantea la pandemia por COVID-19, una situación inesperada al momento de hacer la declaración. Nuevas investigaciones apuntan al impacto físico y emocional especialmente en mujeres en edad reproductiva y sus posibles consecuencias asociadas a corto y largo plazo para la salud de sus niños concebidos y/o nacidos y criados durante esta pandemia.[18-21]

En Argentina, en enero del 2021 se promulgó la Ley 27611 de Atención y Cuidado Integral de la Salud durante el Embarazo y la Primera Infancia,[22] conocida como ley 1000 días. Tiene el objeto de fortalecer el cuidado integral de la salud y la vida de las mujeres y niños y niñas en la primera infancia con el fin de reducir la mortalidad materna e infantil, la malnutrición, proteger los vínculos tempranos, prevenir la violencia y promover el desarrollo físico y emocional. Si bien no enunciada como una ley para la prevención de ENT, sin duda las estrategias que plantea contribuyen a su prevención. Su implementación requiere de la articulación y el compromiso de diversas áreas del Gobierno federal y de los Gobiernos provinciales, y del acompañamiento de la sociedad en su conjunto. Como sociedad científica debemos abogar por su cumplimiento. Todo integrante del equipo de salud y los actores de la comunidad deben involucrarse.

Siendo el pediatra el profesional que tiene un protagonismo singular en los hogares como testigo de las distintas trayectorias que pueden incidir en la salud en el curso de la vida de sus pacientes, es imprescindible que se capacite y acompañe el concepto del origen de la salud y enfermedad en el desarrollo, de manera de poder brindar el mejor consejo desde la edad fértil de los adolescentes y en los primeros años de la vida posnatal. Es necesario profundizar el camino iniciado y fortalecer los principios de la declaración.

Estamos convencidos de que la aplicación de estas estrategias con acciones interdisciplinarias e intersectoriales sostenidas en el tiempo contribuirá a construir el estado de salud y a disminuir la carga de las enfermedades no transmisibles, lo que redundará en un mayor beneficio, bienestar y productividad para los pueblos. ■

Integrantes de la Subcomisión DOHaD:

Débora Sabatelli, Gisela Martinchuk, Enrique Abeyá Gilardón, Jorge Cabana, Susana B. Campeni, Roxana Conti, Pablo Durán, Angélica Flores, Laura Gaete, Cristina De Gaetano, Stella M. Gil, Carlos Grandi, Adriana Iturzaeta, Blanca Ozuna, Marcela Regnando, María M. Sáenz Tejeira, Etelvina Soria, Viviana Villaroel.

REFERENCIAS

1. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;1(8489):1077-81.
2. Barker DJP. Sir Richard Doll Lecture. Developmental origins of chronic disease. *Public Health*. 2012;126(3):185-9.
3. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*. 2008;359(1):61-73.
4. Langley-Evans SC. Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. *J Hum Nutr Diet*.

2015;28(Supl.1):S1-14.
5. Grandjean P, Heindel JJ. In utero and early-life conditions and adult health and disease. *N Engl J Med.* 2008;359(14):1523.
6. Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D, et al. Developmental plasticity and human health. *Nature.* 2004;430(6998):419-21.
7. Gluckman PD, Hanson MA, Low FM. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2011;93(1):12-8.
8. Xavier MJ, Roman SD, Aitken RJ, Nixon B. Transgenerational inheritance: how impacts to the epigenetic and genetic information of parents affect offspring health. *Hum Reprod Update*. 2019;25(5):518-40.
9. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health*. 2012;11:42.
10. Azoulay L, Bouvattier C, Christin-Maitre S. Impact of intra-uterine life on future health. *Ann Endocrinol (Paris).* 2022;83(1):54-8.
11. Faa G, Manchia M, Pintus R, Gerosa C, et al. Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2016;108(3):207-23.
12. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Enfermedades no transmisibles. [Consulta: 12 de marzo 2023]. Disponible en: https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-no-transmisibles
13. Richter LM, Daelmans B, Lombardi J, Heymann J, et al. Investing in the foundation of sustainable development: pathways to scale-up for Early Child Development. *Lancet.* 2017;389(10064):103-18.
14. Sharma R, Gaffey MF, Alderman H, Bassani DG, et al. Prioritizing research for integrated implementation of early childhood development and maternal, newborn, child and adolescent health and nutrition platforms. *J Glob Health*. 2017;7(1):011002.
15. Kent AL. Developmental origins of health and adult disease: what should neonatologists/paediatricians be considering about the long-term health of their patients? *J Paediatr Child Health*. 2012;48(9):730-4.
16. Sociedad Argentina de Pediatría. La salud de las próximas generaciones: un desafío conjunto. *Boletín Informativo*. 2016;43(1). [Consulta: 2 de marzo 2023]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/boletines/boletines_ano-xliii-n-1-abril-2016-17.pdf
17. Asociación Latinoamericana de Pediatría. Declaración de ALAPE para la Prevención de Enfermedades no transmisibles. [Consulta: 12 de marzo 2023]. Disponible en: https://alape.org/wp-content/uploads/2021/06/DECLARACION-ENT-FIRMADA.pdf
18. Schoenmakers S, Verweij EJJ, Beijers R, Bijma HH, et al. The Impact of Maternal Prenatal Stress Related to the COVID-19 Pandemic during the First 1000 Days: A Historical Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(8):4710.
19. Roseboom TJ, Ozanne SE, Godfrey KM, Isasi CR, et al. Unheard, unseen and unprotected: DOHaD council's call for action to protect the younger generation from the long-term effects of COVID-19. *J Dev Orig Health Dis*. 2021;12(1):3-5.
20. Cabana JL, Pedra CR, Ciruzzi MS, Garategaray MG, et al. Percepciones y sentimientos de niños argentinos frente a la cuarentena COVID-19. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(4):S107-22.
21. Giesbrecht GF, Rojas L, Patel S, Kuret V, et al. Fear of COVID-19, mental health, and pregnancy outcomes in the pregnancy during the COVID-19 pandemic study: Fear of COVID-19 and pregnancy outcomes. *J Affect Disord*. 2022;299:483-91.
22. Ley 27611. Atención y Cuidado Integral de la Salud durante el Embarazo y la Primera Infancia. Boletín Oficial de la República Argentina, Buenos Aires, 15 de enero 2021.

Sociedad Argentina
de Pediatría



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor