



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 inteligencia artificial será un cambio de paradigma para la medicina pediátrica?

P. Otero

Comentarios

El tiempo en posición boca abajo de los lactantes

E. Grad

Fabricantes, medios de comunicación y recomendaciones de sueño seguro

D. L. Taïre

Artículos originales

Brecha digital en cuidadores de pacientes pediátricos de 0 a 12 años. Diseño y validación de un cuestionario

A. del R. Sbruzzi, et al.

Lesiones ocasionadas por mordeduras de perros en niños atendidos en un hospital de tercer nivel de Bolivia

R. Copana-Olmos, et al.

Actitudes de los médicos de un hospital pediátrico de tercer nivel ante la muerte

F. Prado, et al.

Alergia a la leche de vaca: ¿se pueden evitar las pruebas de provocación oral? Un análisis probabilístico basado en datos clínicos

M. C. Díaz, et al.

Clínica, auxología y calidad de vida en cincuenta niños, niñas y adolescentes con síndromes de sobrecrecimiento corporal segmentario de un único centro

M. V. Wolf, et al.

Impacto de la pandemia por COVID-19 en la conducta alimentaria de niñas, niños y adolescentes con trastorno del espectro autista

C. Le Roy Olivos, et al.

Comunicación breve

Uso de ibuprofeno en el tratamiento de pacientes pediátricos con poliuria y disnatremia. Reporte de una serie de casos

M. Liern, et al.

Artículo especial

Escenarios lácteos y microbiota intestinal en los primeros 1000 días

G. Benavidez, et al.

Actualización

Adecuación del esfuerzo terapéutico: retos en pediatría

A. De León-García, et al.

Reportes de casos

Tratamiento con TRIAC en pacientes pediátricos con deficiencia de MCT8

N. Gazek, et al.

Complicaciones de cirugía de Whipple en un paciente pediátrico con tumor pseudopapilar de páncreas

M. C. Martínez Riccetti, et al.

Encefalitis autoinmune posherpética. Caso clínico pediátrico

D. Soriano, et al.

Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes con antecedentes de MIS-C. Presentación de dos casos

A. Soysal, et al.

Localización atípica de un lipoblastoma en una niña de 5 años

Z. Bi, et al.

Absceso de Brodie en la clavícula: una forma poco frecuente de presentación

G. N. Ledo, et al.

¿Cuál es su diagnóstico?

Presentación del nuevo caso clínico

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

Tumor embrionario muy indiferenciado del blastema renal en una niña de 4 meses

E. A. Beretervide, et al.

Sociedad Argentina de Pediatría

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Actualización de las recomendaciones sobre sueño seguro

E. Grad, et al.

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



CONTRA LOS PARÁSITOS...

Mebutar



La familia de mebendazol más completa para tratar las enteroparasitosis más frecuentes e infecciones mixtas.



MEBUTAR 200

Mebendazol

EN LAS ENTEROPARASITOSIS MÁS FRECUENTES

MEBUTAR Compuesto

Mebendazol - Tinidazol

EN LAS INFECCIONES MIXTAS



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



SABEMOS DE PIEL

TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS DEL PAÑAL

Cicatrizante
Antiséptica



Cicatrizante
Antiséptica
Antimicótica



Cicatrizante
Antiséptica
Antiinflamatoria



Cicatrizante
Antiséptico
Protector dérmico



Hipoglós

Más de **80 años** cuidando juntos la salud de la piel | Marca **#1** recomendada por médicos pediatras¹
Expertos en la **dermatitis** del pañal

0800-333-0033 | contacto@andromaco.com.ar | andromaco.com

1. Reporte Close Up mercado Hipoglós - Marzo 2023



Andrómaco

LIBRE
DE DEET

AULO GELIO®



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

PROTECCIÓN
NATURAL

**REPELENTE NATURAL DE INSECTOS A BASE
DE ACEITE ESENCIAL DE CITRONELA**

SEGUINOS



PROTECCIÓN PARA TODA LA FAMILIA



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

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



REFORZAR
CADA 120 min.



SE PUEDE APLICAR
SOBRE LA PIEL



A PARTIR DE
LOS 6 MESES.



NO MANCHA
LA ROPA



LABORATORIOS FELIPE BAJER

Más de 60 años al servicio de la salud

bajerlaboratorios.com.ar

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

MACRIL

Betametasona - Gentamicina - Miconazol

NO ES LO MISMO

Su formulación es clave en la eficacia del tratamiento.¹

✓ **ESTABILIDAD DE SUS COMPONENTES**
asegura su eficacia de principio a fin.²

✓ **PROPIEDADES EMOLIENTES**
complementan su acción terapéutica.³⁻⁶

✓ **PH LIGERAMENTE ÁCIDO**
restaura la defensa natural de la dermis.^{2,6}



Presentación: pomo x 20 g

Ref.: 1. Bergstrom KG, Strober BE. Principios del tratamiento tópico. Fitzpatrick. Dermatología en medicina general. 7 edición. Capítulo 217, Tomo 4. 2091 - 2096. 2. Prospecto Macril. 3. Rawlings, A.V. and Lombard, K.J. A review on the extensive skin benefits of mineral oil. Int J Cosmet Sci. 34: 511-518. (2012). 4. Czarnowicki, Tali et al. Petrolatum: Barrier repair and antimicrobial responses underlying this "inert" moisturizer. Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 137, Issue 4, 1091 - 1102.e7. 5. Ghadially, R., Halkier-Sorensen, L., & Elias, P. M. Effects of petrolatum on stratum corneum structure and function. Journal of the American Academy of Dermatology, 26(3), 387-396. (1992). 6. <https://www.cosmeticsinfo.org/ingredient/cetearyl-alcohol>. Proksch E. Department of Dermatology, University of Kiel, Kiel, Germany. pH in nature, humans and skin. J Dermatol. 2018 Sep;45(9):1044-1052. doi: 10.1111/1346-8138.14489. Epub 2018 Jun 4.

Sea parte de la comunidad de profesionales:
andromaco.com/profesionales
0800 333 0033 - contacto@andromaco.com.ar



Andrómaco



farm-x®

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

Cicatrizante

Reparadora



Farm-X Polvo

FÓRMULA

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

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 50 g.

Indicaciones

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



Farm-X Crema

FÓRMULA

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

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 50 g.

Indicaciones

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



LABORATORIOS FELIPE BAJER

Más de 60 años al servicio de la salud

bajerlaboratorios.com.ar

SEGUINOS


farm_x_crema

farmxcrema

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

**COMISIÓN DIRECTIVA
PERÍODO 2023-2025**

Presidente

Dr. Miguel Javier Indart de Arza

Vicepresidente 1°

Dra. Verónica Sabina Giubergia

Vicepresidente 2°

Dra. Fabiana Gabriela Molina

Secretaria General

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

Prosecretario General

Dr. Manuel Rocca Rivarola

Tesorera

Dra. Elizabeth Patricia Bogdanowicz

Secretaria de Comités y

Grupos de Trabajo

Dra. Myriam Prieto

Secretaria de Relaciones

Institucionales

Dra. Constanza Paola Soto Conti

Secretario de Educación Continua

Dr. Juan Bautista Dartiguelongue

Secretaria de Filiales y

Delegaciones

Dra. Analía Susana Arturi

Secretario de Actas

Dr. Alejandro Eugenio Pace

Secretario de Medios y

Relaciones Comunitarias

Dr. Juan Pablo Mouesca

Vocal 1°

Dr. Nicolás Molina Favero

Vocal 2°

Dra. Silvina Cipriani

Vocal 3°

Dra. Silvina Elisabet Bianco

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

Editor

Dr. Fernando Ferrero

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

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

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

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

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

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

Editorial

¿La inteligencia artificial será un cambio de paradigma para la medicina pediátrica?

Paula Otero e202310090

Comentarios

El tiempo en posición boca abajo de los lactantes

Estela Grad e202310119

Fabricantes, medios de comunicación y recomendaciones de sueño seguro

Damián L. Taire e202310120

Artículos originales

Brecha digital en cuidadores de pacientes pediátricos de 0 a 12 años. Diseño y validación de un cuestionario

Agustina del R. Sbruzzi, Rosana Abrutsky, Mónica Senillosa, Santiago Frid, Romina Ledesma, Pablo Domínguez, Ramiro Suárez, Emiliano Gigliotti, Mariano E. Ibarra e202202976

Lesiones ocasionadas por mordeduras de perros en niños atendidos en un hospital de tercer nivel de Bolivia

Raúl Copana-Olmos, María E. Calderón-López, Adriana Jove-Veizaga, Esther Ochoa-Ledezma, José A. Gómez-Rocabado, Nazarena Agui-Santivañez, B. Wara Ledezma-Hurtado, María R. García-Delgadillo e202202928

Actitudes de los médicos de un hospital pediátrico de tercer nivel ante la muerte

Federico Prado, Carlos A. Vázquez, Florencia B. Afflitto, Antonella Marangelli, Agustina B. Antola, Guadalupe Salazar Miller e202202909

Alergia a la leche de vaca: ¿se pueden evitar las pruebas de provocación oral? Un análisis probabilístico basado en datos clínicos

María C. Díaz, Pablo Sluitel, María V. Souza e202202850

Clínica, auxología y calidad de vida en cincuenta niños, niñas y adolescentes con síndromes de sobrecrecimiento corporal segmentario de un único centro

María V. Wolf, Angélica A. Moresco, Virginia Fano, Silvia Caino e202303017

Impacto de la pandemia por COVID-19 en la conducta alimentaria de niñas, niños y adolescentes con trastorno del espectro autista

Catalina Le Roy Olivos, Alicia Núñez Farías, Mauricio López Espejo, Elisa Coelho Medeiros, Alejandra Gálvez Fuenzalida, Eduardo Fuentes López, Arnoldo Riquelme Pérez e202202982

Comunicación breve

Uso de ibuprofeno en el tratamiento de pacientes pediátricos con poliuria y disnatremia. Reporte de una serie de casos

Miguel Liern, Florencia Clement, Carolina Niell, Sebastián Castro, Sofía Sánchez Cestona, Daniela Lis, Ignacio Bergadá e202310035

Artículo especial

Escenarios lácteos y microbiota intestinal en los primeros 1000 días

Guadalupe Benavidez, Ingrid Gerold, Omar Tabacco, Gabriel Vinderola e202202851

Actualización

Adecuación del esfuerzo terapéutico: retos en pediatría

Andrea De León-García, Mónica Manrique Díaz e202303004

Reportes de casos

Tratamiento con TRIAC en pacientes pediátricos con deficiencia de MCT8

Natalia Gazek, Ana L. Feller, Elisa Vaiani, Isabel Di Palma, Andrea Savransky, Pablo Ramírez, Roxana Marino, Natalia Pérez Garrido, Juan M. Lazzati, Viviana Herzovich, Noelia Dujovne e202202968

Complicaciones de cirugía de Whipple en un paciente pediátrico con tumor pseudopapilar de páncreas

María C. Martínez Riccetti, María L. Bergamini, Estefanía Astori, Miriam Marchisella, Susana Noriega e202202857

Encefalitis autoinmune posherpética. Caso clínico pediátrico

Dina Soriano, Mariano Mendoza, Jorgelina Vélez, Héctor Benavente, Arnoldo Grosman e202202941

Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes con antecedentes de MIS-C. Presentación de dos casos

Ahmet Soysal, Burcu Topçu, Serkan Atıcı, Erdem Gönüllü, Cevat N. Öner e202202893

Localización atípica de un lipoblastoma en una niña de 5 años

Zhaojun Bi, Peng Dong, Chunjuan Sun, Yinghong Shib, Jing Liu, Heng Ma e202202853

Absceso de Brodie en la clavícula: una forma poco frecuente de presentación

Guillermo N. Ledo, Dolores Artese, Natalia P. Álvarez, Mariano N. Lorenzo, Melina Perdíz, Juana I. Romero, María V. Cohen e202202937

¿Cuál es su diagnóstico?

Presentación del nuevo caso clínico e202310072A

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios e202310037

Archivos hace 75 años

Tumor embrionario muy indiferenciado del blastema renal en una niña de 4 meses

Enrique A. Beretervide, Luis A. Parodi e202310245

Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Actualización de las recomendaciones sobre sueño seguro

Estela Grad, Norma E. Rossato, Damián L. Taire e202310113

Editorial

Will artificial intelligence shift the paradigm in pediatrics?

Paula Otero e202310090

Comments

Tummy time in infants

Estela Grad e202310119

Manufacturers, media, and safe sleep recommendations

Damián L. Taire e202310120

Original articles

The digital divide among caregivers of pediatric patients aged 0 to 12 years. Design and validation of a questionnaire

Agustina del R. Sbruzzi, Rosana Abrutsky, Mónica Senillosa, Santiago Frid, Romina Ledesma, Pablo Domínguez, Ramiro Suárez, Emiliano Gigliotti, Mariano E. Ibarra e202202976

Dog bite injuries in children seen at a tertiary care hospital in Bolivia

Raúl Copana-Olmos, María E. Calderón-López, Adriana Jove-Veizaga, Esther Ochoa-Ledezma, José A. Gómez-Rocabado, Nazarena Agui-Santivañez, B. Wara Ledezma-Hurtado, María R. García-Delgadillo e202202928

Attitudes of physicians in a tertiary care children's hospital in the face of death

Federico Prado, Carlos A. Vázquez, Florencia B. Afflitto, Antonella Marangelli, Agustina B. Antola, Guadalupe Salazar Miller e202202909

Cow's milk allergy: Can oral food challenges be avoided? A probabilistic analysis based on clinical data

María C. Díaz, Pablo Slullitel, María V. Souza e202202850

Clinical and auxological characteristics and quality of life of 50 children and adolescents with segmental overgrowth syndromes at a single center

María V. Wolf, Angélica A. Moresco, Virginia Fano, Silvia Caino e202303017

Impact of the COVID-19 pandemic on the eating behaviors of children and adolescents with autism spectrum disorder

Catalina Le Roy Olivos, Alicia Núñez Fariás, Mauricio López Espejo, Elisa Coelho Medeiros, Alejandra Gálvez Fuenzalida, Eduardo Fuentes López, Arnoldo Riquelme Pérez e202202982

Brief report

Ibuprofen use for the treatment of pediatric patients with polyuria and dysnatremia. A case series report

Miguel Liern, Florencia Clement, Carolina Niell, Sebastián Castro, Sofía Sánchez Cestona, Daniela Lis, Ignacio Bergadá e202310035

Special article

Milk scenarios and gut microbiota in the first 1000 days of life

Guadalupe Benavidez, Ingrid Gerold, Omar Tabacco, Gabriel Vinderola e202202851

Review

Adequacy of therapeutic effort: Challenges in pediatrics

Andrea De León-García, Mónica Manrique Díaz e202303004

Case reports

Treatment with TRIAC in pediatric patients with MCT8

Natalia Gazez, Ana L. Feller, Elisa Vaiani, Isabel Di Palma, Andrea Savransky, Pablo Ramírez, Roxana Marino, Natalia Pérez Garrido, Juan M. Lazzati, Viviana Herzovich, Noelia Dujovne e202202968

Complications of Whipple procedure in a pediatric patient with pseudopapillary tumor of the pancreas

María C. Martínez Riccetti, María L. Bergamini, Estefanía Astori, Miriam Marchisella, Susana Noriega e202202857

Autoimmune post-herpes simplex encephalitis. A pediatric clinical case report

Dina Soriano, Mariano Mendoza, Jorgelina Vélez, Héctor Benavente, Arnoldo Grosman e202202941

MIS-C patients who were reinfecting with SARS-CoV-2.

Report of 2 cases
Ahmet Soysal, Burcu Topçu, Serkan Atıcı, Erdem Gönüllü, Cevat N. Öner e202202893

Atypical location of lipoblastoma in a 5-year-old girl

Zhaojun Bi, Peng Dong, Chunjuan Sun, Yinghong Shib, Jing Liu, Heng Ma e202202853

Brodie abscess in the clavicle: an uncommon presentation

Guillermo N. Ledo, Dolores Artese, Natalia P. Álvarez, Mariano N. Lorenzo, Melina Perdiz, Juana I. Romero, María V. Cohen e202202937

What is your diagnosis?

New clinical presentation e202310072A

Selected papers from current literature

Abstracts and commentaries e202310037

Archivos 75 years ago

Highly undifferentiated embryonal tumor of the renal blastema in a 4-month-old girl

Enrique A. Beretervide, Luis A. Parodi e202310245

SAP Committees and Working Group

Update on safe sleep recommendations

Estela Grad, Norma E. Rossato, Damián L. Taire e202310113

¿La inteligencia artificial será un cambio de paradigma para la medicina pediátrica?

Paula Otero^a 

En la actualidad, el concepto de inteligencia artificial (IA) está en boca de todo el mundo, en parte por el lanzamiento de ChatGPT (*Chat Generative Pre-trained Transformer*), herramienta que tiene la capacidad de generar texto similar al humano, basado en una búsqueda, y brinda la posibilidad de ser utilizado por cualquier persona sin conocimientos de programación.¹ La masividad que está teniendo la IA está relacionada con que existe un rápido crecimiento, tanto del poder de procesamiento como de almacenamiento de datos, que permite una amplia gama de aplicaciones para la IA en la medicina, y que se puede aplicar a los aspectos claves de la metodología cognitiva humana: percepción, toma de decisiones y acción.^{2,3}

Sin embargo, como con toda tecnología, es importante conocer su alcance y el efecto que puede tener su uso en la vida diaria. Esto adquiere más importancia cuando se puede aplicar al campo de la salud y la atención de los pacientes, especialmente si se contempla que la IA es capaz de ofrecer una gran cantidad de herramientas que pueden resultar útiles para los profesionales de la salud. En las últimas décadas, el cuidado de la salud está marcado por tendencias como el aumento de la complejidad, la disponibilidad de grandes volúmenes de datos y el agotamiento (*burnout*) de los profesionales de la salud, todos los cuales ayudan a que la IA tenga particular utilidad.⁴ Entre las tareas que pueden llegar a ser realizadas con la ayuda

de IA, está la interpretación de señales de electrocardiograma o imágenes radiográficas, el diagnóstico de enfermedades, la elección de tratamientos adecuados y las interpretaciones para el razonamiento clínico. Esto lleva a que la IA pueda ser utilizada en el cuidado de la salud e incluir la medicina predictiva y de precisión junto con la gestión de información de pacientes y de servicios de salud.⁵

Por otro lado, términos como *machine learning* y *large language models* han aparecido, por lo que es necesario conocer conceptos básicos de IA.

Conceptos y definiciones de inteligencia artificial

Podemos definir la inteligencia artificial (IA) como una disciplina que, desde la informática, busca crear sistemas que realicen tareas que son patrimonio de la inteligencia humana, como aprender, reconocer patrones y tomar decisiones. Estos sistemas se desarrollan a partir de algoritmos matemáticos y modelos estadísticos que son capaces de analizar grandes bases de datos para encontrar patrones que ayuden en la toma de decisiones.

La IA puede funcionar en centros de atención pediátrica, como unidades de cuidados intensivos, donde los niños corren el riesgo de sufrir descompensaciones rápidas y el equipo tratante puede, con la ayuda de IA, procesar de manera eficiente grandes volúmenes de información médica para diagnosticar y tratar al

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10090>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10090.eng>

Cómo citar: Otero P. ¿La inteligencia artificial será un cambio de paradigma para la medicina pediátrica? *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6): e202310090.

^a Editora asistente.

Subcomisión de Tecnologías de la Información y la Comunicación, Sociedad Argentina de Pediatría.

Departamento de Informática en Salud, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Paula Otero: paula.otero@hospitalitaliano.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.

paciente oportunamente.^{6,7}

La IA y *machine learning* (ML), o aprendizaje automático, son dos términos relacionados, pero no son exactamente lo mismo. El ML es una subdisciplina de la IA que se enfoca específicamente en el desarrollo de algoritmos y modelos que permiten a los sistemas aprender automáticamente a partir de los datos disponibles y mejorar su rendimiento con el tiempo, debido al “aprendizaje”. El ML se basa en el uso de técnicas estadísticas y en la identificación de patrones y relaciones en los datos para poder generar información útil para tomar decisiones o realizar tareas específicas.

Existen 3 grandes categorías de ML: el **aprendizaje automático supervisado** es el más utilizado en medicina para predicciones de pronóstico y consiste en entrenar un algoritmo a partir de datos etiquetados para su correcta clasificación. Esto permite que “aprenda” con la comparación de conjuntos de datos etiquetados, para saber clasificar correctamente. Por ejemplo, se usa para determinar el riesgo de infección bacteriana grave y la probabilidad de beneficio en la utilización de un tratamiento empírico.

El **aprendizaje automático no supervisado**, al contrario del anterior, se usa para encontrar patrones y grupos no detectados previamente en datos no etiquetados. Estos patrones no descubiertos previamente pueden no ser clínicamente útiles, ya que requieren la evaluación y contraste con la experiencia del médico.

Por último, las **redes neuronales artificiales** (*Artificial Neural Networks*) son un tipo de modelo de aprendizaje automático inspirado en la estructura y funcionamiento del cerebro humano. Básicamente, son redes compuestas por una serie de nodos, denominados neuronas, que se organizan en capas interconectadas para procesar información. Cada neurona recibe una o varias entradas y produce una salida, que puede ser la entrada de otras neuronas. Se aplica un proceso de “entrenamiento”, que ajusta las conexiones entre las neuronas para mejorar el rendimiento de la red a fin de desarrollar una tarea específica, como la clasificación de imágenes o la predicción de valores numéricos. Se utilizan, por ejemplo, para definir patrones de imágenes.^{7,8}

En esta última categoría, debe agregarse el concepto de **aprendizaje profundo** (*Deep learning*), que se focaliza en el entrenamiento de modelos de redes neuronales artificiales

utilizando modelos que están compuestos por múltiples capas y que tienen la capacidad de aprender representaciones cada vez más abstractas de los datos que se incorporan, a medida que se profundiza en la red. Se utiliza, entre otros, en aplicaciones como reconocimiento de voz, procesamiento de imágenes, clasificación de textos, recomendación de productos y conducción autónoma de vehículos.

Otra definición que es importante conocer son los modelos de **procesamiento de lenguaje natural** o *Large Language Models* (LLM), que están diseñados para procesar enormes conjuntos de datos de texto (libros, artículos, sitios web y conversaciones en línea) para aprender patrones y estructuras lingüísticas, y a partir de ello generar texto natural en grandes cantidades. El ejemplo más conocido es el ChatGPT, que ha sido entrenado con grandes cantidades de datos de lenguaje natural y tiene la capacidad de comprender el contexto para generar respuestas coherentes y relevantes.

Los LLM son capaces de comprender el lenguaje humano de manera más sofisticada que los modelos de lenguaje tradicionales, ya que utilizan redes neuronales profundas para analizar y sintetizar información lingüística.

Hoy en día estos modelos ya se utilizan en los motores de búsqueda de internet, para crear contenido de marketing y publicidad, sistemas de traducción y los “chatbots”, o asistentes virtuales. En lo que respecta al campo de la salud, pueden ser de gran utilidad, ya que gran parte de la información clínica se encuentra en forma de texto narrativo (que no está estructurado y por lo tanto no es “comprensible” para los sistemas informáticos. Las anotaciones en los registros médicos, los informes de estudios, los reportes de cirugías y las epicrisis son un claro ejemplo. También permitiría que se pudiera extraer información útil del texto en formato narrativo para brindar soporte en la toma de decisiones clínicas.^{9,10}

Podemos resumir que la IA tiene un amplio alcance, que busca desarrollar sistemas que imiten la inteligencia humana, mientras que el aprendizaje automático es una subdisciplina de la IA que desarrolla algoritmos que permiten a los sistemas “aprender” automáticamente a partir de los datos y mejorar su rendimiento con el tiempo.

Una mención aparte merece el ChatGPT, que utiliza técnicas de aprendizaje profundo para generar texto similar al humano, basado en un mensaje o contexto determinado, a

partir de LLM. ChatGPT ha sido entrenado con grandes cantidades de datos de lenguaje natural y el solo hecho de probarlo demuestra la capacidad que ofrece para comprender el contexto y generar respuestas coherentes y relevantes. Tiene la potencialidad de ser utilizado como *chatbot* en el cuidado de la salud para colaborar en la creación de registros médicos a partir de modelos ya definidos, como redactar un examen físico normal. Puede participar en la comunicación con los pacientes (por ejemplo, en pacientes con barreras lingüísticas o discapacidades que dificultan la comunicación, puede responder preguntas comunes de los pacientes y proporcionar información útil sobre enfermedades y tratamientos). También tiene aplicación en la investigación médica, ya que permite analizar grandes cantidades de datos clínicos. Sin embargo, existen limitaciones, ya que la calidad de las respuestas depende de la calidad de los datos que utiliza el LLM, y esto puede llevar a sesgos y/o errores. Otro tema fundamental es cómo se maneja frente a la privacidad, la seguridad y la confidencialidad de la información de los pacientes.¹⁰

La inteligencia artificial y el pediatra

La IA puede ser de utilidad para el pediatra, ya que puede facilitar y agilizar procesos por su modalidad de trabajo. Veamos una serie de ejemplos:^{4,8,11,12}

Diagnóstico preciso: por medio del análisis de datos de salud disponibles y síntomas del paciente, puede ayudar en la identificación de patologías de manera más rápida y precisa. Esto se basa en que se pueden generar inferencias sobre posibles riesgos, diagnósticos, tratamientos y pronósticos a partir de diversas fuentes de datos, como genómica, imágenes, datos de salud generados por pacientes, datos clínicos textuales y estructurados, e incluso la voz.

Identificación de enfermedades poco frecuentes: la IA se ha utilizado para diagnosticar este tipo de enfermedades por medio de algoritmos que pueden identificar patrones únicos de síntomas y signos que pueden estar relacionados con ellas.

Monitoreo de pacientes: por medio del análisis en tiempo real, puede analizar los datos que llegan del monitoreo de signos vitales, valores de laboratorio, etc., y generar alertas sobre cambios en el estado del paciente.

Mejora de la eficiencia clínica: se pueden delegar tareas de generación de informes

y administrativas para que el profesional se enfoque mejor en la atención del paciente.

Como toda nueva tecnología, no ofrece solo beneficios, sino que también deben tenerse en cuenta los riesgos y potenciales daños que puede causar:^{9,12,13}

Fallas en la precisión: esto surge cuando el algoritmo se alimenta de datos de baja calidad o incompletos, lo que puede llevar a errores en el diagnóstico y tratamiento.

Sesgos: pueden ocurrir cuando el tipo de dato que se utiliza deja fuera del análisis poblaciones vulnerables, lo que genera situaciones de inequidad.

Falta de confidencialidad y privacidad: como ya vimos con el Chat GPT, la recopilación y el uso de información de salud, que son datos muy sensibles, pueden plantear problemas de privacidad y seguridad de los pacientes.

Dependencia excesiva de la IA: los humanos tenemos tendencia a depender de la tecnología, por lo cual el uso indiscriminado de la IA puede resultar en la pérdida de habilidades y experiencia profesional.

Falta de regulación y ética: a medida que la IA se integra cada vez más en la atención médica, es importante que se establezcan normas éticas y regulaciones claras para garantizar su uso adecuado y seguro.

En la actualidad, la aplicación de IA se encuentra más orientada a productos comerciales, pero está avanzando en el campo de la salud, que es muy diferente a otras áreas, por lo que las consideraciones éticas, de gobernanza y reglamentarias son fundamentales en el diseño, la implementación y la integración de la IA a la salud. Es importante que los proyectos de IA aplicados a la salud tomen en cuenta experiencias, implementaciones y desarrollos anteriores para evitar la fragmentación y la proliferación de aplicaciones que pongan en riesgo la seguridad y la calidad de la atención para los pacientes. ■

REFERENCIAS

1. Curtis N, ChatGPT. To ChatGPT or not to ChatGPT? the impact of artificial intelligence on academic publishing. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(4):275.
2. Gombolay GY, Gopalan N, Bernasconi A, Nabbout R, et al. Review of machine learning and artificial intelligence (ML/AI) for the pediatric neurologist. *Pediatr Neurol.* 2023;141:42-51.
3. Beam AL, Drazen JM, Kohane IS, Leong T-Y, et al. Artificial intelligence in medicine. *N Engl J Med.* 2023;388(13):1220-1.
4. Matsushita FY, Krebs VLJ, de Carvalho WB. Artificial intelligence and machine learning in pediatrics and

- neonatology healthcare. *Rev Assoc Med Bras.* 2022;68(6):745-50.
5. Loh HW, Ooi CP, Seoni S, Barua PD, et al. Application of explainable artificial intelligence for healthcare: A systematic review of the last decade (2011-2022). *Comput Methods Programs Biomed.* 2022;226:107161.
6. Adegboro CO, Choudhury A, Asan O, Kelly MM. Artificial Intelligence to Improve Health Outcomes in the NICU and PICU: A systematic review. *Hosp Pediatr.* 2022;12(1):93-110.
7. Shah N, Arshad A, Mazer MB, Carroll CL, et al. The use of machine learning and artificial intelligence within pediatric critical care. *Pediatr Res.* 2023;93(2):405-12.
8. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol.* 2017;2(4):230-43.
9. Haupt CE, Marks M. AI-Generated Medical Advice-GPT and Beyond. *JAMA.* 2023;329(16):1349-50.
10. Lee P, Bubeck S, Petro J. Benefits, limits, and risks of GPT-4 as an AI chatbot for medicine. *N Engl J Med.* 2023;388(13):1233-9.
11. Haug CJ, Drazen JM. Artificial intelligence and machine learning in clinical medicine, 2023. *N Engl J Med.* 2023;388(13):1201-8.
12. Dorr DA, Adams L, Embi P. Harnessing the promise of artificial intelligence responsibly. *JAMA.* 2023;329(16):1347-8.
13. Morley J, Machado CCV, Burr C, Cows J, et al. The ethics of AI in health care: A mapping review. *Soc Sci Med.* 2020;260:113172.

Will artificial intelligence shift the paradigm in pediatrics?

Paula Otero^a 

Nowadays, the concept of artificial intelligence (AI) is in the public eye, partially due to the launch of ChatGPT (Chat Generative Pre-trained Transformer), a tool capable of generating human-like text, based on a search, that can be used by anyone without programming knowledge.¹ The massive use of AI is related to the fact that both processing power and data storage have grown rapidly, which allows a wide range of AI implementation in medicine, and which may be applied to the key aspects of human cognitive methodology: perception, decision-making, and action.^{2,3}

However, as with all technologies, it is important to be aware of their scope and the effect their use can have on daily life. This becomes even more relevant because AI can be applied to the field of health and patient care, especially when considering that AI is capable of offering a wealth of tools that may be useful for health care providers. In recent decades, health care has been marked by trends such as increasing complexity, the availability of large volumes of data, and the incidence of burnout among health care providers, all of which help make AI particularly useful.⁴ The tasks that can be performed with the help of AI include the interpretation of ECG signals or X-rays, the diagnosis of diseases, the selection of appropriate treatments, and interpretations for clinical reasoning. This leads to the fact that AI may be used in health care and that predictive

and precision medicine may be included along with patient and health care services information management.⁵

In addition, new terms such as “machine learning” and “large language models” have emerged, so it is necessary to become aware of such basic AI-related concepts.

Concepts and definitions related to artificial intelligence

Artificial intelligence may be defined as a discipline that, from the field of computer science, seeks to create systems that perform tasks that are inherent to human intelligence, such as learning, pattern recognition, and decision-making. These systems are developed based on mathematical algorithms and statistical models that are capable of analyzing large databases to find patterns that help in decision-making.

AI may be used in pediatric care centers, such as intensive care units, where children are at risk of rapid decompensation, and the treating team may, with the help of AI, effectively process large volumes of medical data to diagnose and treat the patient in a timely manner.^{6,7}

AI and machine learning (ML) are related terms, but they are not exactly the same. ML is a sub-discipline of AI that focuses specifically on the development of algorithms and models that enable systems to learn automatically from available data and improve their performance over time thanks to such “learning.” ML is based

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10090>.eng

To cite: Otero P. Will artificial intelligence shift the paradigm in pediatrics? *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202310090.

^a Assistant Editor.

Information and Communication Technologies Subcommittee, Sociedad Argentina de Pediatría.

Department of Health Informatics, Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Paula Otero: paula.otero@hospitalitaliano.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.

on the use of statistical techniques and the identification of data patterns and relationships in order to generate useful information for making decisions or performing specific tasks.

There are three main categories of ML: **supervised machine learning** is the most commonly used in medicine for prognostic predictions and consists of training an algorithm using labeled data for their correct classification. This allows it to “learn” by comparing labeled data sets and thus know how to classify them correctly. For example, supervised ML is used to determine the risk of severe bacterial infection and the likelihood of benefit from an empirical treatment.

In contrast, **unsupervised machine learning** is used to find previously undetected patterns and clusters in unlabeled data. These previously undetected patterns may not be clinically useful because they require evaluation by physicians and contrast with their experience.

Finally, **artificial neural networks** are a type of ML model inspired by the structure and functioning of the human brain. They are basically networks composed of a series of nodes, called neurons, which are organized in interconnected layers to process information. Each neuron receives one or more inputs and yields an output, which may in turn be the input for other neurons. A “training” process is conducted, which adjusts the connections among neurons to improve the performance of the network to carry out a specific task, such as image classification or numerical value prediction. For example, these networks are used to define image patterns.^{7,8}

This last category should also include the concept of **deep learning**, which focuses on the training of artificial neural networks using models that are composed of multiple layers and have the ability to learn increasingly abstract representations of data that become part of the network as it deepens. Among other uses, deep learning is used in speech recognition, image processing, text classification, product recommendation, and autonomous vehicle driving apps.

Another concept that is important to know is **large language models** (LLM), which are designed to process huge text datasets (books, articles, websites, and online conversations) to learn linguistic patterns and structures and, from this, generate large quantities of natural text. The most widely known example is ChatGPT, which has been trained with large amounts of natural language data and has the ability to understand context in order to generate coherent and relevant

responses.

LLM are able to understand human language in a more sophisticated manner than traditional language models because they use deep neural networks to analyze and synthesize linguistic information.

Nowadays, these models are already being used to create marketing and advertising content and in Internet search engines, translation systems, and chatbots or virtual assistants. As far as the health care field is concerned, LLM can be of great use because much of the clinical information is in the form of narrative text (which is not structured and, therefore, not “understandable” by computer systems). Notes in medical records, study reports, surgery reports, and discharge summaries are a clear example. LLM would also allow useful information to be extracted from the text in narrative form to support clinical decision-making.^{9,10}

To sum up, the scope of AI use is broad. It seeks to develop systems that mimic human intelligence, whereas machine learning is a sub-discipline of AI that develops algorithms that enable systems to automatically “learn” from data and improve their performance over time.

It is worth mentioning ChatGPT, which uses deep learning techniques to generate human-like text, based on a given message or context, from LLM. ChatGPT has been trained with large amounts of natural language data; just testing it demonstrates its ability to understand context and generate consistent and relevant responses. It may be used potentially as a chatbot in health care to help in the creation of medical records from already defined models, such as writing a normal physical exam. It may engage in communication with patients (e.g., for patients with language barriers or disabilities that hinder communication and it may answer common patient questions and provide helpful information about diseases and treatments). It may also be applied in medical research, as it allows the analysis of large amounts of clinical data. However, there are limitations, as the quality of the responses depends on the quality of the data used by the LLM, and this may lead to biases and/or errors. Another critical issue is how it deals with the privacy, security, and confidentiality of patient information.¹⁰

Artificial intelligence and pediatricians

AI may be useful for pediatricians as it can facilitate and speed up processes due

to its operating modality. Let's see some examples:^{4,8,11,12}

Accurate diagnosis: by analyzing available health data and patient symptoms, AI may help to identify conditions more rapidly and accurately. This is based on the fact that inferences about possible risks, diagnoses, treatments, and prognoses can be generated from a variety of data sources, such as genomics, images, patient-generated health data, textual and structured clinical data, and even speech.

Identification of rare diseases: AI has been used to diagnose rare diseases by means of algorithms that identify unique patterns of potentially related signs and symptoms.

Patient monitoring: by means of real-time analysis, AI studies data from vital signs monitoring, laboratory values, etc., and generates alerts about changes in the patient's condition.

Improved clinical effectiveness: reporting and administrative tasks may be delegated so that the health care provider better focuses on patient care.

As with all new technologies, AI offers not only benefits, but the risks and potential harm it may cause must also be taken into account:^{9,12,13}

Failure in precision: this arises when the algorithm is fed with low quality or incomplete data, which may lead to errors in diagnosis and treatment.

Biases: these occur when the type of data used leaves vulnerable populations out of the analysis, thus leading to inequality.

Breach of confidentiality and privacy: as we have already mentioned in relation to ChatGPT, the collection and use of health information, which is highly sensitive data, may raise privacy and security concerns for patients.

Excessive reliance on AI: humans have a tendency to rely on technology, so an indiscriminate use of AI may result in the loss of professional skills and expertise.

Lack of regulations and ethics: as AI becomes increasingly integrated into health care, it is important that clear ethical standards and regulations are established to ensure its safe and appropriate use.

Currently, the use of AI is rather targeted at commercial products, but it is advancing in the health care field, which is very different from other areas; therefore, ethical, governance, and regulatory considerations are critical in the design, implementation, and integration of AI into health care. It is important for AI projects applied to health care to take into account previous experiences, implementations, and developments to prevent the fragmentation and proliferation of apps that jeopardize the safety and quality of care for patients. ■

REFERENCES

1. Curtis N. ChatGPT. To ChatGPT or not to ChatGPT? The impact of artificial intelligence on academic publishing. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42(4):275.
2. Gombolay GY, Gopalan N, Bernasconi A, Nabbout R, et al. Review of machine learning and artificial intelligence (ML/AI) for the pediatric neurologist. *Pediatr Neurol*. 2023;141:42-51.
3. Beam AL, Drazen JM, Kohane IS, Leong T-Y, et al. Artificial intelligence in medicine. *N Engl J Med*. 2023;388(13):1220-1.
4. Matsushita FY, Krebs VLJ, de Carvalho WB. Artificial intelligence and machine learning in pediatrics and neonatology healthcare. *Rev Assoc Med Bras*. 2022;68(6):745-50.
5. Loh HW, Ooi CP, Seoni S, Barua PD, et al. Application of explainable artificial intelligence for healthcare: A systematic review of the last decade (2011-2022). *Comput Methods Programs Biomed*. 2022;226:107161.
6. Adegboro CO, Choudhury A, Asan O, Kelly MM. Artificial Intelligence to Improve Health Outcomes in the NICU and PICU: A systematic review. *Hosp Pediatr*. 2022;12(1):93-110.
7. Shah N, Arshad A, Mazer MB, Carroll CL, et al. The use of machine learning and artificial intelligence within pediatric critical care. *Pediatr Res*. 2023;93(2):405-12.
8. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2(4):230-43.
9. Haupt CE, Marks M. AI-Generated Medical Advice-GPT and Beyond. *JAMA*. 2023;329(16):1349-50.
10. Lee P, Bubeck S, Petro J. Benefits, limits, and risks of GPT-4 as an AI chatbot for medicine. *N Engl J Med*. 2023;388(13):1233-9.
11. Haug CJ, Drazen JM. Artificial intelligence and machine learning in clinical medicine, 2023. *N Engl J Med*. 2023;388(13):1201-8.
12. Dorr DA, Adams L, Embí P. Harnessing the promise of artificial intelligence responsibly. *JAMA*. 2023;329(16):1347-8.
13. Morley J, Machado CCV, Burr C, Cows J, et al. The ethics of AI in health care: A mapping review. *Soc Sci Med*. 2020;260:113172.



El tiempo en posición boca abajo de los lactantes

Estela Grad^a

Motiva este comentario la reiteración en 2022 por parte de la Academia Americana de Pediatría (AAP), de la recomendación de colocar boca abajo a los bebés, todos los días, desde el nacimiento, durante la vigilia, un cierto tiempo, supervisado, con el objeto de prevenir la plagiocefalia posicional (PP).

La recomendación surgió al comprobarse el incremento de casos durante la década del '90 a partir de la campaña *Back to sleep* en EE. UU., que disminuyó la mortalidad por el síndrome de muerte súbita del lactante. La PP tiende a resolverse espontáneamente cuando el bebé ya puede rotar su cabeza; su incidencia disminuye del 20 % a los 8 meses al 3 % a los 24 meses.¹ Se advierte entre el 2.º y el 3.º mes, se da una incidencia de 1/60 y 2-3 veces más en varones.^{1,2}

En relación con las causas, ya Virchow en 1851 menciona la acción de fuerzas mecánicas externas. La deformación craneana y la posición preferencial se han vinculado a factores prenatales (constricción uterina), del parto (distócico, pelviana, etc.) y posnatales (posición supina y tortícolis).²

Volviendo a la actualización de la AAP en 2022, la recomendación resulta controversial ya que no existen evidencias suficientes que la avalen.³ El trabajo publicado en 2003, citado para

recomendar la posición boca abajo diaria desde el nacimiento como prevención de la PP, no presenta evidencias de que esta medida resulte útil.⁴ Las sugerencias, en diferentes artículos, en cuanto al tiempo requerido, varían entre 5 min y 20-30 min diarios, y tampoco se basan en evidencias, lo que ya había sido expresado en la actualización de la AAP en 2016.

En Montpellier, Francia, en 2008 se publicó un estudio prospectivo con grupo control que mostró la menor incidencia de PP cuando se permitía libertad de movimiento (posición supina sobre superficie firme).⁵ En este estudio 1) no se halló asociación entre posición supina los primeros 4 meses y PP al 4.º mes, 2) los bebés sin PP al 4.º mes tenían más motricidad libre, y 3) PP al nacer o una posición preferencial no son factores de riesgo de evolución a PP al 4.º mes. En resumen, el estudio citado plantea que la ausencia de motilidad irrestricta, más que la posición supina, estaría implicada en la mayor incidencia de PP. El bebé boca abajo durante la vigilia podría alcanzar una mayor movilidad de su cabeza, que estaría limitada cuando el niño permanece en dispositivos que lo mantienen pasivo y limitan la rotación cefálica (*bebesit*, huevito, asientos varios, cochecito). Sin embargo, la medida sería menos eficaz en la solución de la

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10119>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10119.eng>

Cómo citar: Grad E. El tiempo en posición boca abajo de los lactantes. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202310119.

^a Especialista en Desarrollo Infantil Temprano, UNCuyo, Mendoza, Argentina.

Correspondencia para Estela Grad: estelagrad@yahoo.com.ar



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

eventual deformación craneana en comparación con la libertad de movimiento en supino desde el inicio. Van Vlimmeren et al., confirman esta postura concluyendo: 1) no se halla asociación entre posición supina y PP a las 7 semanas de vida, y 2) PP al nacer no es predictiva de evolución a PP a las 7 semanas.⁶

Sabemos que los niños durante un período no pueden pasar a posición ventral por sí mismos, no eligen la posición. A partir de los 4 meses comienzan a pasar a boca abajo, dependiendo de la libertad de movimiento que se les permita. Entre los 5 y los 10 meses predomina la posición ventral; ya mantienen la cabeza y apoyan las manos abiertas al rolar.

En 1981 se publicó una investigación que comparó un grupo de niños colocados sólo en supino con otro colocado en prono, durante la vigilia. Se observó en el segundo grupo los movimientos bruscos para sostener la cabeza (que se cae) y la incomodidad global (no permite explorar).⁷ Se han descrito (desde 1980) efectos a largo plazo en los bebés que habían sido colocados boca abajo tempranamente antes de que se descubriera su asociación con la muerte súbita. Colocar a los bebés boca abajo antes de que lo hagan por sí mismos equivale a adelantarse en su desarrollo; se producen crispaciones (sobre todo de musculatura dorsal) por la falta de coordinación, por la inmadurez del

sistema tónico, lo que provoca desorganización en las coordinaciones ulteriores, con torpezas, caídas y retrasos en el desarrollo de la manipulación.

Por último, resulta difícil no imaginarse que la supervisión, mientras el niño permanece boca abajo, puede fallar, y que en ese caso nos encontraríamos ante una nueva situación de riesgo de muerte súbita. ■

REFERENCIAS

1. Hutchinson BL, Hutchinson LA, Thompson JM, Mitchell EA. Plagiocephaly and brachycephaly in the first two years of life: a prospective cohort study. *Pediatrics* 2004;114(4):970-80.
2. Seoane S, Zagalsky P, Borao D, Breitman F, Mantese B. Plagiocefalia postural y craneosinostosis: factores asociados y evolución. *Arch Argent Pediatr*. 2006;104(6):501-5.
3. Moon RY, Carlin RF, Hand I, Task Force On Sudden Infant Death Syndrome and The Committee on Fetus and Newborn. Sleep-Related Infant Deaths: Updated 2022 Recommendations for Reducing Infant Deaths in the Sleep Environment. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022057990.
4. Persing J, James H, Swanson J, Kattwinkel J. Prevention and management of positional skull deformities in infants. *Pediatrics* 2003;112(4):199-202.
5. Cavalier A, Picaud JC. Prévention de la plagiocéphalie posturale. Montpellier: Elsevier Masson, 2008.
6. van Vlimmeren LA, van der Graaf Y, Boere-Boonekamp MM, L'Hoir MP, et al. Risk factors for deformational plagiocephaly at birth and at 7 weeks of age, a prospective cohort study. *Pediatrics*. 2007;119(2):e408-18.
7. Szanto Feder A. Una mirada adulta sobre el niño en acción. 2ª ed. Buenos Aires: Cinco; 2014.

Tummy time in infants

Estela Grad^a

This comment is motivated by the restatement in 2022 by the American Academy of Pediatrics (AAP) of their recommendation to place babies on their tummies every day from birth while they are awake for a certain supervised time to prevent positional plagiocephaly (PP).

Their recommendation arose from the increased number of cases during the 1990s following the Back to Sleep campaign in the United States, which reduced mortality due to sudden infant death syndrome. PP tends to resolve spontaneously when the baby is able to rotate their head; its incidence decreases from 20% at 8 months old to 3% at 24 months old.¹ It may be noticed between 2 and 3 months of life, with an incidence of 1/60 and 2–3 times more among males.^{1,2}

In relation to the causes of PP, in 1851, Virchow already mentioned the action of external mechanical forces. Cranial deformation and preferential position have been associated with prenatal factors (constriction of the uterus), birth factors (dystocia, breech presentation, etc.), and postnatal factors (supine position and torticollis).²

In relation to the 2022 AAP's update, their recommendation is controversial because there is insufficient evidence to support it.³ The study published in 2003, cited for recommending

daily tummy time from birth to prevent PP, does not provide evidence on the usefulness of this measure.⁴ The suggestions made in different articles in relation to the time vary between 5 minutes and 20–30 minutes daily, but are also not based on evidence, which had already been stated in the 2016 AAP's update.

In 2008, a prospective study with a control group was published in Montpellier (France) that showed a lower incidence of PP when freedom of movement was allowed (supine position on a firm surface).⁵ In that study, 1) no association was found between the supine position in the first 4 months of life and PP at 4 months old, 2) infants without PP at 4 months old had more free motor skills, and 3) PP at birth or a preferential position are not risk factors for progression to PP at 4 months old. In summary, the aforementioned study suggests that the absence of unrestricted mobility, rather than the supine position, would be implicated in the higher incidence of PP. Placing the baby on the prone position while they are awake may help them achieve greater mobility of the head, which would be limited when the baby remains in devices that keep them passive and limit head rotation (baby bouncers, infant car seat, various seats, stroller). However, this measure would be less effective in resolving

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10119.eng>

To cite: Grad E. Tummy time in infants. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202310119.

^a Specialist in Early Infant Development, UNCuyo, Mendoza, Argentina.

Correspondence to Estela Grad: estelagrad@yahoo.com.ar



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

the eventual cranial deformation compared to freedom of movement in the supine position from the beginning. Van Vlimmeren et al. have confirmed this and concluded the following: 1) there is no association between the supine position and PP at 7 weeks of life, and 2) PP at birth is not predictive of progression to PP at 7 weeks.⁶

It is known that, during a period of time, babies cannot move to the prone position by themselves, they do not choose the position. As of 4 months old, they begin to lie on their stomach, depending on the freedom of movement they are allowed. Between 5 and 10 months of age, the prone position predominates; they already hold their heads and support their hands open when rolling.

In 1981, a published study compared a group of children placed only in the supine position with another group placed in the prone position during wakefulness. The second group showed sudden movements to support their head (which tends to drop) and overall discomfort (because they were not allowed to explore).⁷ Long-term effects had been described (since 1980) in infants who had been placed on their tummy early before its association with sudden death was discovered. Placing babies on their tummy before they can do it by themselves is equivalent to anticipating their development; twitching occurs (especially

in the back muscles) due to lack of coordination and the immaturity of muscle tone, which causes disorganization in subsequent coordination, with clumsiness, falls, and delays in the development of manipulation.

Finally, it is difficult not to imagine that supervision may fail while the baby lies on their tummy and, in that case, we would be faced with a new situation of risk of sudden death. ■

REFERENCES

1. Hutchinson BL, Hutchinson LA, Thompson JM, Mitchell EA. Plagiocephaly and brachycephaly in the first two years of life: a prospective cohort study. *Pediatrics* 2004;114(4):970-80.
2. Seoane S, Zagalsky P, Borao D, Breitman F, Mantese B. Plagiocefalia postural y craneosinostosis: factores asociados y evolución. *Arch Argent Pediatr*. 2006;104(6):501-5.
3. Moon RY, Carlin RF, Hand I, Task Force On Sudden Infant Death Syndrome and The Committee on Fetus and Newborn. Sleep-Related Infant Deaths: Updated 2022 Recommendations for Reducing Infant Deaths in the Sleep Environment. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022057990.
4. Persing J, James H, Swanson J, Kattwinkel J. Prevention and management of positional skull deformities in infants. *Pediatrics* 2003;112(4):199-202.
5. Cavalier A, Picaud JC. Prévention de la plagiocéphalie posturale. Montpellier: Elsevier Masson, 2008.
6. van Vlimmeren LA, van der Graaf Y, Boere-Boonekamp MM, L'Hoir MP, et al. Risk factors for deformational plagiocephaly at birth and at 7 weeks of age, a prospective cohort study. *Pediatrics*. 2007;119(2):e408-18.
7. Szanto Feder A. Una mirada adulta sobre el niño en acción. 2ª ed. Buenos Aires: Cinco; 2014.

Fabricantes, medios de comunicación y recomendaciones de sueño seguro

Damián L. Taire^a 

Los fabricantes y los medios de comunicación deben seguir las recomendaciones de sueño seguro en sus mensajes y publicidad para promover estas prácticas de sueño seguro como normas sociales.¹

Ser particularmente cauteloso con los dispositivos comerciales (tales como monitores de bebé, dispositivos para dormir, colchones o superficies especiales para dormir) que pretenden reducir el riesgo del síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) u otras muertes relacionadas con el sueño. Al momento de esta actualización no hay evidencia científica de que ninguno de estos dispositivos reduzca el riesgo de estas muertes súbitas infantiles y pueden proporcionar una falsa sensación de seguridad y complacencia para los padres y/o cuidadores.^{2,3} Es trascendental entender que el uso de tales productos no disminuye la importancia de seguir las prácticas recomendadas de sueño seguro.¹

El tema de los medios de comunicación requiere un enfoque multifacético. Por un lado, no hay regulación sobre lo que se puede decir, mostrar, fabricar y comercializar, relacionado con el sueño seguro de los niños durante el primer año de vida. Esto es un llamado a quien corresponda.⁴

Mientras no haya un marco regulatorio en Argentina al respecto, los profesionales de la salud tienen que asumir la tarea de detectar mensajes de riesgo (textos, fotos, videos e ilustraciones), educar a través de los medios, y comentar cuando corresponda con respeto y argumentos científicos sólidos.⁴

El Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver ha elaborado recomendaciones sobre cómo abordar las imágenes y los mensajes de sueño inseguros, especialmente en los canales de redes sociales centrados en productos (véase <https://safetosleep.nichd.nih.gov/resources/toolkit/address-unsafe>).

Es importante ofrecer comentarios útiles y constructivos en un tono amable y sin prejuicios. Se trata de opciones para responder a publicaciones que no siguen las pautas de sueño seguro para bebés. Son sugerencias prácticas de cómo responder dentro de una plataforma social (mensaje corto o publicación para Instagram o Twitter, mensaje largo o publicación para Facebook o LinkedIn), cómo responder con correo electrónico o cómo comentar en la publicación, señalando lo que no es seguro en la imagen y ofrecer un enlace o sugerencias sobre cómo seguir las pautas.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10120>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10120.eng>

Cómo citar: Taire DL. Fabricantes, medios de comunicación y recomendaciones de sueño seguro. *Arch Argent Pediatr* 2023; 121(6):e202310120.

^a Instituto Patagónico de Ciencias Sociales y Humanas, Centro Nacional Patagónico (IPCSH), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Puerto Madryn, Argentina.

Correspondencia para Damián L. Taire: dtaire@cenpat-conicet.gob.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.

La Comisión de Seguridad de Productos del Consumidor de Estados Unidos de América ha recibido informes de muertes atribuibles a sofocación y atrapamiento asociado con cuñas y dispositivos de posicionamiento.¹ Estos productos iniciaron procesos de alerta y retiro del mercado por presentar fallas y riesgos luego de ser comercializados.^{5,6} Se trata de productos fabricados con materiales blandos y compresibles, que pueden aumentar el riesgo de asfixia mecánica no intencional.¹ La mayoría de estas muertes ocurrieron cuando los bebés fueron colocados en posición prona o de costado en estos dispositivos. Otras muertes se produjeron luego de que los bebés rotaran pasando de estar boca arriba a estar boca abajo o de costado, al no estar correctamente sujetos al producto.

Información sobre alertas de productos (artículos de puericultura y equipo para niños) se puede encontrar en el sitio web de Defensa del consumidor (<https://www.argentina.gob.ar/produccion/defensadelconsumidor/alertas-de-productos>).⁷ Sin embargo, Argentina en particular, y Latinoamérica en general, todavía carecen de un ente regulador en materia de seguridad de productos de consumo no alimentarios vendidos en línea por terceros, que además establezca normas de vigilancia del mercado. ■

Agradecimiento

A la Dra. Norma Rossato por su revisión crítica.

REFERENCIAS

1. Moon RY, Carlin RF, Hand I, Task Force On Sudden Infant Death Syndrome and The Committee on Fetus and Newborn. Sleep-Related Infant Deaths: Updated 2022 Recommendations for Reducing Infant Deaths in the Sleep Environment. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022057990.
2. Moon RY, Carlin RF, Cornwell B, Mathews A, et al. Implications of mothers' social networks for risky infant sleep practices. *J Pediatr*. 2019;212:151-8.e2.
3. Moon RY, Mathews A, Oden R, Carlin R. Mothers' perceptions of the Internet and social media as sources of parenting and health information: qualitative study. *J Med Internet Res*. 2019;21(7):e14289.
4. Rossato N. Sueño seguro en el primer mes de vida. En Jenik A, Grad E, Taire D (eds). Manual sobre la Muerte Súbita e Inesperada del Lactante. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2022:71-8.
5. United States. Consumer Product Safety Commission, United States government. Fisher-Price Reannounces Recall of 4.7 Million Rock 'n Play Sleepers; At Least Eight Deaths Occurred After Recall. Recall Date: January 09, 2023. [Consulta: 22 de enero de 2023] Disponible: <https://www.cpsc.gov/Recalls/2023/Fisher-Price-Reannounces-Recall-of-4-7-Million-Rock-n-Play-Sleepers-At-Least-Eight-Deaths-Occurred-After-Recall>
6. United States. Consumer Product Safety Commission, United States government. Kids2 Reannounces Recall of 694,000 Rocking Sleepers; Four Additional Deaths After Recall. Recall Date: January 09, 2023. [Consulta: 22 de enero de 2023] Disponible: <https://www.cpsc.gov/Recalls/2023/Kids2-Reannounces-Recall-of-694-000-Rocking-Sleepers-Four-Additional-Deaths-After-Recall>
7. Argentina. Ministerio de Economía, Comercio, Defensa de las y los consumidores. Alertas de productos: conocé los productos que iniciaron procesos de alerta y retiro del mercado por presentar fallas o riesgos luego de ser comercializados. 2023. [Consulta: 21 de enero de 2023] Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/produccion/defensadelconsumidor/alertas-de-productos>

Manufacturers, media, and safe sleep recommendations

Damián L. Taire^a 

Manufacturers and the media should follow safe sleep recommendations in their messaging and advertising to promote such safe sleep practices as social standards.¹

We should be especially wary of commercial devices (such as baby monitors, sleep aids, mattresses, or special sleeping surfaces) that claim to reduce the risk of sudden infant death syndrome (SIDS) or other sleep-related deaths. At the time of this update, there is no scientific evidence available that any of these devices reduce the risk of sudden infant deaths, while they may provide a false sense of security and complacency for parents and/or caregivers.^{2,3} It is critical to understand that the use of such products does not undermine the importance of following recommended safe sleep practices.¹

The media issue requires a multifaceted approach. In addition, there are no regulations on what can be said, shown, manufactured, and marketed in relation to safe infant sleep during their first year of life. This is a plea to whomever it may concern.⁴

As long as there is no regulatory framework in place in Argentina in this regard, health care providers have to assume the task of detecting risk messages (texts, photos, videos, and illustrations), offering education through the

media, and commenting, when applicable, with respect and based on sound scientific evidence.⁴

The Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development made recommendations on how to address unsafe sleep images and messages, especially on product-focused social media channels (see <https://safetosleep.nichd.nih.gov/resources/toolkit/address-unsafe>).

It is important to offer helpful, constructive feedback in a kind and nonjudgmental tone. These are options to respond to publications that do not follow safe sleep guidelines for infants. These are practical suggestions on how to respond within a social platform (short message or post for Instagram or Twitter, long message or post for Facebook or LinkedIn), how to respond with an email, or how to comment on the post, noting what about the image is unsafe and offering links or suggestions on how to follow the guidelines.

The U.S. Consumer Product Safety Commission has received reports of deaths attributable to suffocation and entrapment associated with wedges and positioning devices.¹ These products initiated alert and recall processes due to post-marketing failures and risks.^{5,6} These products are made of soft, compressible materials,

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10120.eng>

To cite: Taire DL. Manufacturers, media, and safe sleep recommendations. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202310120.

^a Patagonian Institute of Social and Human Sciences (Instituto Patagónico de Ciencias Sociales y Humanas, IPCSH), National Patagonian Center, National Scientific and Technical Research Council, Puerto Madryn, Argentina.

Correspondence to Damián L. Taire: dtaire@cenpat-conicet.gob.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.

which may increase the risk for unintentional mechanical suffocation.¹ Most of these deaths occurred when infants were placed in these devices in the prone or side-lying position. Other deaths occurred after babies rotated from being on their backs to their stomachs or side because they were not properly attached to the product.

There is information about product alerts (baby care and child equipment) available at the Argentine Consumer Protection website (<https://www.argentina.gob.ar/produccion/defensadelconsumidor/alertas-de-productos>).⁷ However, in Argentina in particular and in Latin America in general, there is still no regulatory agency in place to deal with the safety of non-food consumer products sold online by third parties, which should also establish market surveillance standards. ■

Acknowledgments

I would like to thank Norma Rossato, M.D., for making a critical review.

REFERENCES

1. Moon RY, Carlin RF, Hand I, Task Force On Sudden Infant Death Syndrome and The Committee on Fetus and Newborn. Sleep-Related Infant Deaths: Updated 2022 Recommendations for Reducing Infant Deaths in the Sleep Environment. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022057990.
2. Moon RY, Carlin RF, Cornwell B, Mathews A, et al. Implications of mothers' social networks for risky infant sleep practices. *J Pediatr*. 2019;212:151-8.e2.
3. Moon RY, Mathews A, Oden R, Carlin R. Mothers' perceptions of the Internet and social media as sources of parenting and health information: qualitative study. *J Med Internet Res*. 2019;21(7):e14289.
4. Rossato N. Sueño seguro en el primer mes de vida. En Jenik A, Grad E, Taire D (eds). Manual sobre la Muerte Súbita e Inesperada del Lactante. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2022:71-8.
5. United States. Consumer Product Safety Commission, United States government. Fisher-Price Reannounces Recall of 4.7 Million Rock 'n Play Sleepers; At Least Eight Deaths Occurred After Recall. Recall Date: January 09, 2023. [Accessed on: January 22nd, 2023] Available at: <https://www.cpsc.gov/Recalls/2023/Fisher-Price-Reannounces-Recall-of-4-7-Million-Rock-n-Play-Sleepers-At-Least-Eight-Deaths-Occurred-After-Recall>
6. United States. Consumer Product Safety Commission, United States government. Kids2 Reannounces Recall of 694,000 Rocking Sleepers; Four Additional Deaths After Recall. Recall Date: January 09, 2023. [Accessed on: January 22nd, 2023] Available at: <https://www.cpsc.gov/Recalls/2023/Kids2-Reannounces-Recall-of-694-000-Rocking-Sleepers-Four-Additional-Deaths-After-Recall>
7. Argentina. Ministerio de Economía, Comercio, Defensa de las y los consumidores. Alertas de productos: conocé los productos que iniciaron procesos de alerta y retiro del mercado por presentar fallas o riesgos luego de ser comercializados. 2023. [Accessed on: January 21st, 2023] Available at: <https://www.argentina.gob.ar/produccion/defensadelconsumidor/alertas-de-productos>

Brecha digital en cuidadores de pacientes pediátricos de 0 a 12 años. Diseño y validación de un cuestionario

Agustina del R. Sbruzzi^a , Rosana Abrutzky^b , Mónica Senillosa^c , Santiago Frid^d ,
Romina Ledesma^a, Pablo Domínguez^a, Ramiro Suárez^e , Emiliano Gigliotti^a , Mariano E. Ibarra^a 

RESUMEN

Introducción. Las estrategias sanitarias basadas en tecnologías de la información y la comunicación (TIC) podrían perpetuar la inequidad en salud, especialmente en poblaciones vulnerables. Existen escasas herramientas validadas para evaluar el acceso a las TIC en pediatría en nuestro medio.

Objetivos. Construir y validar un cuestionario para evaluar el acceso a las TIC para cuidadores de pacientes pediátricos. Describir las características de acceso a las TIC y evaluar si existe correlación entre los tres niveles de la brecha digital.

Población y métodos. Construimos y validamos un cuestionario que luego administramos a cuidadores de niños entre 0 y 12 años. Las variables de resultado fueron las preguntas del cuestionario para los tres niveles de brecha digital. Además, evaluamos variables sociodemográficas.

Resultados. Administramos el cuestionario a 344 cuidadores. El 93 % poseía celular propio y el 98,3 % utilizaba internet por red de datos. El 99,1 % se comunicaba a través de mensajes de WhatsApp. El 28 % había realizado una teleconsulta. La correlación entre las preguntas fue nula o baja.

Conclusión. Por medio del cuestionario validado, evaluamos que los cuidadores de pacientes pediátricos de 0 a 12 años poseen en su mayoría celular, se conectan por red de datos, se comunican principalmente a través de WhatsApp y obtienen pocos beneficios a través de TIC. La correlación entre los diferentes componentes del acceso a las TIC fue baja.

Palabras clave: tecnología de la información; salud digital; inclusión digital; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02976>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02976.eng>

Cómo citar: Sbruzzi A del R, Abrutzky R, Senillosa M, Frid S, et al. Brecha digital en cuidadores de pacientes pediátricos de 0 a 12 años. Diseño y validación de un cuestionario. Arch Argent Pediatr 2023;121(6):e202202976.

^a Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^b Instituto de Investigaciones Gino Germani, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^c Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^d Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España; ^e Hospital General de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Agustina del R. Sbruzzi: sbruzziagustina@gmail.com

Financiamiento: este proyecto fue financiado por una beca de investigación de la Sociedad Argentina de Pediatría otorgada a Agustina del Rosario Sbruzzi.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 23-12-2022

Aceptado: 14-2-2023



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

Las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) son herramientas para mejorar el acceso a la salud, no obstante, podrían perpetuar la inequidad en salud.¹ La distribución desigual en el acceso a las TIC entre diferentes grupos sociales se denomina brecha digital.² El primer nivel de la brecha digital se relaciona con el acceso a la tecnología; el segundo nivel, con el uso y las habilidades digitales, y el tercer nivel corresponde a los beneficios y resultados que las personas obtienen del uso de las TIC para mejorar sus oportunidades.³

La brecha digital atraviesa la vida de las personas y limita la capacidad de las TIC para generar un impacto positivo en su calidad de vida. Según el modelo de desigualdad digital planteado por van Deursen,⁴ la falta de habilidades digitales produce una limitación sobre las tareas realizadas en línea y esto genera menos oportunidades fuera de línea para las personas. Por esta razón, la tendencia actual es analizar los niveles de la brecha digital con especial énfasis en la tercera dimensión. Este análisis implica la búsqueda de herramientas metodológicamente válidas que logren medir la interrelación entre las personas y las TIC.⁵ Actualmente no existen instrumentos validados para evaluar las características de acceso a las TIC en salud en pacientes pediátricos o sus cuidadores. Los trabajos reportados pertenecen a otras poblaciones⁵ o no hacen foco en salud.⁴

Las estrategias sanitarias basadas en las TIC son cada vez más frecuentes.⁶ Como se dijo previamente, el uso de TIC como estrategias de acceso a la salud podría potenciar las desigualdades sociales existentes.⁷⁻⁹ La falta de acceso a internet, percibir ingresos económicos bajos, la edad avanzada, el sexo femenino, el bajo nivel educativo, la minoría étnica y el área de residencia rural han demostrado ser condicionantes para el acceso a las TIC.¹⁰⁻¹² Estos datos se vuelven particularmente importantes, ya que por la pandemia por COVID-19 se han puesto en marcha y reimpulsado gran cantidad de estrategias sanitarias basadas en las TIC.¹³⁻¹⁵

Teniendo en cuenta la inevitable progresión de la revolución digital¹⁶ y la ausencia de instrumentos confiables, nos propusimos como objetivos construir y validar un cuestionario para evaluar el acceso a las TIC para cuidadores de pacientes pediátricos de 0 a 12 años, describir las características de acceso a las TIC utilizando el cuestionario validado y evaluar si existe

correlación entre los componentes de los tres niveles de la brecha digital.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE) entre el 01 de octubre de 2021 y el 30 de septiembre de 2022. Se incluyó a los cuidadores de pacientes de entre 0 y 12 años de edad que concurren al hospital acompañando a pacientes pediátricos a cualquier tipo de consultas ambulatorias. Se solicitó consentimiento informado a los cuidadores de los pacientes para participar en el estudio. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del HGNPE (registro n.º 5289).

El estudio se dividió en 2 etapas; en la *Figura 1* se describe el procedimiento de estudio.

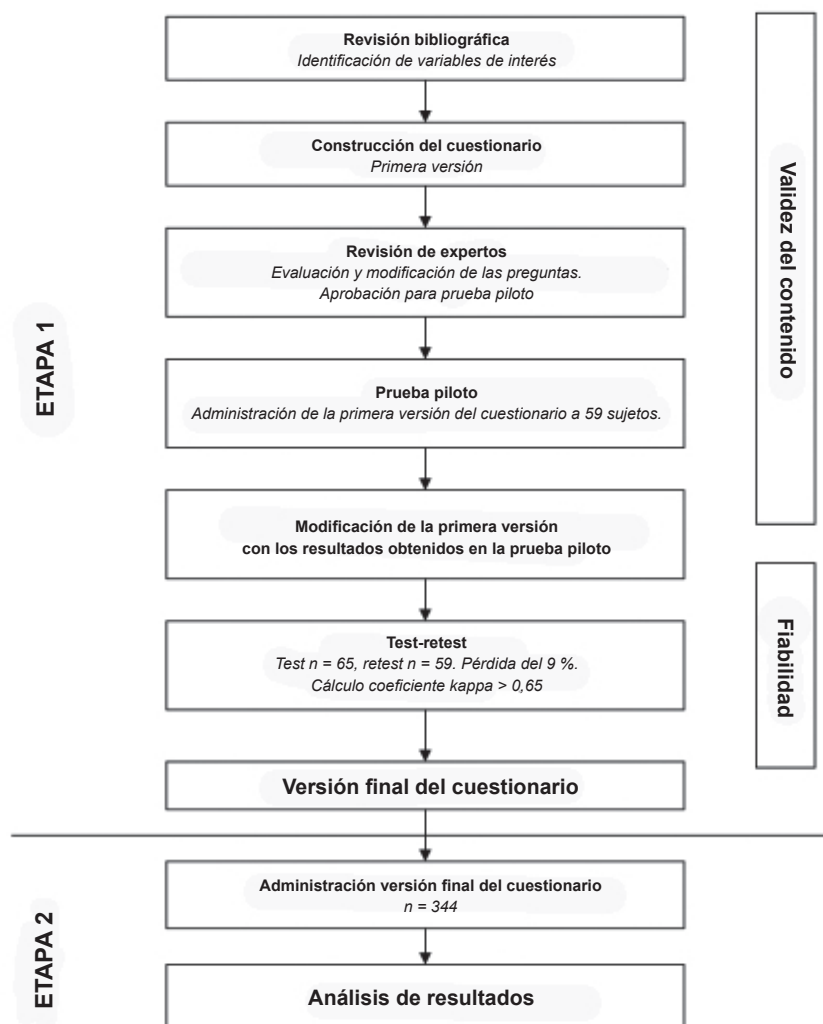
ETAPA 1: Construcción y validación del cuestionario

Mediante una revisión de la literatura en PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, SCOPUS, Google Académico, LILACS y Web of Science, se definieron las variables y se generaron las preguntas para la primera versión del cuestionario. La primera versión del cuestionario fue revisada cualitativamente por 4 expertos (1 metodológico, 3 en el tema) con el objetivo de evaluar la validez de contenido. Luego se realizó una prueba piloto para evaluar la comprensión del cuestionario utilizando las preguntas en formato abierto. Se procedió con la evaluación de fiabilidad a través de un test-retest con una semana de diferencia y se calculó el coeficiente kappa entre las respuestas como medida de acuerdo.¹⁷ Por último, se eliminaron las preguntas que presentaron un coeficiente kappa menor a 0,65¹⁸ y se incluyeron las preguntas con un porcentaje de acuerdo del 100 %. En *Material suplementario*, está disponible la construcción y validación del cuestionario.

ETAPA 2: Características de acceso y correlación entre los niveles de brecha digital

Para describir las características de acceso a las TIC, se utilizaron como variables principales de estudio las preguntas que integran la versión final del cuestionario validado disponible en material suplementario. Además, se evaluaron las características sociodemográficas de los cuidadores utilizando las variables de la Encuesta Permanente de Hogares:¹⁹ sexo biológico, edad del cuidador, edad del paciente, domicilio en

FIGURA 1. Procedimiento de estudio



la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, nivel educativo del cuidador, cobertura de salud pública exclusiva, hacinamiento crítico (más de tres personas por habitación) y empleo formal de jefe/a de hogar.

Para calcular el tamaño muestral, se consideró la prevalencia esperada de la variable “Acceso a Banda Ancha fija en el hogar”, ya que representa una variable fundamental para el acceso a las TIC.²⁰ Esperando una prevalencia del 68 % (21) $\pm$ 5 % y un nivel de confianza del 95 %, se estimó el tamaño muestral en 344 sujetos. Se utilizó un muestreo por cuotas para evitar sesgos posibles por día y horario de concurrencia.

Se presentan las variables categóricas con su frecuencia absoluta y frecuencia relativa en porcentajes con sus respectivos IC95% y las variables cuantitativas con media y desviación

estándar, o mediana y rango según la distribución observada. Para evaluar la correlación entre los distintos niveles de brecha digital, se utilizó el coeficiente de Pearson. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ en todos los casos. Se utilizó Microsoft Access® para la administración de la base de datos y STATA MP 16 como *software* estadístico.

RESULTADOS

Respondieron el cuestionario 344 sujetos. Ningún sujeto rechazó participar del estudio. El 90,4 % de los cuidadores fueron de sexo femenino y el 44,2 % había completado la escuela secundaria. El 20,9 % residía en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. El 30,2 % vivía en hacinamiento crítico y el 79,6 % presentaba cobertura de salud pública exclusiva (Tabla 1).

En relación con la primera brecha digital, el 93 % poseía celular propio y el 98,3 % utilizaba internet por red de datos. Con respecto a la segunda brecha digital, el 99,1 % se comunicaba a través de mensajes de WhatsApp. En cuanto

a las preguntas de la tercera brecha digital, el 21,1 % de los cuidadores recibieron recetas por correo electrónico o WhatsApp, y el 41,6 %, resultados de laboratorio (*Tabla 2*).

TABLA 1. Características sociodemográficas

Se presentan las características sociodemográficas de la población de estudio (n = 344). Para las variables categóricas, se describen las frecuencias absolutas y las relativas como porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %. Para variables continuas, se describe mediana e intervalo intercuartílico según la distribución observada.

Sexo del cuidador	
Femenino	311 (90,4 %; 86,8-93,1)
Masculino	33 (9,6 %; 6,9-13,2)
Edad del cuidador en años	31,4 (26,5-36,6)
Edad del paciente en años	3,9 (2,0-6,7)
Domicilio en la CABA	72 (20,9 %; 16,9-25,5)
Nivel educativo del cuidador	
Sin instrucción	1 (0,3 %; 0,1-1,6)
Primaria incompleta	16 (4,7 %; 2,9-7,4)
Primaria completa	56 (16,3 %; 12,8-20,6)
Secundaria incompleta	103 (29,9 %; 25,4-34,9)
Secundaria completa	152 (44,2 %; 39,0-49,5)
Terciaria o superior	16 (4,7 %; 2,9-7,4)
Cobertura de salud pública exclusiva	275 (79,9 %; 75,4-83,8)
Hacinamiento crítico	104 (30,2 %; 25,6-35,3)
Empleo formal de jefe/a de hogar	121 (35,2 %; 30,3-40,4)

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

TABLA 2. Resultados del cuestionario

Se describen las respuestas del cuestionario (n = 344). Se presentan las frecuencias absolutas y las frecuencias relativas como porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %

1. ¿Tiene computadora de escritorio/notebook en su hogar?	113 (32,9 %; 28,1-37,9)
2. ¿Tiene tableta que funcione?	63 (18,3 %; 14,5-22,7)
3. ¿Tiene celular propio?	320 (93,0 %; 89,8-95,3)
4. ¿Tiene conexión a internet en su hogar?	277 (80,5 %; 76,0-84,4)
5. ¿Tiene conexión a internet por red wifi propia en su hogar?	216 (62,8 %; 57,6-67,7)
6. ¿Tiene conexión a internet por red de datos?	338 (98,3 %; 96,2-99,2)
7. ¿Utilizó el correo electrónico (envía o recibe correos) en los últimos 15 días?	280 (81,4 %; 76,9-85,1)
8. ¿Utilizó redes sociales (Facebook, Instagram, TikTok o Twitter) en los últimos 15 días?	306 (88,9 %; 85,2-91,9)
9. ¿Utilizó mensajería (Messenger Facebook, WhatsApp) para comunicarse en los últimos 15 días?	341 (99,1 %; 97,4-99,7)
10. ¿Logró, sin la ayuda de otras personas, siguiendo las instrucciones en internet, crear una cuenta de correo electrónico?	209 (60,8 %; 55,5-65,8)
11. ¿Logró, sin la ayuda de otras personas, siguiendo las instrucciones en línea, crear contraseñas largas o complejas en sus cuentas de internet?	211 (61,3 %; 56,1-66,3)
12. ¿Logró, sin la ayuda de otras personas, siguiendo las instrucciones en línea, instalar o desinstalar programas en su computadora o teléfono celular?	213 (61,9 %; 56,7-66,9)
13. ¿Consultó alguna vez sobre algún medicamento?	193 (56,1 %; 50,8-61,2)
14. ¿Realizó alguna vez una consulta por teléfono o videollamada con un profesional?	98 (28,5 %; 23,9-33,5)
15. ¿Sacó alguna vez un turno para una consulta médica a través de una página web?	105 (30,5 %; 25,9-35,6)
16. ¿Ha recibido alguna vez recetas por correo electrónico/WhatsApp?	75 (21,2 %; 17,8-26,5)
17. ¿Recibió alguna vez resultados de laboratorio por correo electrónico/WhatsApp?	143 (41,6 %; 36,5-46,8)

En la *Tabla 3* se presenta la matriz de correlación entre las preguntas de todos los niveles de brecha digital. La correlación fue en general nula o baja entre los distintos niveles de brecha digital. En particular, la conexión a internet por red wifi se correlacionó positivamente con las preguntas de la tercera brecha digital, mientras que el acceso a internet por red de datos no se correlacionó positivamente con ninguno de los componentes de la tercera brecha digital. Además, se observó una correlación positiva entre utilizar correo electrónico y las preguntas relacionadas al segundo y al tercer nivel de brecha digital. Por el contrario, el uso de redes sociales o mensajería no se correlacionó con ninguna otra pregunta.

DISCUSIÓN

En este estudio se construyó un cuestionario para evaluar el acceso a las TIC en salud para cuidadores de pacientes pediátricos de 0 a 12 años utilizando una metodología robusta que asegura su validez y fiabilidad. A pesar de la revisión bibliográfica, no se identificaron

reportes de cuestionarios validados en español que incluyeran los tres niveles de brecha digital en salud para la población de estudio. La mayoría de las publicaciones existentes se encuentran en países desarrollados,^{4,5} donde los cuestionarios evalúan los niveles de brecha digital por separado^{22,23} y con enfoques diferentes orientados a comprender el beneficio obtenido en salud.²⁴ Este cuestionario tiene como fortaleza que evalúa los tres niveles de brecha digital en salud y permite una visión amplia del acceso a las TIC.

La población de este estudio en su mayoría fue de sexo femenino con una mediana de edad de 31 años, con bajo nivel educativo, con residencia fuera de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, cobertura de salud pública exclusiva y niveles importantes de empleo informal y hacinamiento crítico. Muchas de estas características son marcadores de vulnerabilidad social y se comportan como barreras de acceso a TIC. Reddick *et al.*, describieron las dificultades de acceso en los residentes de áreas menos urbanizadas y con edad avanzada;¹⁰ Delfino

TABLA 3. Matriz de correlación

Se presenta la matriz de correlación entre las respuestas de todas las preguntas de los tres niveles de brecha digital (n = 344). En gris, se resalta la correlación entre las preguntas del primer y segundo nivel de brecha digital. En azul, se resalta la correlación entre las preguntas del primer y tercer nivel de brecha digital. En verde, se resalta la correlación entre las preguntas del segundo y tercer nivel de brecha digital. La mayor intensidad de color indica significancia estadística.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1. Computadora	1																
2. Tableta	0,10	1															
3. Celular	0,09	0,04	1														
4. Conexión a internet	0,25*	0,15*	0,18*	1													
5. Red wifi	0,29*	0,17*	0,19*	0,64*	1												
6. Red de datos	0,04	0,06	0,31*	0,21*	0,12*	1											
7. Correo electrónico	0,11*	0,11*	0,22*	0,22*	0,15*	0,16*											
8. Redes sociales	0,06	0,02	0,08	0,08	0,07	0,09	0,28*	1									
9. Mensajería	-0,06	0,04	0,09	0,03	0,05	-0,01	0,11*	0,17*	1								
10. Crear una cuenta de correo electrónico	0,11*	0,08	0,10*	0,13*	0,16*	0,12*	0,33*	0,21*	0,5	1							
11. Crear contraseñas	0,11*	0,08	0,11*	0,13*	0,15*	0,12*	0,34*	0,22*	0,5	0,99*	1						
12. Instalar/desinstalar programas	0,10	0,07	0,11*	0,14*	0,15*	0,12*	0,33*	0,22*	0,5	0,98*	0,99*	1					
13. Medicamentos	0,12*	0,03	0,07	0,11*	0,19*	0,01	0,19*	0,14*	0,04	0,21*	0,20*	0,21*	1				
14. Teleconsulta	0,11*	0,15*	0,05	0,16	0,15*	0,03	0,12*	0,02	0,05	0,06	0,06	0,05	0,10	1			
15. Tumos	0,11*	0,18*	0,08	0,18*	0,14*	0,04	0,24*	0,07	-0,00	0,18*	0,18*	0,18*	0,16*	0,28*	1		
16. Recetas	0,16*	0,19*	0,08	0,14*	0,20*	0,07	0,16*	0,09	0,05	0,11*	0,12*	0,11*	0,08	0,28*	0,29*	1	
17. Resultados de laboratorio	0,05	0,18*	-0,00	0,10	0,12*	-0,11*	0,15*	0,05	0,08	0,09	0,10	0,09	0,18*	0,24*	0,34*	0,34*	1

* $p < 0,05$

et al., detallaron la brecha digital de género;¹² Ogbo *et al.*, el efecto negativo del bajo nivel socioeconómico en un país en desarrollo²⁴, y Scheerder *et al.*, la correlación del bajo nivel educativo con el uso y habilidades de las TIC.²⁵ No se encontraron en la bibliografía estudios que analicen el acceso a las TIC en relación con la cobertura de salud y, por lo tanto, no se puede comparar este aspecto con los resultados de nuestro estudio.

En cuanto a la primera brecha digital, se observó un alto porcentaje de cuidadores con telefonía móvil y baja tasa de acceso a computadora y tableta, similar a lo reportado en Argentina, donde 88 de cada 100 personas usan teléfono celular y 87 de cada 100 utilizan internet.¹⁹ Esta brecha de acceso material parece estar asociada a que son elementos menos costosos, con tarifas de mantenimiento relativamente bajas y que se han vuelto tecnología omnipresente en la comunicación diaria.²⁶⁻²⁸ A su vez, el modo de conexión a internet más frecuente fue por red de datos. Este hecho podría deberse a que el principal dispositivo utilizado sea el teléfono celular. El acceso a internet mediante un solo tipo de dispositivo se asocia con peor uso de internet y menor desarrollo de habilidades digitales.^{22,29-31}

En relación con la segunda brecha digital, predominó el uso de redes sociales y mensajería (WhatsApp) para comunicarse. Esto podría estar relacionado con las características sociodemográficas de nuestra población, la calidad del acceso a internet y la informalidad de las comunicaciones en línea para estos usuarios, similar a lo reportado en otros estudios.^{28,30}

Respecto a la tercera brecha digital, menos del 50 % refirió obtener beneficios en salud a través de las TIC. Específicamente, menos del 30 % realizó alguna vez una teleconsulta a pesar de que estas crecieron exponencialmente durante la pandemia por COVID-19.^{11,16,32} Este hecho remarca la falta de acceso a la salud en la población de estudio a pesar de la implementación de programas de salud digital.^{14,15} De este modo, es posible que, la ejecución de estrategias basadas en las TIC, perpetúen la inequidad en el acceso a la salud.^{5,24}

La correlación entre los niveles de brecha digital fue en general nula o positiva débil. Esto va en concordancia con el marco teórico propuesto por van Deursen.⁴ Las personas pueden tener acceso a internet, pero eso no indica que tengan las habilidades necesarias para su uso y para

obtener beneficios. Nuestra población de estudio tiene una alta tasa de conectividad (primer nivel de brecha digital), pero estos resultados se hacen más pobres en el uso (segundo nivel de brecha digital) y en los beneficios obtenidos (tercer nivel de brecha digital). Este descenso en los resultados remarca el hecho de que no es suficiente asegurar la conectividad para garantizar el acceso a las TIC. El uso y los beneficios obtenidos dependen también de otros factores, como el nivel socioeconómico, la educación y las motivaciones personales descritas como determinantes para la interacción con las actividades en línea.^{25,23,29}

Observamos que el acceso a internet por red wifi y el uso del correo electrónico se correlacionan positivamente con los componentes de la tercera brecha digital. Por el contrario, el acceso a internet por red de datos y el uso de WhatsApp no se correlacionaron con las preguntas del tercer nivel de brecha digital. A través del análisis, se insinúan dos perfiles de usuarios: uno con conexión wifi, que utiliza el correo electrónico y que logra beneficios con el uso de TIC, y otro con menos habilidades, que accede a internet por red de datos y logra poco beneficio del uso. El hecho de que ambos usuarios accedan a internet, pero que solo uno obtenga resultados positivos pone de manifiesto la existencia de la brecha digital y su efecto negativo sobre la vida de las personas.²³

Este estudio presenta limitaciones que deben ser consideradas. Se incluyeron únicamente cuidadores de pacientes de 0 a 12 años. En esta decisión se tuvo en cuenta que en los pacientes mayores de 12 años se contempla la autonomía progresiva³³ y, además, presentan características propias en el uso de las TIC.³⁴ Los cuidadores tuvieron una media de edad de 31,4 años. La edad es un factor relacionado al acceso y uso de las TIC¹² por lo que es esperable que la población de este estudio solo sea comparable con una de similar edad. Por otra parte, la población de estudio representa a los sectores más vulnerables de la sociedad. Si bien este hecho podría ser un sesgo, las poblaciones con estas características son las que presentan menores niveles de acceso a las TIC y, por lo tanto, requieren mayor estudio e intervención. En este sentido, este estudio aporta un instrumento validado para evaluar el acceso a las TIC en poblaciones vulnerables en sintonía con los intereses del Ministerio de Salud de la Nación en cuanto a las estrategias nacionales de salud digital.³⁵

Por último, se quiere destacar que los resultados de este estudio tienen aplicación directa en el desarrollo de estrategias de acceso a la salud a través de las TIC. Para ser exitosas, es fundamental que las estrategias de acceso a la salud basadas en las TIC respondan a las necesidades de salud y a las condiciones de acceso en cada población objetivo en que se apliquen.

CONCLUSIÓN

Se construyó y validó un cuestionario en español para evaluar el acceso a las TIC en salud para cuidadores de pacientes pediátricos de 0 a 12 años. La población de estudio se caracterizó por poseer mayoritariamente celular, conectarse a internet por red de datos, comunicarse principalmente a través de WhatsApp y obtener con baja frecuencia beneficios a través de las TIC. La correlación entre los diferentes niveles de brecha digital fue baja. ■

Material suplementario disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2976_AO_Sbruzzi_Anexo.pdf

REFERENCIAS

- Mendoza-Ruano JJ, Caldera-Serrano J. Umbrales para la determinación de la brecha digital: comparativa entre regiones desarrolladas. *Transinformação*. 2014; 26(2):125-32.
- Gómez Navarro DA, Alvarado López RA, Martínez Domínguez M, Díaz de León Castañeda C. La brecha digital: una revisión conceptual y aportaciones metodológicas para su estudio en México. *Entreciencias: Diálogos Soc Conoc*. 2018; 6(16):47-62.
- Ragnedda M. The Third Digital Divide: A Weberian Approach to Digital Inequalities. Nueva York: Routledge; 2017.
- van Deursen AJAM, Helsper EJ. The Third-Level Digital Divide: Who Benefits Most from Being Online? Communication and Information Technologies Annual. Bingley: Emerald Group Publishing Limited, 2015; 10:29-52.
- Neter E, Brainin E, Baron-Epel O. The Third Digital Divide in the Health Domain: Is Internet Use for Health Purposes Associated with Health Benefits? En: Hale TM, Chou W, Cotten SR, Khilnani A (eds). eHealth: Current Evidence, Promises, Perils and Future Directions. Bingley: Emerald Publishing Limited, 2018; 15:153-75.
- Global strategy on digital health 2020-2025. Geneva: World Health Organization; 2021.
- Kontos E, Blake KD, Chou WY, Prestin A. Predictors of eHealth usage: insights on the digital divide from the Health Information National Trends Survey 2012. *J Med Internet Res*. 2014; 16(7):e172.
- McCloud RF, Okechukwu CA, Sorensen G, Viswanath K. Beyond access: barriers to internet health information seeking among the urban poor. *J Am Med Inform Assoc*. 2016; 23(6):1053-9.
- Chesser A, Burke A, Reyes J, Rohrberg T. Navigating the digital divide: A systematic review of eHealth literacy in underserved populations in the United States. *Inform Health Soc Care*. 2016; 41(1):1-19.
- Reddick CG, Enriquez R, Harris RJ, Sharma B. Determinants of broadband access and affordability: An analysis of a community survey on the digital divide. *Cities*. 2020; 106:102904.
- Giansanti D, Veltro G. The Digital Divide in the Era of COVID-19: An Investigation into an Important Obstacle to the Access to the mHealth by the Citizen. *Healthcare (Basel)*. 2021; 9(4):371.
- Delfino GI, Sosa F, Zubieta EM. Uso de Internet en Argentina. Sexo y generación como variables asociadas a la brecha digital. *Invest Desarro*. 2017; 25(2):100-23.
- Organización Panamericana de la Salud. Ocho Principios rectores de la transformación digital del sector de la salud. Washington: OPS; 2021.
- Argentina. Dirección General de Sistemas de Información Sanitaria, Ministerio de Salud. Programa de Teleasistencia. Ciudad de Buenos Aires; 2020. [Acceso: 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://documentosboletinoficial.buenosaires.gob.ar/publico/PE-RES-MSGC-MSGC-998-20-ANX.pdf>
- Argentina. Ministerio de Salud. Guía para equipos de salud: Programa TELE-COVID 19. 2020. [Acceso: 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-07/guia-para-equipos-de-salud-programa-telecovid19.pdf>
- Hantrais L, Allin P, Kritikos M, Sogomonjan M, et al. Covid-19 and the digital revolution. *Contemp Soc Sci*. 2021; 16(2):256-70.
- Sánchez Fernández P, Aguilar de Armas I, Fuentelsaz Gallego C, Moreno Casbas MT, et al. Fiabilidad de los instrumentos de medición en ciencias de la salud. *Enferm Clin*. 2005; 15(4):227-36.
- Sim J, Wright CC. The Kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther*. 2005; 85(3):257-68.
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Acceso y usos de las tecnologías de la información y la comunicación. EPH. Cuarto trimestre. *Ciencia y Tecnología*. 2021; 6(1).
- The State of Broadband 2020: Tackling digital inequalities. Geneva: International Telecommunication Union and United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization; 2020.
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Accesos a internet. Segundo trimestre. *Servicios*. 2022; 6(11).
- van Deursen A, van Dijk J. The first-level digital divide shifts from inequalities in physical access to inequalities in material access. *New Media Soc*. 2019; 21(2):354-75.
- van Deursen A, Helsper E, Eynon R, van Dijk J. The Compoundness and Sequentiality of Digital Inequality. *Int J Commun*. 2017; 11:452-73.
- Ogbo E, Brown T, Gant J, Sicker D. When Being Connected is not Enough: An Analysis of the Second and Third Levels of the Digital Divide in a Developing Country. *J Inf Policy*. 2021; 11:104-146.
- Scheerder A, van Deursen A, van Dijk J. Negative outcomes of Internet use: A qualitative analysis in the homes of families with different educational backgrounds. *Inf Soc*. 2019; 35(5):286-98.
- Hamilton EC, Saiyed F, Miller CC 3rd, Eguia A et al. The digital divide in adoption and use of mobile health technology among caregivers of pediatric surgery patients. *J Pediatr Surg*. 2018; 53(8):1478-93.
- Paslakis G, Fischer-Jacobs J, Pape L, Schiffer M, et al. Assessment of Use and Preferences Regarding Internet-Based Health Care Delivery: Cross-Sectional Questionnaire Study. *J Med Internet Res*. 2019; 21(5):e12416.

28. Demartini TL, Beck AF, Klein MD, Kahn RS. Access to digital technology among families coming to urban pediatric primary care clinics. *Pediatrics*. 2013; 132(1):e142-8.
29. Mörelus E, Robinson S, Arabiat D, Whitehead L. Digital interventions to improve health literacy among parents of children aged 0 to 12 years with a health condition: systematic review. *J Med Internet Res*. 2021; 23(12):e31665.
30. Meyers N, Glick AF, Mendelsohn AL, Parker RM, et al. Parents' Use of Technologies for Health Management: A Health Literacy Perspective. *Acad Pediatr*. 2020; 20(1):23-30.
31. Mitchell SJ, Godoy L, Shabazz K, Horn IB. Internet and mobile technology use among urban African American parents: survey study of a clinical population. *J Med Internet Res*. 2014; 16(1):e9.
32. Eyrych NW, Andino JJ, Fessell DP. Bridging the Digital Divide to Avoid Leaving the Most Vulnerable Behind. *JAMA Surg*. 2021; 156(8):703-4.
33. Soubies E, Muñoz M. Guía sobre derechos de adolescentes para el acceso al sistema de salud. Buenos Aires: Ministerio de Salud y Desarrollo Social; 2018. [Acceso: 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/guia_sobre_derechos_de_adolescentes_para_el_acceso_al_sistema_de_salud.pdf
34. Linne JW. Las brechas digitales y los adolescentes de la Ciudad de Buenos Aires; *Cuhsa*. 2014; 24(2):58-74.
35. Argentina. Dirección Nacional de Sistemas de Información. Objetivos. [Acceso: 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/digital/objetivos>

The digital divide among caregivers of pediatric patients aged 0 to 12 years. Design and validation of a questionnaire

Agustina del R. Sbruzzi^a , Rosana Abrutzky^b , Mónica Senillosa^c , Santiago Frid^d ,
Romina Ledesma^a, Pablo Domínguez^a, Ramiro Suárez^e , Emiliano Gigliotti^a , Mariano E. Ibarra^a 

ABSTRACT

Introduction. Health care strategies based on information and communication technologies (ICTs) may perpetuate health inequity, especially among vulnerable populations. In our setting, there are few validated tools to assess access to ICTs in pediatrics.

Objectives. To develop and validate a questionnaire to assess ICT access among caregivers of pediatric patients. To describe the characteristics of ICT access and assess whether there is a correlation among the three levels of the digital divide.

Population and methods. We developed and validated a questionnaire and then administered it to the caregivers of children aged 0–12 years. The outcome variables were the questions in the three levels of the digital divide. We also assessed sociodemographic variables.

Results. We administered the questionnaire to 344 caregivers. Among them, 93% had their own cell phone and 98.3% had Internet access via a data network; 99.1% communicated via WhatsApp messages; 28% had had a teleconsultation. The correlation among the questions was null or low.

Conclusion. The validated questionnaire allowed us to establish that the caregivers of pediatric patients aged 0–12 years mostly own a mobile phone, access the Internet via a data network, communicate mainly through WhatsApp, and obtain few benefits through ICTs. The correlation among the different components of ICT access was low.

Keywords: information technology; digital health; digital inclusion; pediatrics.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02976>.eng

To cite: Sbruzzi A del R, Abrutzky R, Senillosa M, Frid S, et al. The digital divide among caregivers of pediatric patients aged 0 to 12 years. Design and validation of a questionnaire. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202976.

^a Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina; ^b Instituto de Investigaciones Gino Germani, Universidad de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina; ^c Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina; ^d Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain; ^e Hospital General de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Agustina del R. Sbruzzi: sbruzziagustina@gmail.com

Funding: This study was funded through a research fellowship granted by the Sociedad Argentina de Pediatría to Agustina del Rosario Sbruzzi.

Conflict of interest: None.

Received: 12-23-2022

Accepted: 2-14-2023



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

Information and communication technologies (ICTs) are tools used to improve access to health care; however, they may perpetuate health inequity.¹ The unequal distribution of access to ICTs among different social groups is called the digital divide.² The first level of the digital divide refers to access to technology; the second level, to digital use and skills; and the third level corresponds to the benefits and results that people obtain from the use of ICTs to improve their opportunities.³

The digital divide cuts across people's lives and limits the capacity of ICTs to have a positive impact on their quality of life. According to the digital inequality model proposed by van Deursen,⁴ a lack of digital skills causes a limitation on the tasks performed online and this results in fewer offline opportunities for individuals. For this reason, the current trend is to analyze the levels of the digital divide with special emphasis on the third dimension. This analysis involves the search for methodologically valid tools that can measure the interrelationship between people and ICTs.⁵ There are currently no validated tools to assess the characteristics of access to ICTs for health care among pediatric patients or their caregivers. Reported studies were conducted in other populations⁵ or do not focus on health.⁴

ICT-based health care strategies are becoming increasingly common.⁶ As previously mentioned, the use of ICTs as a strategy for access to health care could enhance existing social inequalities.^{7–9} The lack of access to the Internet, a low income, older age, female sex, a low educational level, ethnic minority, and rural area of residence have been shown to be determinants of access to ICTs.^{10–12} This information has gained relevance now because the COVID-19 pandemic has triggered and given a new boost to a large number of ICT-based health care strategies.^{13–15}

Taking into account the inevitable progression of the digital revolution¹⁶ and the absence of reliable tools, we set out to develop and validate a questionnaire to assess ICT access among caregivers of pediatric patients aged 0–12 years, describe the characteristics of access to ICTs using the validated questionnaire, and assess whether there is a correlation among the components of the three levels of the digital divide.

POPULATION AND METHODS

This study was conducted at Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE) between

October 1st, 2021 and September 30th, 2022. The caregivers of patients aged 0–12 years who attended the hospital as companions of pediatric patients in any type of outpatient visit were included. Patients' caregivers were asked to give their informed consent for participation in the study. The protocol was approved by the Research Ethics Committee of HGNPE (registry no. 5289).

The study was divided into 2 stages; *Figure 1* describes the study procedure.

STAGE 1: Questionnaire development and validation

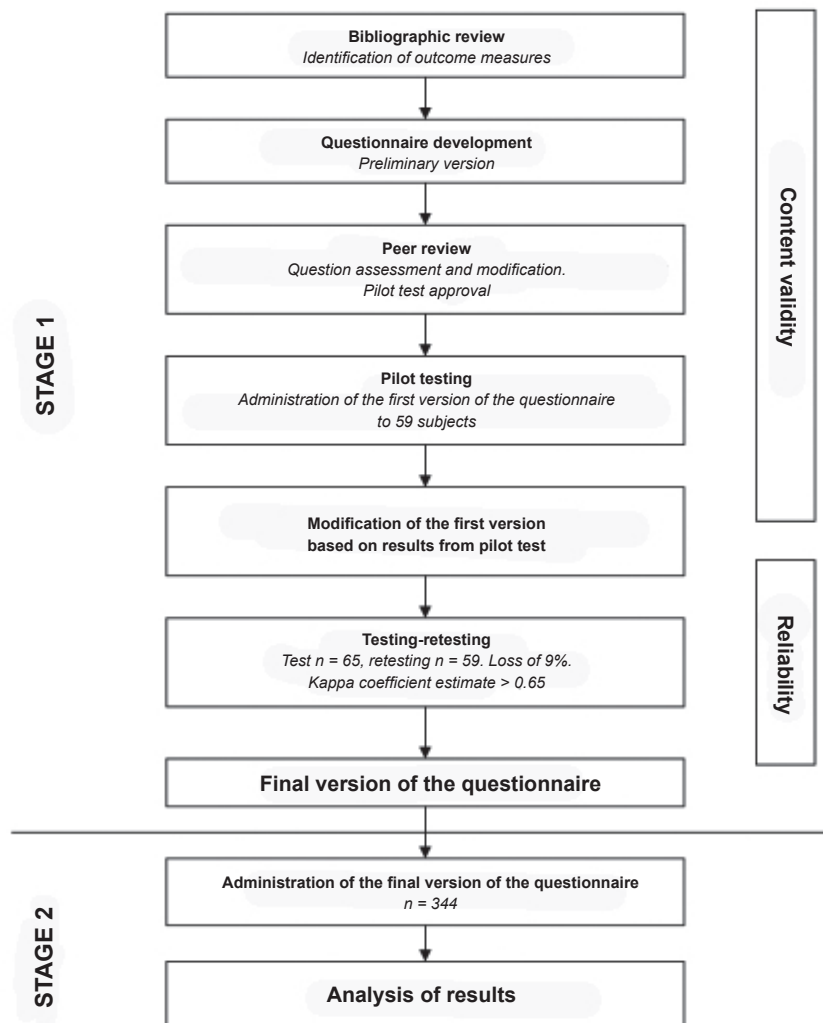
Through a review of the bibliography available in PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, SCOPUS, Google Scholar, LILACS, and Web of Science, variables were defined and the questions for the first version of the questionnaire were developed. A qualitative review of the first version of the questionnaire was conducted by 4 experts (1 expert in methodology and 3 subject matter experts) to assess content validity. A pilot test was then carried out to assess the comprehension of the questionnaire using open-ended questions. Reliability was assessed by means of a test-retest 1 week apart, and the kappa coefficient was estimated for answers as a measure of agreement.¹⁷ Finally, questions with a kappa coefficient of less than 0.6518 were removed and those with an agreement percentage of 100% were included. The development and validation of the questionnaire are described in the *Supplementary material*.

STAGE 2: Characteristics of access and correlation among the levels of the digital divide

The questions included in the final version of the validated questionnaire—available in the supplementary material—were used as the main study variables to describe the characteristics of access to ICTs. In addition, the sociodemographic characteristics of the caregivers were assessed using the variables from the Permanent Survey of Households:¹⁹ biological sex, caregiver's age, patient's age, place of residence in the City of Buenos Aires, caregiver's level of education, exclusive public health insurance, critical overcrowding (more than 3 persons per room), and head of household with formal employment.

To estimate the sample size, the expected prevalence of the variable "Access to fixed broadband at home" was used because it accounts for a fundamental variable for access to

FIGURE 1. Study procedure



ICTs.²⁰ Expecting a prevalence of 68% (21) $\pm$ 5% and a confidence level of 95%, the sample size was estimated at 344 subjects. Quota sampling was used to prevent potential biases due to day and time of attendance.

Categorical variables were described with their absolute and relative frequencies as percentages and their corresponding 95% confidence intervals, while quantitative variables were expressed as mean and standard deviation or as median and range, depending on the observed distribution. Pearson's coefficient was used to assess the correlation among the different levels of digital divide. A value of $p < 0.05$ was considered significant in all cases. Microsoft Access® was used for database management and STATA MP 16 was used for statistical purposes.

RESULTS

The questionnaire was completed by 344 subjects. No subject refused to participate in the study. Among caregivers, 90.4% were females, 44.2% had completed secondary education, 20.9% lived in the City of Buenos Aires, 30.2% lived in critical overcrowding conditions, and 79.6% had exclusive public health insurance (Table 1).

Regarding the first level of the digital divide, 93% had their own cell phone and 98.3% used the Internet via a data network. Regarding the second level of the digital divide, 99.1% communicated via WhatsApp messages. In relation to the third level of the digital divide, 21.1% of caregivers received prescriptions via e-mail or WhatsApp, and 41.6% received lab test results (Table 2).

Table 3 describes the correlation matrix among the questions for all the levels of the digital divide. The correlation was generally null or low among them. In particular, Internet access via a WiFi network showed a positive correlation to the

questions of the third digital divide, while Internet access via a data network did not show a positive correlation to any of the components of the third digital divide. In addition, a positive correlation was observed between using e-mail and the

TABLE 1. Sociodemographic characteristics (n = 344)

Caregiver's sex	
Female	311 (90.4%, 86.8–93.1)
Male	33 (9.6%, 6.9–13.2)
Caregiver's age in years	31.4 (26.5–36.6)
Patient's age in years	3.9 (2.0–6.7)
Place of residence in CABA	72 (20.9%, 16.9–25.5)
Caregiver's level of education	
No education	1 (0.3%, 0.1–1.6)
Incomplete primary education	16 (4.7%, 2.9–7.4)
Complete primary education	56 (16.3%, 12.8–20.6)
Incomplete secondary education	103 (29.9%, 25.4–34.9)
Complete secondary education	152 (44.2%, 39.0–49.5)
Complete tertiary education or higher	16 (4.7%, 2.9–7.4)
Exclusive public health insurance	275 (79.9%, 75.4–83.8)
Critical overcrowding	104 (30.2%, 25.6–35.3)
Head of household with formal employment	121 (35.2%, 30.3–40.4)

CABA: City of Buenos Aires.

For categorical variables, absolute and relative frequencies are described as percentages with their corresponding 95% confidence intervals. For continuous variables, median and interquartile range were used, based on their observed distribution.

TABLE 2. Questionnaire results (n = 344)

1. Do you have a desktop computer or laptop at home?	113 (32.9%, 28.1–37.9)
2. Do you have a functioning tablet?	63 (18.3%, 14.5–22.7)
3. Do you have your own mobile phone?	320 (93.0%, 89.8–95.3)
4. Do you have Internet access at home?	277 (80.5%, 76.0–84.4)
5. Do you have Internet access with your own WiFi network at home?	216 (62.8%, 57.6–67.7)
6. Do you have Internet access via a data network?	338 (98.3%, 96.2–99.2)
7. Have you sent or received e-mails in the past 15 days?	280 (81.4%, 76.9–85.1)
8. Have you used social media (Facebook, Instagram, TikTok, or Twitter) in the past 15 days?	306 (88.9%, 85.2–91.9)
9. Have you used messaging services (Facebook Messenger, WhatsApp) to communicate in the past 15 days?	341 (99.1%, 97.4–99.7)
10. Did you manage, without the help of other people, to create an e-mail account by following the online instructions?	209 (60.8%, 55.5–65.8)
11. Did you manage, without the help of others, to create long or complex passwords on your Internet accounts by following the online instructions?	211 (61.3%, 56.1–66.3)
12. Did you manage, without the help of others, to install or uninstall software or apps in your computer or mobile phone by following the online instructions?	213 (61.9%, 56.7–66.9)
13. Have you ever consulted about any medication?	193 (56.1%, 50.8–61.2)
14. Have you ever had a telephone or video call consultation with a health care provider?	98 (28.5%, 23.9–33.5)
15. Have you ever made an appointment for a medical consultation through a web site?	105 (30.5%, 25.9–35.6)
16. Have you ever received prescriptions via e-mail/WhatsApp?	75 (21.2%, 17.8–26.5)
17. Have you ever received lab test results via e-mail/WhatsApp?	143 (41.6%, 36.5–46.8)

Absolute and relative frequencies are described as percentages with their corresponding 95% confidence intervals.

questions related to the second and third levels of the digital divide. In contrast, the use of social media or messaging services did not correlate to any other question.

DISCUSSION

In this study, a questionnaire was developed to assess access to ICTs for health care among the caregivers of pediatric patients aged 0–12 years using a robust methodology that ensures its validity and reliability. Despite the bibliographic review, no reports were identified of validated questionnaires in Spanish that included the 3 levels of the digital divide in relation to health care in the study population. Most of the existing studies were published in developed countries,^{4,5} where the questionnaires assess the levels of the digital divide separately^{22,23} and using different approaches to understanding the resulting health benefit.²⁴ The strength of this questionnaire is that it assesses the 3 levels of the digital divide in health care and provides a broad view of access to ICTs.

The population of this study was mostly female, with a median age of 31 years and a

low level of education who lived outside the City of Buenos Aires, had exclusive public health insurance, and in whom significant levels of informal employment and critical overcrowding were observed. Many of these characteristics are markers of social vulnerability and function as barriers in access to ICTs. Reddick et al., described the difficulties in access among older people living in less urbanized areas;¹⁰ Delfino et al., provided details of the digital divide by gender;¹² Ogbo et al., described the negative effect of a low socioeconomic level in a developing country;²⁴ and Scheerder et al., referred to the correlation between a low level of education and ICT skills.²⁵ No studies were found in the bibliography that analyzed access to ICTs in relation to health coverage and, therefore, this aspect cannot be compared with the results of our study.

Regarding the first level of the digital divide, we observed that a high percentage of caregivers had a mobile phone and a low rate of access to computers and tablets, similar to what was reported in Argentina, where 88/100 people

TABLE 3. Correlation matrix (n = 344)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1. Computer	1																
2. Tablet	0.10	1															
3. Mobile phone	0.09	0.04	1														
4. Internet access	0.25*	0.15*	0.18*	1													
5. WiFi network	0.29*	0.17*	0.19*	0.64*	1												
6. Data network	0.04	0.06	0.31*	0.21*	0.12*	1											
7. E-mail	0.11*	0.11*	0.22*	0.22*	0.15*	0.16*	1										
8. Social media	0.06	0.02	0.08	0.08	0.07	0.09	0.28*	1									
9. Messaging service	-0.06	0.04	0.09	0.03	0.05	-0.01	0.11*	0.17*	1								
10. Creating an e-mail account	0.11*	0.08	0.10*	0.13*	0.16*	0.12*	0.33*	0.21*	0.5	1							
11. Creating passwords	0.11*	0.08	0.11*	0.13*	0.15*	0.12*	0.34*	0.22*	0.5	0.99*	1						
12. Installing/uninstalling software	0.10	0.07	0.11*	0.14*	0.15*	0.12*	0.33*	0.22*	0.5	0.98*	0.99*	1					
13. Medications	0.12*	0.03	0.07	0.11*	0.19*	0.01	0.19*	0.14*	0.04	0.21*	0.20*	0.21*	1				
14. Teleconsultation	0.11*	0.15*	0.05	0.16	0.15*	0.03	0.12*	0.02	0.05	0.06	0.06	0.05	0.10	1			
15. Appointments	0.11*	0.18*	0.08	0.18*	0.14*	0.04	0.24*	0.07	-0.00	0.18*	0.18*	0.18*	0.16*	0.28*	1		
16. Prescriptions	0.16*	0.19*	0.08	0.14*	0.20*	0.07	0.16*	0.09	0.05	0.11*	0.12*	0.11*	0.08	0.28*	0.29*	1	
17. Lab test results	0.05	0.18*	-0.00	0.10	0.12*	-0.11*	0.15*	0.05	0.08	0.09	0.10	0.09	0.18*	0.24*	0.34*	0.34*	1

* $p < 0.05$. The gray-shaded area shows the correlation between the questions in the first and second level of the digital divide. The blue-shaded area shows the correlation between the questions in the first and third level of the digital divide. The green-shaded area shows the correlation between the questions in the second and the third level of the digital divide. The higher color intensity indicates statistical significance.

use a mobile phone and 87/100 people use the Internet.¹⁹ Such material access gap seems to be associated with the fact that mobile phones are less expensive, have relatively low maintenance fees, and that they have become a ubiquitous technology in daily communication.^{26–28} In turn, the most frequent way of connecting to the Internet was via a data network. This may be due to the fact that mobile phones are the main device used. Accessing the Internet through a single type of device is associated with poorer Internet use and a lesser development of digital skills.^{22,29–31}

In relation to the second digital divide, the use of social media and messaging services (WhatsApp) to communicate predominated. This may be related to the sociodemographic characteristics of our population, the quality of Internet access, and the informality of online communications for these users, similar to what has been reported in other studies.^{28,30}

Regarding the third digital divide, less than 50% of respondents reported obtaining health benefits through ICTs. Specifically, less than 30% had ever made a teleconsultation despite the fact that these grew exponentially during the COVID-19 pandemic.^{11,16,32} This fact highlights the lack of access to health care in the study population despite the implementation of digital health programs.^{14,15} Thus, it is possible that the implementation of ICT-based strategies may perpetuate the inequity in access to health care.^{5,24}

The correlation among the levels of the digital divide was generally null or weakly positive. This is consistent with the theoretical framework proposed by van Deursen.⁴ People may have access to the Internet, but that does not indicate that they have the necessary skills to use it and to benefit from it. Our study population showed a high rate of connectivity (first level of the digital divide), but these results become poorer in terms of usage (second level of the digital divide) and in the benefits obtained from it (third level of the digital divide). Such drop in results highlights the fact that ensuring connectivity is not enough to guarantee access to ICTs. The use and benefits obtained also depend on other factors, such as socioeconomic level, education, and personal motivations described as determinants for interaction with online activities.^{25,23,29}

We observed that Internet access via a WiFi network and e-mail use have a positive correlation to the components of the third digital divide. In contrast, Internet access via a data network and

WhatsApp use did not show a correlation to the questions in the third level of the digital divide. The analysis suggests 2 user profiles: on the one side, a person with a WiFi connection, who uses e-mail and benefits from the use of ICTs and, on the other side, a person with fewer digital skills, who accesses the Internet via the data network and benefits little from its use. The fact that both users access the Internet, but only 1 obtains positive results, highlights the existence of the digital divide and its negative effect on people's lives.²³

This study has limitations that should be taken into consideration. Only caregivers of patients aged 0–12 years were included. This decision took into account the fact that patients older than 12 years are considered to have progressive autonomy³³ and, in addition, display their own characteristics in terms of ICT use.³⁴ The average age of the caregivers was 31.4 years. Age is a factor related to ICT access and use,¹² so it is to be expected that the population in this study will only be comparable to a population of a similar age. In addition, the study population represents the most vulnerable sectors of society. Although this may be considered a bias, populations with such characteristics have the lowest levels of access to ICTs and, therefore, require further study and intervention. In this regard, this study provides a validated tool to assess access to ICTs in vulnerable populations in line with the interests of the National Ministry of Health of Argentina in relation to national digital health strategies.³⁵

Finally, it is worth noting that the results of this study may be directly applied to the development of health care access strategies through ICTs. For these strategies to succeed, it is critical that health care access strategies based on ICTs respond to the health care needs and access conditions of each target population in which they are implemented.

CONCLUSION

A questionnaire was developed and validated in Spanish to assess access to ICTs for health care aimed at caregivers of pediatric patients aged 0 to 12 years. The study population was characterized by mostly owning a mobile phone, having Internet access via a data network, communicating mainly using WhatsApp, and infrequently obtaining benefits through ICTs. The correlation among the different levels of the digital divide was low. ■

Supplementary material available at:
https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2976_AO_Sbruzzi_Anexo.pdf

REFERENCES

- Mendoza-Ruano JJ, Caldera-Serrano J. Umbrales para la determinación de la brecha digital: comparativa entre regiones desarrolladas. *Transinformação*. 2014; 26(2):125-32.
- Gómez Navarro DA, Alvarado López RA, Martínez Domínguez M, Díaz de León Castañeda C. La brecha digital: una revisión conceptual y aportaciones metodológicas para su estudio en México. *Entreciencias: Diálogos Soc Conoc*. 2018; 6(16):47-62.
- Ragnedda M. The Third Digital Divide: A Weberian Approach to Digital Inequalities. New York: Routledge; 2017.
- van Deursen AJAM, Helsper EJ. The Third-Level Digital Divide: Who Benefits Most from Being Online? Communication and Information Technologies Annual. Bingley: Emerald Group Publishing Limited, 2015; 10:29-52.
- Neter E, Brainin E, Baron-Epel O. The Third Digital Divide in the Health Domain: Is Internet Use for Health Purposes Associated with Health Benefits? In: Hale TM, Chou W, Cotten SR, Khilnani A (eds). *eHealth: Current Evidence, Promises, Perils and Future Directions*. Bingley: Emerald Publishing Limited, 2018; 15:153-75.
- Global strategy on digital health 2020-2025. Geneva: World Health Organization; 2021.
- Kontos E, Blake KD, Chou WY, Prestin A. Predictors of eHealth usage: insights on the digital divide from the Health Information National Trends Survey 2012. *J Med Internet Res*. 2014; 16(7):e172.
- McCloud RF, Okechukwu CA, Sorensen G, Viswanath K. Beyond access: barriers to internet health information seeking among the urban poor. *J Am Med Inform Assoc*. 2016; 23(6):1053-9.
- Chesser A, Burke A, Reyes J, Rohrberg T. Navigating the digital divide: A systematic review of eHealth literacy in underserved populations in the United States. *Inform Health Soc Care*. 2016; 41(1):1-19.
- Reddick CG, Enriquez R, Harris RJ, Sharma B. Determinants of broadband access and affordability: An analysis of a community survey on the digital divide. *Cities*. 2020; 106:102904.
- Giansanti D, Veltro G. The Digital Divide in the Era of COVID-19: An Investigation into an Important Obstacle to the Access to the Health by the Citizen. *Healthcare (Basel)*. 2021; 9(4):371.
- Delfino GI, Sosa F, Zubieta EM. Uso de Internet en Argentina. Sexo y generación como variables asociadas a la brecha digital. *Invest Desarr*. 2017; 25(2):100-23.
- Organización Panamericana de la Salud. Ocho Principios rectores de la transformación digital del sector de la salud. Washington: OPS; 2021.
- Argentina. Dirección General de Sistemas de Información Sanitaria, Ministerio de Salud. Programa de Teleasistencia. Ciudad de Buenos Aires; 2020. [Accessed on: December 19th, 2022]. Available at: <https://documentosboletinoficial.buenosaires.gob.ar/publico/PE-RES-MSGC-MSGC-998-20-ANX.pdf>
- Argentina. Ministerio de Salud. Guía para equipos de salud: Programa TELE-COVID 19. 2020. [Accessed on: December 19th, 2022]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-07/guia-para-equipos-de-salud-programa-telecovid19.pdf>
- Hantrais L, Allin P, Kritikos M, Sogomonjan M, et al. Covid-19 and the digital revolution. *Contemp Soc Sci*. 2021; 16(2):256-70.
- Sánchez Fernández P, Aguilar de Armas I, Fuentelsaz Gallego C, Moreno Casbas MT, et al. Fiabilidad de los instrumentos de medición en ciencias de la salud. *Enferm Clin*. 2005; 15(4):227-36.
- Sim J, Wright CC. The Kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther*. 2005; 85(3):257-68.
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Acceso y usos de las tecnologías de la información y la comunicación. EPH. Cuarto trimestre. *Ciencia y Tecnología*. 2021; 6(1).
- The State of Broadband 2020: Tackling digital inequalities. Geneva: International Telecommunication Union and United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization; 2020.
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Accesos a internet. Segundo trimestre. *Servicios*. 2022; 6(11).
- van Deursen A, van Dijk J. The first-level digital divide shifts from inequalities in physical access to inequalities in material access. *New Media Soc*. 2019; 21(2):354-75.
- van Deursen A, Helsper E, Eynon R, van Dijk J. The Compoundness and Sequentiality of Digital Inequality. *Int J Commun*. 2017; 11:452-73.
- Ogbo E, Brown T, Gant J, Sicker D. When Being Connected is not Enough: An Analysis of the Second and Third Levels of the Digital Divide in a Developing Country. *J Inf Policy*. 2021; 11:104-146.
- Scheerder A, van Deursen A, van Dijk J. Negative outcomes of Internet use: A qualitative analysis in the homes of families with different educational backgrounds. *Inf Soc*. 2019; 35(5):286-98.
- Hamilton EC, Saiyed F, Miller CC 3rd, Eguia A et al. The digital divide in adoption and use of mobile health technology among caregivers of pediatric surgery patients. *J Pediatr Surg*. 2018; 53(8):1478-93.
- Paslakis G, Fischer-Jacobs J, Pape L, Schiffer M, et al. Assessment of Use and Preferences Regarding Internet-Based Health Care Delivery: Cross-Sectional Questionnaire Study. *J Med Internet Res*. 2019; 21(5):e12416.
- Demartini TL, Beck AF, Klein MD, Kahn RS. Access to digital technology among families coming to urban pediatric primary care clinics. *Pediatrics*. 2013; 132(1):e142-8.
- Mörelus E, Robinson S, Arabiat D, Whitehead L. Digital interventions to improve health literacy among parents of children aged 0 to 12 years with a health condition: systematic review. *J Med Internet Res*. 2021; 23(12):e31665.
- Meyers N, Glick AF, Mendelsohn AL, Parker RM, et al. Parents' Use of Technologies for Health Management: A Health Literacy Perspective. *Acad Pediatr*. 2020; 20(1):23-30.
- Mitchell SJ, Godoy L, Shabazz K, Horn IB. Internet and mobile technology use among urban African American parents: survey study of a clinical population. *J Med Internet Res*. 2014; 16(1):e9.
- Eyrich NW, Andino JJ, Fessell DP. Bridging the Digital Divide to Avoid Leaving the Most Vulnerable Behind. *JAMA Surg*. 2021; 156(8):703-4.
- Soubies E, Muñoz M. Guía sobre derechos de adolescentes para el acceso al sistema de salud. Buenos Aires: Ministerio de Salud y Desarrollo Social; 2018. [Accessed on: December 19th, 2022]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/guia_sobre_derechos_de_adolescentes_para_el_acceso_al_sistema_de_salud.pdf
- Linne JW. Las brechas digitales y los adolescentes de la Ciudad de Buenos Aires; *Cuhsa*. 2014; 24(2):58-74.
- Argentina. Dirección Nacional de Sistemas de Información. Objetivos. [Accessed on: December 19th, 2022]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/salud/digital/objetivos>

Lesiones ocasionadas por mordeduras de perros en niños atendidos en un hospital de tercer nivel de Bolivia

Raúl Copana-Olmos^{a,b} , María E. Calderón-López^{a,b} , Adriana Jove-Veizaga^a ,
Esther Ochoa-Ledezma^a , José A. Gómez-Rocabado^a , Nazarena Agui-Santivañez^a ,
B. Wara Ledezma-Hurtado^a , María R. García-Delgadillo^a 

RESUMEN

Introducción. Este estudio pretende caracterizar las lesiones provocadas por perros en niños de un hospital pediátrico de Bolivia.

Población y métodos. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, en pacientes atendidos del 2017 al 2021.

Resultados. Se estudiaron 769 pacientes. Las lesiones representaron el 5,6 % de las emergencias y el 0,8 % de las internaciones. Fueron más frecuentes en niños de hasta 5 años (55,1 %), en quienes se observó mayor gravedad de las lesiones ($p = 0,008$), antecedente de provocación al animal ($p = 0,048$), un animal agresor conocido ($p < 0,036$), el contexto doméstico del accidente ($p = 0,021$), mayor frecuencia de profilaxis con suero luego de la exposición ($p = 0,005$) y regiones afectadas principalmente maxilofaciales ($p < 0,001$). Observamos 3 casos de mortalidad por rabia humana y 1 por *shock* hipovolémico.

Conclusión. Las lesiones producidas por perros son causas frecuentes de visita a emergencia y hospitalización en pediatría, y tienen características particulares en niños de hasta 5 años de edad.

Palabras clave: hospitales; heridas y lesiones; pediatría; perros; rabia.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02928>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02928.eng>

Cómo citar: Copana-Olmos R, Calderón-López ME, Jove-Veizaga A, Ochoa-Ledezma E, et al. Lesiones ocasionadas por mordeduras de perros en niños atendidos en un hospital de tercer nivel de Bolivia. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202928.

^a Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia. ^b Departamento de Infectología, Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarreal, Cochabamba, Bolivia.

Correspondencia para Raúl Copana-Olmos: dr_copana_raul@yahoo.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 23-11-2022

Aceptado: 6-3-2023



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 mordeduras de perro generan lesiones que van desde rasguños hasta heridas potencialmente fatales,¹ así como importantes costos en salud. En países de bajos-medios ingresos (LMIC, por sus siglas en inglés), la incidencia de mordedura de perro es mayor; los niños son más vulnerables a estos ataques.² Conociéndose algunas características, como sexo, grupo etario, localización, características del animal agresor y provocación previa, las lesiones provocadas por animales son principalmente ocasionadas por perros, aunque también se reportan gatos y animales silvestres.²

El 99 % de los casos de rabia son causados por mordedura de perro. En LMIC se estima una incidencia anual de 0,06-0,08 casos por 100 000 habitantes, y casi la mitad son niños ≤ 15 años.^{3,4} Siendo la prevención y la vigilancia el pilar fundamental en el control de la enfermedad, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) reconoce la falta de publicaciones científicas acerca de las mordeduras de perros en LMIC, y limitaciones al aplicar medidas preventivas adecuadas, implementar nuevas o evaluar la eficacia de las actuales,⁵ de tal manera que el estudio contribuirá al conocimiento de estas condiciones. El presente estudio pretende caracterizar las lesiones provocadas por perros en niños menores de 15 años de un hospital pediátrico de referencia en un LMIC.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo de pacientes atendidos en el Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarreal (HNMAV), ubicado en la ciudad de Cochabamba, Bolivia, durante los años 2017-2021. Dicho hospital de tercer nivel cuenta con alrededor de 3000 internaciones y 40 000 atenciones ambulatorias anuales.

Muestra, muestreo y criterios de selección

La población de referencia es de 25 104 pacientes que acudieron a emergencias durante el periodo de tiempo estudiado. Se incluyeron aquellos con diagnóstico de mordeduras de perros (de menos de 7 días), que consultaron referidos o por demanda espontánea, desde el 1 de enero del 2017 hasta el 30 de diciembre del 2021. Se excluyeron los casos repetidos, los controles o pacientes con más del 10 % de pérdida de datos.

Variables

Las variables recabadas fueron la demografía de la población estudiada, como edad, sexo, ubicación en la región metropolitana, y las que permiten caracterizar las mordeduras de perro: tipo de exposición, antecedente de provocación, animal conocido, accidente domiciliario, gravedad de las lesiones, tipo de animal agresor, animal con vacuna antirrábica y estado del animal.

Procedimientos

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes seleccionados. Un investigador independiente realizó la recolección de los datos de las variables requeridas, que fueron anonimizados antes de ser insertados en una base de datos.

Análisis estadístico

Con el programa SPSS v26.0 IBM Statistics® se analizaron las variables de forma descriptiva y se realizaron tablas de frecuencias. Para determinar la diferencia estadística entre variables, se utilizó la prueba exacta de Fisher y, en variables continuas de distribución normal, se utilizó la prueba Mann Whitney U.

Consideraciones éticas

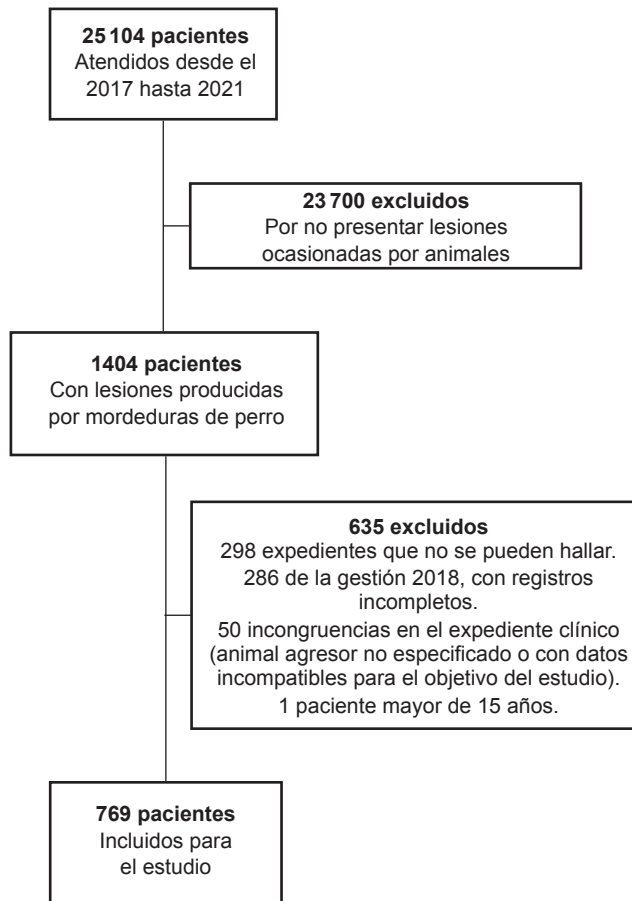
El presente es un estudio con humanos, requiere información que contiene datos que permiten la identificación del paciente, por lo que se contó con aprobación del Comité de Bioética del HNMAV (CITE/CI/HNMAV/CET/1/2022). Al ser retrospectivo, no requirió de un consentimiento informado. Los datos y registros generados durante el estudio se mantuvieron confidenciales, y no pueden ser utilizados para ningún otro propósito.

RESULTADOS

Durante el período estudiado se atendieron 1404 pacientes con lesiones producidas por perros. El tamaño muestral del estudio es de 769 casos, los cuales fueron determinados por el total de pacientes que quedaron luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión (*Figura 1*).

Las lesiones producidas por mordeduras de perro representaron el 5,6 % de la morbilidad de emergencias, con un incremento en los años de la pandemia por COVID-19. Además, representaron el 0,8 % del total de las causas de internación y el 1,1 % de las causas de mortalidad hospitalaria (3 fallecimientos por rabia humana y 1 por *shock* hipovolémico) (*Tabla 1*). Las lesiones

FIGURA 1. Flujograma de los pacientes incluidos en el estudio



producidas por perros tuvieron mayor frecuencia los meses de primavera-verano (agosto a enero).

Estos accidentes fueron más frecuentes en niños de hasta 5 años; los varones fueron más afectados. Las zonas metropolitanas concentraron el 89,7 % de los casos (*Tabla 2*).

En cuanto a las características del accidente, vemos que el 86,1 % fueron lesiones únicas y el 53,4 % fueron consideradas profundas. El 71,5 % de los casos fueron mordeduras; el 21,5 %,

rasguños, y el 2,9 % se produjo por contacto directo o lameduras. En el 44,5 % de los casos existió provocación al animal (juego o interacción intencional) y en el 18,4 % el accidente no fue presenciado. El 60,9 % de los accidentes sucedieron en el hogar, así que el 81,3 % de los perros son conocidos (2 casos por canes de razas peligrosas). El 44,7 % de los perros habían sido vacunados con la dosis antirrábica anual y contaban con su carnet de vacunación

TABLA 1. Morbilidad y mortalidad asociadas a lesiones producidas por perros en un hospital pediátrico (2017 a 2021)

		2017	2018	2019	2020	2021	TOTAL
Atenciones en emergencias	Todas las causas	6766	5832	4948	3461	4097	25104
	Causadas por mordedura de perro	356 (5,3 %)	299 (5,1 %)	263 (5,3 %)	217 (6,3 %)	269 (6,6 %)	1404 (5,6 %)
Hospitalizaciones	Todas las causas	2623	2817	2917	2220	2957	13534
	Causadas por mordedura de perro	21 (0,8 %)	34 (1,2 %)	19 (0,7 %)	12 (0,5 %)	18 (0,6 %)	104 (0,8 %)
Mortalidad	Todas las causas	65	60	80	66	80	351
	Causadas por mordedura de perro	1 (1,5 %)	1 (1,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (2,5 %)	4 (1,1 %)

TABLA 2. Características de las circunstancias de las lesiones ocasionadas por perros como accidente domiciliario (n = 769)

	Características de las circunstancias del accidente	N (%)	Asociación con grupo etario <5 años (prueba exacta de Fisher)
Grupo de edad ^(a)	1 a 5 años	420 (55,1)	N/A
	>5 años	342 (44,9)	
Sexo ^(b)	Varón	470 (61,2)	0,086
	Mujer	298 (38,8)	
Región metropolitana ^(c)		685 (89,7)	0,365
Tipo de exposición	Mordedura	550 (71,5)	0,299
	Lamedura	10 (1,3)	
	Contacto	12 (1,6)	
	Rasguño	165 (21,5)	
	Combinaciones de varios	32 (4,1)	
Gravedad de las lesiones ^(d)	Superficial	217 (46,6)	0,008
	Profunda	249 (53,4)	
Cantidad de lesiones ^(e)	Simple	653 (86,1)	0,515
	Múltiple	101 (13,3)	
	Sin lesión	4 (0,5)	
Antecedente de provocación	Sí	342 (44,5)	0,048
	No	285 (37,1)	
	No presenciado	142 (18,4)	
Animal conocido ^(c)		621 (81,3)	0,036
Accidente domiciliario		414 (53,8)	0,021
Animal con vacuna antirrábica		344 (44,7)	0,435
Estado del animal ^(f)	Sospechoso	34 (6)	0,226
	No sospechoso	523 (92,9)	
	Confirmado rabia animal	6 (1,1)	
Profilaxis con vacunas antirrábicas luego de la exposición		675 (87,8)	0,187
Profilaxis con suero antirrábico luego de la exposición		641 (83,4)	0,005

^(a) n = 762.^(b) n = 768.^(c) n = 764.^(d) 303 lesiones de gravedad difícil de estimar por los datos de la historia.^(e) n = 758.^(f) 206 historias clínicas no permiten conocer el resultado del seguimiento del animal.

al momento del accidente; en 34 casos (6,5 %) los animales presentaron signos sospechosos de rabia y 6 casos (1,1 %) fueron confirmados (Tabla 2).

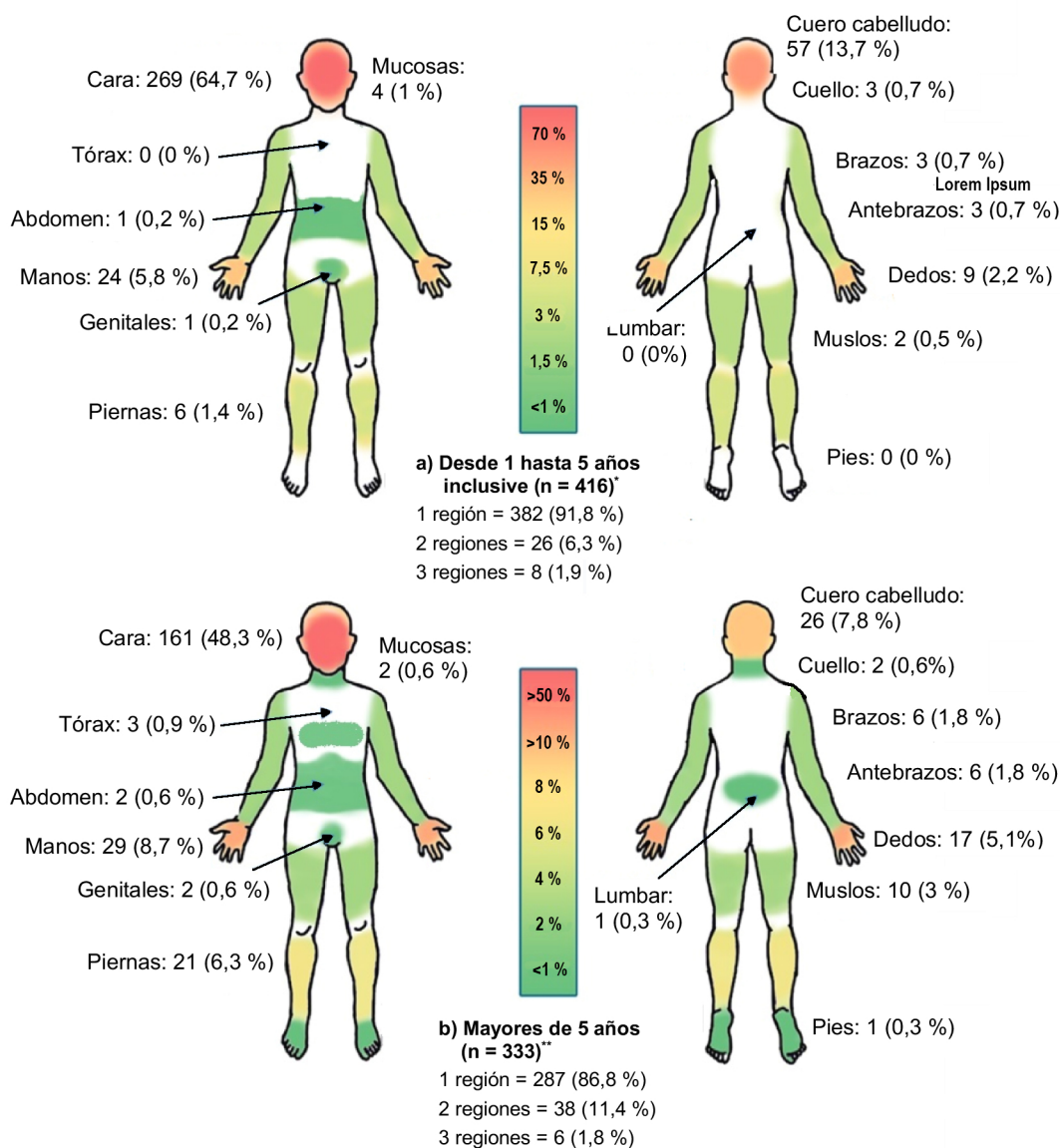
En niños de hasta 5 años se encontraron características particulares, tales como la gravedad de la lesión ($p = 0,008$), el antecedente de provocación del animal ($p = 0,048$), el animal agresor conocido ($p < 0,036$), el contexto doméstico del accidente ($p = 0,021$), la profilaxis con suero luego de la exposición ($p = 0,005$) y las regiones afectadas también fueron diferentes ($p < 0,001$) (Figura 2). Es relevante mencionar que los niños ≤ 5 años sufrieron accidentes con caninos con edad mediana de 18 meses (DE 27,06) y los > 5 años con caninos de 24 meses (DE 34,93).

En general, se observaron diferencias entre

las regiones anatómicas lesionadas según grupo etario ($p = 0,038$). En niños de hasta 5 años, hubo un predominio significativo de lesiones maxilofaciales, como en la cabeza/cara (78,4 %), seguidas de manos/dedos (8 %). En mayores de 5 años, también hubo un gran predominio de lesiones en cabeza/cara (56,1 %), seguidas de manos/dedos (13,8 %). En este grupo de edad se registró un incremento de las lesiones en piernas y muslos que llegaron a un 10,3 % en conjunto, en relación con el 1,9 % que representaron en los menores de 5 años (Figura 2).

Todos los pacientes recibieron tratamiento específico, antibióticos, curaciones y analgesia dentro del manejo estándar del servicio, según un análisis individual. En cuanto a la profilaxis antirrábica luego de la exposición, se aplicó la vacuna en el 87,8 % y suero antirrábico en

FIGURA 2. Mapa de calor de las lesiones únicas ocasionadas por accidentes con animales, según grupo etario (n = 762)



* 4 niños desde 1 a 5 años inclusive.

** 9 niños mayores de 5 años sin lesiones al examen físico, con lameduras o contacto directo con un animal.

el 83,4 % de los casos (Tabla 2). Al final de la vigilancia, solo se tuvo evidencia de seguimiento en el 51 % de los casos y se sospechó de rabia humana en 12 pacientes (1,4 %), con 3 casos confirmados e incidencia de rabia 0,03/100 000 (1 900 000 habitantes).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio evidencia que las lesiones producidas por mordeduras de perros son frecuentes en niños,^{6,7} con características

particulares en niños de hasta 5 años, tales como la gravedad, la provocación del animal, el contexto doméstico del accidente y la distribución anatómica de las lesiones. Similares a otros estudios en LMIC existen altas incidencias y escasos recursos para implementar programas de prevención efectiva.⁶⁻⁸ Se observa un vínculo entre las mordeduras de perros y la calidad de vida de los países, su educación, inversión en programas preventivos, programas nacionales, políticas y leyes;⁶⁻⁸ por ejemplo, en Bolivia no

existe una política de tenencia responsable de mascotas.

Hay una discreta elevación de la incidencia de mordeduras y otras lesiones entre agosto y enero, meses con menor actividad escolar y mayor tiempo de permanencia en el hogar por feriados, fechas conmemorativas, actividades comerciales de fin de año, que tienen en común un descuido de los niños.^{9,10} Se hace notar que, de marzo a julio del 2020, el país implementó una cuarentena rígida con confinamiento y cierre de actividades escolares hasta finales del 2021, lo que se relacionó con un incremento de los casos.

La mortalidad por accidentes provocados por animales representa el 1,1 % del total de casos y la letalidad alcanza 2,8 casos por 1000 accidentes ocurridos en nuestro estudio. En países como Canadá y Estados Unidos, la mortalidad es cero,¹¹ sin embargo, en países latinoamericanos como Uruguay, Argentina y México se reportan casos aislados de mortalidad.⁸⁻¹² La mayor incidencia de casos en niños puede deberse a que estos son más propensos a sufrir accidentes por su curiosidad, inexperiencia, falta de capacidad para defenderse y de interpretar el estado de ánimo y las intenciones de un perro, y pueden provocarlos comportándose de forma ruidosa y amenazadora.⁴

Los accidentes son más frecuentes en zonas metropolitanas con mayor densidad poblacional humana y de animales. Un estudio en Zimbabue demostró que el 49 % de los habitantes tenía al menos un perro o un gato; la población humana estimada de 2,8 millones de personas tenía aproximadamente 175 000 perros residiendo con ellos, situación que podría compararse con nuestra población, ya que la mayoría de los accidentes son domiciliarios.¹³ En Nepal, se describe una problemática similar, con relación a perros callejeros.¹⁴ Brasil reporta alta incidencia de accidentes por animales en áreas urbanas, debido a la vulnerabilidad social, urbanización desordenada y la gran cantidad de animales domésticos.^{15,16} En Israel más de la mitad de los casos fueron atendidos en el Distrito Central del Estado, donde existe la mayor concentración de población y hospitales en comparación con los distritos Sur y Norte;¹⁷⁻²⁰ tuvieron mayor incidencia los casos en menores de 5 años y varones, y llegaron a conclusiones similares a las nuestras.²⁰ En Estados Unidos, la mayor incidencia fue en menores hasta los 2 años.²¹

Las circunstancias del accidente en nuestro estudio, al igual que en otros, señala el hogar

como el lugar más frecuente del accidente. Generalmente, los animales agresores son conocidos y vacunados con edades promedio de 30 meses de vida.^{16,17} En cambio, en países como Estados Unidos era mayor la incidencia de accidentes en las calles ocasionados por animales desconocidos.²¹

En niños de hasta 5 años, las lesiones se produjeron mayormente en la cara y la cabeza (región maxilofacial), concordante con un estudio en España, sin embargo, las lesiones en el cuello en nuestro estudio representaron un porcentaje bajo.¹⁵ Hay predilección por estas regiones debido a la menor estatura de los niños, mayor tamaño de la cabeza y por la tendencia a gatear o jugar en el suelo.¹⁷ En niños de mayor edad se evidenció que, además, existe mayor afección en extremidades y genitales, similar a otros estudios,¹⁷ que señalan adicionalmente mayor proporción en brazo dominante.^{18,19}

La Norma Nacional de Profilaxis para Rabia Humana y Animales Domésticos²² considera las lesiones de bajo riesgo, y con animal conocido/vacunado se puede realizar el seguimiento del can agresor durante 14 días y evitar la administración de profilaxis luego de la exposición; sin embargo, se aplican vacunas y suero antirrábico en el 90 % de los casos.²² La norma boliviana de administración de la vacuna y suero antirrábico vigente recomienda su uso en caso de animal salvaje/silvestre o desconocido, o conocido sin vacuna, o en lesiones simples en cabeza/mano/cuello, o en lesiones profundas/lacerantes/múltiples en cualquier parte del cuerpo. El seguimiento del niño mordido y del animal mordedor queda a cargo del centro de salud cercano, que realiza la vigilancia durante 14 días al animal, bajo supervisión del Servicio Departamental de Salud (SEDES).^{9,10,22} Según la OPS, en Bolivia el 2017 fue el año con más casos de rabia canina y humana de los últimos 10 años. Se calcula un promedio de 480 casos de rabia canina por año. A pesar de los grandes esfuerzos realizados en vacunación, nuestro estudio mostró que solo el 44,7 % de los canes estaban vacunados, lo que coincide con los análisis de insuficientes medidas de control de esta enfermedad.²²⁻²⁴

Reconocemos limitaciones debido al número reducido de sujetos al ser un estudio basado en datos de un solo hospital. Adicionalmente, al ser un estudio retrospectivo, se vieron limitaciones en la calidad de la información registrada y en la presencia física del archivo (historias que no

fueron halladas); algunas variables que podrían ser de relevancia no fueron analizadas. Pese a ello, concluimos que las lesiones producidas por animales representan una frecuente causa de atención y hospitalización en pediatría. Con las características de las circunstancias de los accidentes y la distribución de las lesiones, podremos formular propuestas o proyectos preventivos de mejor manera, para identificar a los niños con mayor compromiso y gravedad, y así reducir la mortalidad por rabia humana. Los programas de prevención deben dirigirse a la supervisión de los menores de edad, la tenencia responsable de animales, el seguimiento de los accidentes ocurridos, la aplicación de políticas para uso adecuado de la vacuna y suero, como profilaxis luego de la exposición. Se requieren más estudios y en otras poblaciones para determinar si los hallazgos se aplican a otras regiones del país.

Agradecimientos

A la Dra. Elvia Villarroel (residente de Pediatría del HNMAV) por su colaboración en llenado de la base de datos, a la Lic. Hirma Calle (vigilante epidemiológica del HNMAV) y al Dr. Rubén Castillo (Unidad de Epidemiología del Servicio Departamental de Salud, Cochabamba, Bolivia) por su colaboración para el acceso a la información de vigilancia epidemiológica, seguimientos de animales, vacunas y sueros, y por su guía durante el estudio. ■

REFERENCIAS

- Notejane M, Moure T, Da-Silva JE, Barrios P, Pérez W. Niños con mordeduras de animales hospitalizados en un centro de referencia de Uruguay. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2018;75(6):358-65.
- Cedrés A, Morosini F, Margni C, López A, et al. Mordeduras por animales en niños ¿Cuál es la situación actual en el Departamento de Emergencia Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell? *Arch Pediatr Urug*. 2018;89(1):358-62.
- Ismail MZ, Al-Hamdi NK, Al-Amery AN, Marston DA, et al. Quantifying and mapping the burden of human and animal rabies in Iraq. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(10):e0008622.
- Ghosh S, Rana MS, Islam MK, Chowdhury S, et al. Trends and clinico-epidemiological features of human rabies cases in Bangladesh 2006–2018. *Sci Rep*. 2020;10(1):2410.
- Pan American Health Organization, Institutional Repository for Information Sharing. Informe mundial sobre prevención de las lesiones en los niños. Washington, D.C. 2005. [Consulta: 8 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31079>
- Shahidi F, Ramraj C, Sod-Erdene O, Hildebrand V, Siddiqi A. The impact of social assistance programs on population health: a systematic review of research in high-income countries. *BMC Public Health*. 2019;19(1):2.
- Seixas B, Regier D, Bryan S, Mitton C. Describing practices of priority setting and resource allocation in publicly funded health care systems of high-income countries. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):90.
- Blanco M, Pérez W. Mordeduras de perro en niños. *Arch Pediatr Urug*. 2014;75(2):120-4.
- Jaques ML, Weaver TL, Weaver NL, Willoughby L. The association between pediatric injury risks and parenting behaviours. *Child Care Health Dev*. 2018;44(2):297-303.
- Morzycki A, Simpson A, Williams J. Dog bites in the emergency department: a descriptive analysis. *CJEM*. 2019;21(1):63-70.
- Abraham JT, Czerwinski M. Pediatric Dog Bite Injuries in Central Texas. *J Pediatr Surg*. 2019;54(7):1416-20.
- Schvartzman SD, Pacín MB. Lesiones por mordedura de perro en niños. *Arch Argent Pediatr*. 2005;103(5):389-95.
- Spargo R, Coetzer A, Makuvadze F, Chikerema S, et al. Knowledge, attitudes and practices towards rabies: A survey of the general population residing in the Harare Metropolitan Province of Zimbabwe. *PLoS One*. 2021;16(1):e0246103.
- Pantha S, Subedi D, Poudel U, Subedi S, et al. Review of rabies in Nepal. *One Health*. 2020;10:100155.
- Palacio J, León M, García-Belenguer S. Aspectos epidemiológicos de las mordeduras caninas. *Gac Sanit*. 2005;19(1):50-8.
- De la Concha-Tiznado M, Flores-Palomar F, Lara-Ruiz I, Cabadas-Contreras A, García Huitrón JA. Actualizaciones en la mordedura de perro. *Acta Med*. 2020;18(3):284-9.
- Del Peral-Samaniego MP, Costa-Roig A, Diéguez Hernández-Vaquero I, Lluna-González JM, Vila Carbó JJ. Mordeduras de perro, un problema vigente en nuestro entorno. *Cir Pediatr*. 2019;32(4):212-6.
- Brusoni C, Dezzotti A, Fernández Canigia J. Epidemiología y opinión pública de las mordeduras de perro en San Martín de los Andes (Neuquén). *Analecta Vet*. 2010;30(2):8-16.
- Zangari A, Cerigioni E, Nino F, Guidi R, et al. Dog bite injuries in a tertiary care children's hospital: A seven-year review. *Pediatr Int*. 2021;63(5):575-80.
- Cohen-Manheim I, Siman-Tov M, Radomislensky I, Peleg K. Epidemiology of hospitalizations due to dog bite injuries in Israel, 2009-2016. *Injury*. 2018;49(12):2167-73.
- Fein J, Bogumil D, Upperman J, Burke R. Pediatric dog bites: a population-based profile. *Inj Prev*. 2019;25(4):290-4.
- Bolivia. Ministerio de Salud y Deportes del Estado Plurinacional. Norma Nacional de Profilaxis para Rabia Humana y Animales Domésticos. La Paz, Bolivia, 2012 [Consulta: 2 de noviembre del 2022]. Disponible en: <https://www.minsalud.gob.bo/images/Documentacion/dgss/Epidemiologia/ZOONOSIS/NORMA%20PROFILAXIS%20IMPLEMENTADO.pdf>
- Villagra V, Cáceres D, Alvarado S, Salinas E, et al. Caracterización epidemiológica de mordeduras en personas, según registro de atención de urgencia: Provincia de Los Andes, Chile. *Rev Chil Infectol*. 2017;34(3):212-20.
- Montaño Riveros LM. Falta de políticas y normativas más efectivas, que incidan en la erradicación de la rabia canina en Bolivia. *Apthapi*. 2019;5(3):1739-43.

Dog bite injuries in children seen at a tertiary care hospital in Bolivia

Raúl Copana-Olmos^{a,b} , María E. Calderón-López^{a,b} , Adriana Jove-Veizaga^a ,
Esther Ochoa-Ledezma^a , José A. Gómez-Rocabado^a , Nazarena Agui-Santivañez^a ,
B. Wara Ledezma-Hurtado^a , María R. García-Delgadillo^a 

ABSTRACT

Introduction. The objective of this study is to describe the characteristics of dog bite injuries in children seen at a children's hospital in Bolivia.

Population and methods. This was an observational, retrospective study in patients seen between 2017 and 2021.

Results. A total of 769 patients were studied. Dog bite injuries accounted for 5.6% of emergency visits and 0.8% of hospitalizations. They were more frequent in children younger than 5 years (55.1%), in whom the following were observed: greater injury severity ($p = 0.008$), history of animal provocation ($p = 0.048$), known attacking animal ($p < 0.036$), domestic accident ($p = 0.021$), greater frequency of post-exposure prophylaxis with anti-rabies serum ($p = 0.005$), and maxillofacial area as the main region involved ($p < 0.001$). There were 3 deaths due to human rabies and 1 due to hypovolemic shock.

Conclusion. Dog bite injuries are a frequent cause of visit to the emergency department and hospitalization in pediatrics and have specific characteristics in children younger than 5 years.

Keywords: hospitals; wounds and injuries; pediatrics; dogs; rabies.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02928>

To cite: Copana-Olmos R, Calderón-López ME, Jove-Veizaga A, Ochoa-Ledezma E, et al. Dog bite injuries in children seen at a tertiary care hospital in Bolivia. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202928.

^a School of Medicine, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia. ^b Department of Infectious Diseases, Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel, Cochabamba, Bolivia.

Correspondence to Raúl Copana-Olmos: dr_copana_raul@yahoo.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 11-23-2022

Accepted: 3-6-2023



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

Dog bites cause injuries ranging from scratches to potentially fatal wounds¹ and entail significant health care costs. In low- and middle-income countries (LMICs), the incidence of dog bites is higher; children are more vulnerable to these attacks.² Based on some known characteristics, such as sex, age group, location, characteristics of the attacking animal, and history of provocation, injuries caused by animals are mainly from dogs, although bites from cats and wild animals have also been reported.²

Among rabies cases, 99% are caused by dog bites. In LMICs, the estimated annual incidence is 0.06–0.08 cases per 100 000 inhabitants; almost half of them occur in children $\leq$ 15 years of age.^{3,4} Given that prevention and surveillance are the main pillars in rabies control, the Pan American Health Organization (PAHO) recognizes the lack of scientific publications on dog bites in LMICs and the limitations in implementing adequate preventive measures, implementing new measures, or assessing the effectiveness of current measures,⁵ so this study will contribute to the knowledge of these conditions. The objective of this study is to describe the characteristics of dog bite injuries in children younger than 15 years seen at a referral children's hospital in a LMIC.

POPULATION AND METHODS

Design

This was an observational and retrospective study in patients seen at Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel (HNMAV), in the city of Cochabamba, Bolivia, between 2017 and 2021. This is a tertiary care hospital with approximately 3000 hospitalizations and 40 000 outpatient visits per year.

Sample, sampling, and selection criteria

The reference population is 25 104 patients who visited the emergency department during the study period. Patients diagnosed with dog bites (less than 7 days before) who were referred from another facility or who attended the emergency department between January 1st, 2017 and December 30th, 2021 were included. Repeat cases, follow-ups, or patients with more than 10% data loss were excluded.

Variables

Recorded variables corresponded to the demographic characteristics of the study population, such as age, sex, location in the

metropolitan region, and the variables that allowed us to characterize dog bites, such as type of exposure, history of provocation, known animal, domestic accident, severity of the injury, type of attacking animal, animal with rabies vaccine, and animal condition.

Procedures

The medical records of selected patients were reviewed. The required variables were collected by an independent investigator and data were anonymized before being entered into a database.

Statistical analysis

The IBM® SPSS® Statistics software, v26.0, was used to analyze variables in a descriptive manner and develop frequency tables. The statistical difference between variables was established using Fisher's exact test and, for continuous variables with a normal distribution, the Mann-Whitney U test was used.

Ethical considerations

This is a study on human beings, which requires information containing personally identifiable data; therefore, we obtained the approval from the Bioethics Committee of HNMAV (CITE/CI/HNMAV/CET/1/2022). Given the study's retrospective nature, no informed consent was requested. The data and records generated during the study are confidential and cannot be used for any other purpose.

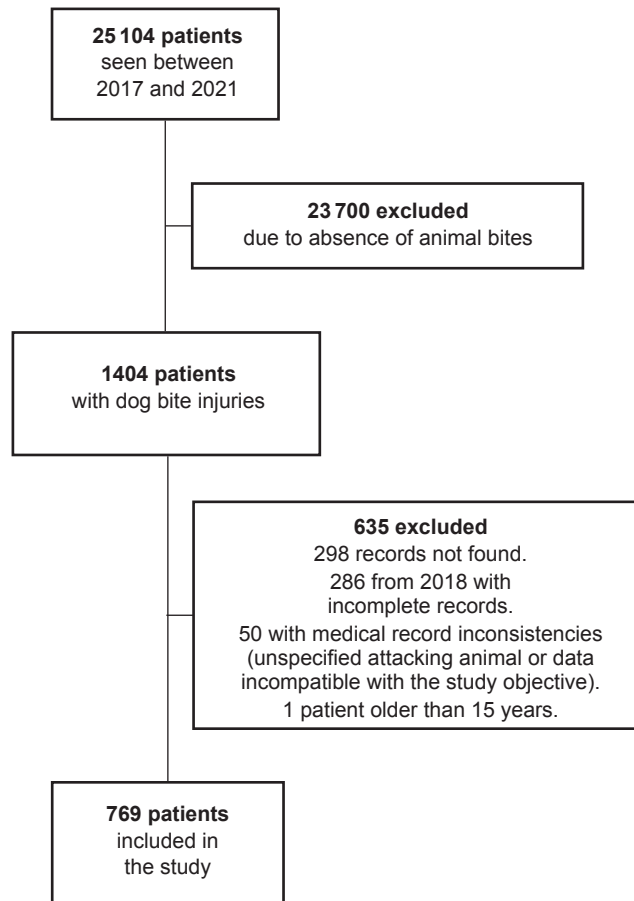
RESULTS

During the study period, 1404 patients with dog bite injuries were treated. The study sample size was 769 cases; this was determined by the total number of patients left after applying the inclusion and exclusion criteria (*Figure 1*).

Dog bite injuries accounted for 5.6% of morbidity at the emergency department, with an increase during the COVID-19 pandemic years. They also accounted for 0.8% of all causes of hospitalization and for 1.1% of causes of hospital mortality (3 deaths due to human rabies and 1 due to hypovolemic shock) (*Table 1*). Dog bite injuries were more frequent in the spring-summer months in the Southern Hemisphere (August to January).

These accidents were more frequent in children younger than 5 years, with a prevalence among boys. Also, 89.7% of cases occurred in the metropolitan regions (*Table 2*).

In relation to the characteristics of the accident,

FIGURE 1. Flowchart of patients included in the study

86.1% corresponded to single injuries and 53.4% were considered deep injuries. A total of 71.5% of the cases corresponded to bites; 21.5%, to scratches; and 2.9%, to direct contact or licks. In 44.5% of the cases, there was a history of provocation to the animal (play or intentional interaction) and, in 18.4%, the accident had not been witnessed. In addition, 60.9% of the accidents occurred in the home, so 81.3% of the dogs were known (2 cases for dangerous breed dogs). A

total of 44.7% of the dogs had received the annual rabies vaccine dose and had their vaccination card at the time of the accident; in 34 cases (6.5%), the dogs showed signs of suspected rabies; this was confirmed in 6 cases (1.1%) (*Table 2*).

Specific characteristics were observed in children younger than 5 years, such as greater injury severity ($p = 0.008$), history of animal provocation ($p = 0.048$), known attacking animal ($p < 0.036$), domestic accident ($p = 0.021$), post-

Table 1. Morbidity and mortality associated with dog bite injuries at a children's hospital (2017 to 2021)

		2017	2018	2019	2020	2021	TOTAL
Emergency department visits	All causes	6766	5832	4948	3461	4097	25 104
	Caused by dog bite	356 (5.3%)	299 (5.1%)	263 (5.3%)	217 (6.3%)	269 (6.6%)	1404 (5.6%)
Hospitalizations	All causes	2623	2817	2917	2220	2957	13 534
	Caused by dog bite	21 (0.8%)	34 (1.2%)	19 (0.7%)	12 (0.5%)	18 (0.6%)	104 (0.8%)
Mortality	All causes	65	60	80	66	80	351
	Caused by dog bite	1 (1.5%)	1 (1.7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2.5%)	4 (1.1%)

Table 2. Characteristics of the situations in which dog bites occurred as domestic accidents (n = 769)

	Characteristics or the accident situation	N (%)	Association with age group < 5 years (Fisher's exact test)
Age group ^(a)	1-5 years	420 (55.1)	N/A
	> 5 years	342 (44.9)	
Sex ^(b)	Male	470 (61.2)	0.086
	Female	298 (38.8)	
Metropolitan region ^(c)		685 (89.7)	0.365
Type of exposure	Bite	550 (71.5)	0.299
	Lick	10 (1.3)	
	Contact	12 (1.6)	
	Scratch	165 (21.5)	
	Several combined	32 (4.1)	
Severity of injury ^(d)	Superficial	217 (46.6)	0.008
	Deep	249 (53.4)	
Number of injuries ^(e)	Single	653 (86.1)	0.515
	Multiple	101 (13.3)	
	No injury	4 (0.5)	
History of provocation	Yes	342 (44.5)	0.048
	No	285 (37.1)	
	Not witnessed	142 (18.4)	
Known animal ^(c)		621 (81.3)	0.036
Domestic accident		414 (53.8)	0.021
Animal with rabies vaccine		344 (44.7)	0.435
Animal condition ^(f)	Suspicious	34 (6)	0.226
	Not suspicious	523 (92.9)	
	Animal rabies confirmed	6 (1.1)	
Prophylaxis with rabies vaccine		675 (87.8)	0.187
Post-exposure prophylaxis with anti-rabies serum		641 (83.4)	0.005

^(a) n = 762.^(b) n = 768.^(c) n = 764.^(d) 303 injuries whose severity was difficult to estimate based on medical record data.^(e) n = 758.^(f) 206 medical records did not include results of animal follow-up.

exposure prophylaxis with anti-rabies serum ($p = 0.005$), and maxillofacial area as the main region involved ($p < 0.001$) (Figure 2). It is worth mentioning that children ≤ 5 years of age were bit by dogs whose median age was 18 months (SD: 27.06), while those > 5 years of age, by dog with a median age of 24 months (SD: 34.93).

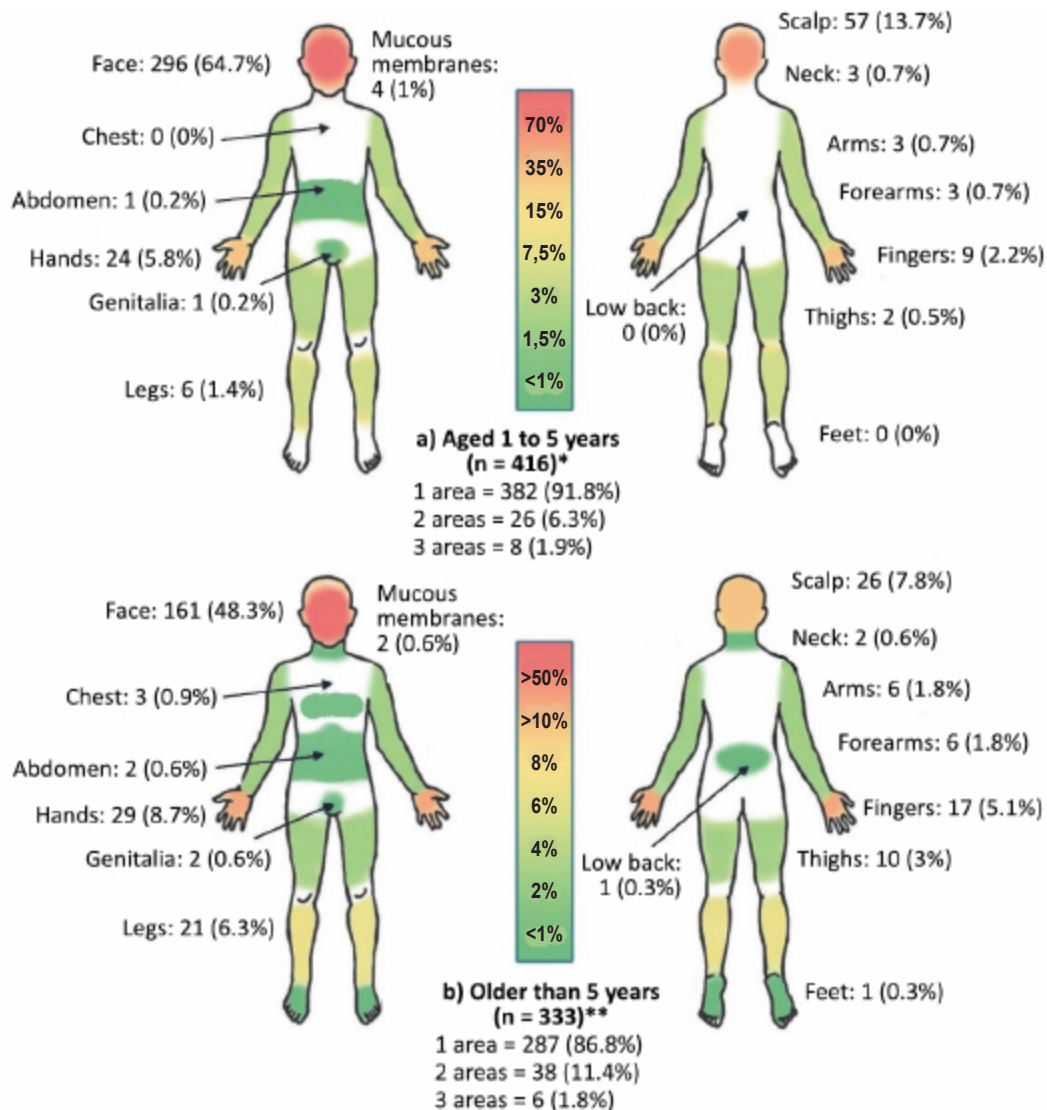
In general, there were differences between the affected anatomical regions by age group ($p = 0.038$). In children younger than 5 years, there was a significant predominance of maxillofacial injuries, such as head/face (78.4%), followed by injuries in the hands/fingers (8%). In children older than 5 years, there was also a high predominance of head/face injuries (56.1%), followed by injuries in the hands/fingers (13.8%). In this age group, injuries in the legs and thighs increased up to 10.3% combined, compared to

1.9% of these injuries in children younger than 5 years (Figure 2).

All patients received specific treatment, antibiotics, wound care, and analgesics as per the standard management of the department based on an individual analysis. As to anti-rabies post-exposure prophylaxis, the rabies vaccine was administered to 87.8% and anti-rabies serum, to 83.4% (Table 2). At the end of the surveillance period, follow-up was confirmed in only 51% of cases; human rabies was suspected in 12 patients (1.4%), with 3 confirmed cases and a rabies incidence of 0.03/100 000 (1 900 000 inhabitants).

DISCUSSION

Our study demonstrates that dog bite injuries are frequent in children^{6,7} and have specific characteristics in children younger than 5 years,

FIGURE 2. Heat map of single injuries caused by animal attacks, by age group (n = 762)

* 4 children aged 1 to 5 years.

** 9 children older than 5 years without injuries at the time of the physical examination, with animal licks or direct contact with an animal.

such as severity, animal provocation, the domestic context of the accident, and the anatomical distribution of injuries. Similar to other studies conducted in LMICs, the incidence is high, but the resources to implement effective prevention programs are scarce.⁶⁻⁸ There is a relationship between dog bites and the quality of life in these countries, their education, investments in preventive programs, and national programs, policies, and laws,⁶⁻⁸ for example, in Bolivia, there is no responsible pet ownership policy in place.

A discrete increase in the incidence of bites and other injuries is observed between August and January, the months with less school activity and more time spent at home due to the holidays and Christmas and New Year festivities, during which children are usually neglected.^{9,10} It is worth noting that, between March and July 2020, Bolivia established a strict lockdown policy, with closures of school activities until the end of 2021, and this was related to an increase in the number of cases.

Mortality due to animal attacks accounts for 1.1% of the total number of cases, while lethality in our study was 2.8 cases per 1000 accidents. In countries such as Canada and the United States, mortality is zero;¹¹ however, in Latin American countries such as Uruguay, Argentina, and Mexico, isolated cases of mortality have been reported.^{8–12} The higher incidence of cases among children may be because they are more prone to accidents due to their curiosity, inexperience, lack of ability to defend themselves and to interpret the mood and intentions of a dog, and may even provoke them by behaving in a noisy and threatening manner.⁴

Accidents are more frequent in metropolitan regions, where there is a higher human and animal population density. A study conducted in Zimbabwe showed that 49% of the inhabitants had at least a dog or a cat; the estimated human population of 2.8 million people had approximately 175 000 dogs living with them, a situation that is similar to our population, since most accidents take place in the home.¹³ In Nepal, a similar problem has been described in relation to stray dogs.¹⁴ Brazil has reported a high incidence of animal attacks in urban areas in relation to social vulnerability, disorderly urbanization, and the large number of pets.^{15,16} In Israel, more than half of the cases were managed in the Central District, which hosts the highest concentration of population and hospitals compared to the Southern and Northern Districts;^{17–20} the incidence of cases was higher in children younger than 5 years and in boys, and the authors' conclusions were similar to ours.²⁰ In the United States, the higher incidence was observed in toddlers younger than 2 years.²¹

The circumstances of the accident in our study, as in others, point to the home as the most frequent place. In general, the attacking animals are known and have been vaccinated, with an average age of 30 months.^{16,17} In contrast, in countries such as the United States, the incidence of street accidents caused by unknown animals was higher.²¹

In children younger than 5 years, injuries were mostly on the face and head (maxillofacial area), consistent with a study from Spain; however, neck injuries in our study represented a low percentage.¹⁵ There is a predilection for these regions due to children's shorter stature, larger head size, and tendency to crawl or play on the ground.¹⁷ In older children, there was also evidence of greater involvement of the extremities and genitalia, similar to what was reported in other

studies,¹⁷ which also indicated a higher proportion of injuries in the dominant arm.^{18,19}

The National Prophylaxis Standard for Human and Domestic Animal Rabies²² considers these are low-risk injuries and, when the animal is known/vaccinated, the attacking dog may be monitored for 14 days, avoiding the administration of post-exposure prophylaxis; however, rabies vaccines and serum are administered in 90% of the cases.²² The current Bolivian standard for the administration of rabies vaccine and serum recommends their use in case of wild or unknown animals, or known animals which have not been vaccinated, or for single injuries of the head/hand/neck, or for deep/penetrating/multiple injuries in any part of the body. Monitoring of the child that has been bit and the attacking animal is the responsibility of the local health center, which provides follow-up of the animal for 14 days, under the supervision of the Department of Health.^{9,10,22} According to the PAHO, in Bolivia, 2017 was the year with the highest number of dog and human rabies cases in the past 10 years. An average of 480 cases of dog rabies are reported annually. Despite the great efforts made in terms of vaccination, our study showed that only 44.7% of the dogs were vaccinated, which is consistent with the analysis of insufficient control measures for rabies.^{22–24}

This study has limitations due to the small number of subjects included because it was a study based on data from a single hospital. In addition, given its retrospective nature, there were limitations in relation to the quality of the information recorded and the physical presence of records (medical records not found); also, some variables that could be of relevance were not analyzed. Despite this, our conclusion is that animal injuries are a frequent cause of care-seeking and hospitalization in pediatrics. Based on the characteristics of the circumstances of the accidents and the distribution of the injuries, it will be possible to better develop proposals or prevention projects, identify children at risk of greater involvement and severity, and thus reduce mortality due to human rabies. Prevention programs should be targeted at the supervision of children, responsible pet ownership, accident follow-up, implementation of policies for proper use of rabies vaccines and serum as post-exposure prophylaxis. Further studies are required in other populations to determine if our findings can be extended to other regions of the country. ■

Acknowledgments

We would like to thank Elvia Villarroel, M.D. (resident of pediatrics of HNMAV) for her help completing the database, and to Hirma Calle, B.S. (in charge of epidemiological surveillance at HNMAV) and Rubén Castillo, M.D. (Unit of Epidemiology of the Department of Health of Cochabamba, Bolivia) for their help to access the data on epidemiological surveillance, animal follow-up, vaccines, and serums, and their guidance during the study conduct.

REFERENCES

1. Notejane M, Moure T, Da-Silva JE, Barrios P, Pérez W. Niños con mordeduras de animales hospitalizados en un centro de referencia de Uruguay. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2018; 75(6):358-65.
2. Cedrés A, Morosini F, Margni C, López A, et al. Mordeduras por animales en niños ¿Cuál es la situación actual en el Departamento de Emergencia Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell? *Arch Pediatr Urug*. 2018; 89(1):358-62.
3. Ismail MZ, Al-Hamdi NK, Al-Amery AN, Marston DA, et al. Quantifying and mapping the burden of human and animal rabies in Iraq. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020; 14(10):e0008622.
4. Ghosh S, Rana MS, Islam MK, Chowdhury S, et al. Trends and clinico-epidemiological features of human rabies cases in Bangladesh 2006–2018. *Sci Rep*. 2020; 10(1):2410.
5. Pan American Health Organization, Institutional Repository for Information Sharing. Informe mundial sobre prevención de las lesiones en los niños. Washington, D.C. 2005. [Accessed on: May 8th, 2022]. Available at: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31079>
6. Shahidi F, Ramraj C, Sod-Erdene O, Hildebrand V, Siddiqi A. The impact of social assistance programs on population health: a systematic review of research in high-income countries. *BMC Public Health*. 2019; 19(1):2.
7. Seixas B, Regier D, Bryan S, Mitton C. Describing practices of priority setting and resource allocation in publicly funded health care systems of high-income countries. *BMC Health Serv Res*. 2021; 21(1):90.
8. Blanco M, Pérez W. Mordeduras de perro en niños. *Arch Pediatr Urug*. 2014; 75(2):120-4.
9. Jaques ML, Weaver TL, Weaver NL, Willoughby L. The association between pediatric injury risks and parenting behaviours. *Child Care Health Dev*. 2018; 44(2):297-303.
10. Morzycki A, Simpson A, Williams J. Dog bites in the emergency department: a descriptive analysis. *CJEM*. 2019; 21(1):63-70.
11. Abraham JT, Czerwinski M. Pediatric Dog Bite Injuries in Central Texas. *J Pediatr Surg*. 2019; 54(7):1416-20.
12. Schvartzman SD, Pacín MB. Lesiones por mordedura de perro en niños. *Arch Argent Pediatr*. 2005; 03(5):389-95.
13. Spargo R, Coetzer A, Makuvadze F, Chikerema S, et al. Knowledge, attitudes and practices towards rabies: A survey of the general population residing in the Harare Metropolitan Province of Zimbabwe. *PLoS One*. 2021; 16(1):e0246103.
14. Pantha S, Subedi D, Poudel U, Subedi S, et al. Review of rabies in Nepal. *One Health*. 2020; 10:100155.
15. Palacio J, León M, García-Belenguer S. Aspectos epidemiológicos de las mordeduras caninas. *Gac Sanit*. 2005; 19(1):50-8.
16. De la Concha-Tiznado M, Flores-Palomar F, Lara-Ruiz I, Cabadas-Contreras A, García Huitrón JA. Actualizaciones en la mordedura de perro. *Acta Med*. 2020; 18(3):284-9.
17. Del Peral-Samaniego MP, Costa-Roig A, Diéguez Hernández-Vaquero I, Lluna-González JM, Vila Carbó JJ. Mordeduras de perro, un problema vigente en nuestro entorno. *Cir Pediatr*. 2019; 32(4):212-6.
18. Brusoni C, Dezzotti A, Fernández Canigia J. Epidemiología y opinión pública de las mordeduras de perro en San Martín de los Andes (Neuquén). *Analecta Vet*. 2010; 30(2):8-16.
19. Zangari A, Cerigioni E, Nino F, Guidi R, et al. Dog bite injuries in a tertiary care children's hospital: A seven-year review. *Pediatr Int*. 2021; 63(5):575-80.
20. Cohen-Manheim I, Siman-Tov M, Radomislensky I, Peleg K. Epidemiology of hospitalizations due to dog bite injuries in Israel, 2009-2016. *Injury*. 2018; 49(12):2167-73.
21. Fein J, Bogumil D, Upperman J, Burke R. Pediatric dog bites: a population-based profile. *Inj Prev*. 2019; 25(4):290-4.
22. Bolivia. Ministerio de Salud y Deportes del Estado Plurinacional. Norma Nacional de Profilaxis para Rabia Humana y Animales Domésticos. La Paz, Bolivia, 2012 [Accessed on: November 2th, 2022]. Available at: <https://www.minsalud.gob.bo/images/Documentacion/dgss/Epidemiologia/ZOONOSIS/NORMA%20PROFILAXIS%20IMPLEMENTADO.pdf>
23. Villagra V, Cáceres D, Alvarado S, Salinas E, et al. Caracterización epidemiológica de mordeduras en personas, según registro de atención de urgencia: Provincia de Los Andes, Chile. *Rev Chil Infectol*. 2017; 34(3):212-20.
24. Montaña Riveros LM. Falta de políticas y normativas más efectivas, que incidan en la erradicación de la rabia canina en Bolivia. *Apthapi*. 2019; 5(3):1739-43.

Actitudes de los médicos de un hospital pediátrico de tercer nivel ante la muerte

Federico Prado^a , Carlos A. Vázquez^a, Florencia B. Afflitto^a, Antonella Marangelli^a, Agustina B. Antola^a, Guadalupe Salazar Miller^a

RESUMEN

Introducción. La muerte involucra, para los médicos, un análisis complejo que determina su actitud hacia el paciente, principalmente los comportamientos en situaciones de diagnóstico, tratamiento y la relación médico-paciente.

Objetivos. 1) Describir las actitudes del personal médico de un hospital pediátrico ante la muerte. 2) Explorar si existen factores asociados a esas actitudes.

Población y métodos. Estudio transversal, por encuesta. Se invitó a los médicos de un hospital pediátrico de tercer nivel de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, a completar el *Cuestionario de actitud ante la muerte* (CAM). Se investigaron variables sociodemográficas, categoría profesional y área laboral, haber presenciado la muerte de pacientes, autopercepción de actitud positiva ante la muerte y actitud ante la muerte según CAM.

Resultados. Entre el 01 de junio de 2021 y el 01 de junio de 2022 se incluyeron 362 participantes, con edad media de 39,88 ($\pm 11,56$) años y experiencia médica asistencial de 14,06 ($\pm 11,97$) años. Presentaron actitud positiva 35 (9,67 %). Encontramos significancia estadística para mayor probabilidad de actitud positiva en edad ≥ 40 años ($p = 0,02$, IC95 % 1,1-3,9), experiencia médica asistencial ≥ 14 años ($p = 0,042$, IC95 % 1-4,1), creencia religiosa ($p = 0,003$, IC95 % 1,4-10,5), práctica religiosa activa ($p < 0,001$, IC95 % 1,6-6,9) y autopercepción positiva ante la muerte ($p = 0,002$, IC95 % 1,7-30,8).

Conclusiones. El 9,67 % de los encuestados presentó actitud positiva ante la muerte. Los factores asociados a ella fueron edad ≥ 40 años, experiencia médica asistencial ≥ 14 años, creencia religiosa, práctica religiosa activa y la autopercepción personal de actitud positiva ante la muerte.

Palabras clave: actitud frente a la muerte; actitud del personal de salud; pediatra; hospitales pediátricos; cuidados paliativos.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02909>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02909.eng>

Cómo citar: Prado F, Vázquez CA, Afflitto FB, Marangelli A, et al. Actitudes de los médicos de un hospital pediátrico de tercer nivel ante la muerte. Arch Argent Pediatr 2023;121(6):e202202909.

^a Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Federico Prado: drpradofederico@gmail.com

Registro: Registro de Investigaciones en Salud de la Ciudad Autónoma Buenos Aires (PRIISA.BA). Código de registro: 4493. Fecha 20/04/2021.

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 7-11-2022

Aceptado: 8-3-2023



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 muerte es un proceso biopsicosocial, no un fenómeno instantáneo.¹⁻³ La conciencia de muerte es una característica humana y las actitudes, creencias, sentimientos y comportamientos ante ella son fenómenos psicosociales, culturalmente aprendidos y reforzados durante la vida.^{1,2}

Las actitudes frente a la muerte han variado a través del tiempo en las distintas sociedades y culturas. Además, la actitud que cada cual adopte dependerá de la historia personal, de las pérdidas vividas, de las creencias religiosas o agnósticas, de las concepciones filosóficas y de la capacidad para enfrentarse con la realidad de vida o realidad o no de la muerte. Estas variables inciden directamente en cómo se plantea el acompañamiento de otros que mueren y la actitud final ante la situación de muerte ajena.^{1,3,4}

Para los médicos, la muerte involucra un análisis complejo, que determina su actitud hacia el paciente, principalmente los comportamientos en situaciones de diagnóstico, tratamiento y la relación médico-paciente.^{1,2} Aunque la sociedad supone que los profesionales de la salud son los más capacitados por, para y contra la muerte, no es siempre así.

La sociedad espera que los niños vivan más que los adultos. Sin embargo, también padecen enfermedades crónicas o agudas que llevan a un estadio terminal.¹ Conviene que los profesionales que atienden a estas familias conozcan la variedad de reacciones emocionales que genera la muerte de un niño, sean capaces de afrontarlas y puedan responder positivamente, evitando así una actitud negativa ante la muerte.⁵

La bibliografía describe diferencias entre los médicos en cómo afrontan la muerte y concluye que se encara de manera más eficaz el fallecimiento por causas agudas o críticas que por causas crónicas.⁶

La actitud positiva ante la muerte es la que logra una conducta racional, que contemple la muerte de una forma realista y permita una mejor atención integral del paciente.¹⁻⁷

No encontramos estudios que manifiesten la actitud ante la muerte que presentan los médicos de hospitales pediátricos argentinos. Conocer la actitud de los médicos de nuestro hospital ante la muerte puede colaborar en mejorar la capacitación y acompañamiento de los profesionales y las familias.^{1,3,4,7,8}

Los objetivos de este estudio fueron describir las actitudes del personal médico de un hospital pediátrico de tercer nivel ante la muerte y explorar si existen factores asociados.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio transversal, por cuestionario autoadministrado. Muestreo por conveniencia, en el que se invitó a participar a todo el personal médico activo del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE), entre junio de 2021 y junio de 2022.

Cada encuestado cargó sus respuestas en un formulario electrónico (*Material suplementario y Tabla 1*). Contactamos a los médicos activos y enviamos el enlace de la encuesta por correo electrónico o aplicación de mensajería instantánea. Este proceso se repitió mensualmente durante el período de estudio, limitado a una única respuesta por participante. Como primer ítem de la encuesta, obtuvimos la aceptación para participar.

Registramos sexo, edad, años de experiencia médica asistencial, categoría profesional dentro del sistema de salud, área laboral y unidad de trabajo dentro del HGNPE, creencia religiosa, atención de pacientes en fin de vida, cantidad de muertes de pacientes presenciadas y autopercepción de actitud positiva ante la muerte (*Material suplementario*). Invitamos a completar el *Cuestionario de actitud ante la muerte* (CAM), un instrumento de versión cubana validado en español, que mide la actitud de los profesionales de la salud ante la muerte. Presenta 33 ítems, con 2 posibles respuestas (acuerdo o desacuerdo), y otorga 1 o 5 puntos según corresponda (*Tabla 1*); se puede obtener un mínimo de 33 puntos o un máximo de 165. Una puntuación mayor o igual a 141 puntos corresponde a una actitud positiva ante la muerte. Comprende 6 dominios: “aceptación” (visión de la muerte como una realidad natural), “evitación” (dificultad para afrontar pensamientos sobre la muerte), “pasaje” (creencia de la muerte como tránsito a otro estadio), “perspectiva profesional” (sentimientos generados por la atención de pacientes en dicha situación), “salida” (creencia de la muerte como salida o solución a la vida) y “temor” (ansiedad y preocupación ante la muerte o ser familiar de un moribundo). Cada dominio tiene un máximo de 25 puntos; salvo perspectiva profesional, con un máximo de 40.^{1,3,4,9}

Realizamos el cálculo muestral sobre un total de 571 médicos, informado por el departamento de personal, considerando que el 20 % tendrían una actitud positiva frente a la muerte, con una precisión del 5 % y un nivel de confianza (IC) del 95 %, y un efecto de diseño de 2 puntos por tratarse de muestreo por conveniencia, sumando 5 % por encuestas incompletas, requerimos al menos 361 participantes.

TABLA 1. Cuestionario de actitud ante la muerte

Nro.	Ítem	Acuerdo (puntos)	Desacuerdo (puntos)
Aceptación			
2	La aceptación de la muerte me ayuda a tener más responsabilidad en la vida.	5	1
7	Mi vida tiene más significado porque yo acepto el hecho de mi propia muerte.	5	1
16	He pensado en mi muerte como un hecho inevitable.	5	1
23	Reconocer la muerte como un hecho inevitable ayuda a mi crecimiento personal.	5	1
27	Me siento más libre al aceptar mi muerte.	5	1
Evitación			
1	Pensar en la muerte es perder el tiempo.	1	5
8	Considero morboso pensar deliberadamente en mi muerte inevitable.	1	5
17	Yo realmente prefiero no pensar en la muerte.	1	5
22	No he pensado hasta ahora en la muerte como una posibilidad real.	5	1
32	Las personas solo deben pensar en la muerte cuando son viejas.	1	5
Pasaje			
4	Yo pienso que después de la vida hay un lugar mejor.	5	1
10	Pienso que viviré después de mi muerte.	5	1
18	Veo la muerte como un paso a la eternidad.	5	1
25	Yo espero con placer la vida después de la muerte.	5	1
29	Después de la muerte encontraré felicidad.	5	1
Perspectiva profesional			
6	Siento que la muerte de mi paciente es un fracaso profesional.	1	5
11	No quisiera asistir el episodio terminal de un paciente en mi especialidad.	1	5
12	No puedo evitar pensar en mi familia ante un paciente que se va a morir.	1	5
19	Cuando atiendo un paciente terminal, me pongo a pensar en mi propia muerte.	1	5
20	Me conmueve enfrentar a la familia de un paciente moribundo.	5	1
26	El más alto sentido de mi trabajo es salvar la vida del paciente.	1	5
30	El contacto frecuente con la muerte me ha hecho verla como algo natural.	5	1
33	Me siento más cómodo si la petición de asistir a un moribundo proviene de sus familiares.	5	1
Salida			
5	La muerte puede ser la salida de la carga de la vida.	1	5
14	Pienso que ya no hay nada que ver en este mundo.	1	5
15	Prefiero morir a vivir sin calidad.	5	1
21	He pensado que no vale la pena vivir.	1	5
31	Hay momentos en los que la muerte puede ser un alivio.	5	1
Temor			
3	La posibilidad de mi propia muerte me despierta ansiedad.	1	5
9	Me siento perturbado cuando pienso en lo corta que es la vida.	1	5
13	Yo temo morir joven.	1	5
24	Encuentro difícil encarar la muerte.	1	5
28	Pienso con temor ante la posibilidad de contraer una enfermedad que me lleve a la muerte.	1	5

Análisis descriptivo

Para las variables cuantitativas, describimos la media y desviación estándar (DE), o mediana e intervalo intercuartílico, según ajuste o no a la normalidad (prueba de Kolmogorov). Para las cualitativas, describimos porcentajes con sus respectivos IC95 %. Para evaluar la asociación entre las variables y la actitud ante la muerte, utilizamos la prueba de chi-cuadrado o prueba de t según corresponde, con cálculo

de *odds ratio* (OR) y sus IC95 %. Realizamos el análisis estadístico con SPSS 20.0®; el valor de significancia aceptado fue < 0,05.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del HGNPE.

RESULTADOS

Respondieron 362 médicos (63,39 % del total). La *Tabla 2* describe sus características sociodemográficas. Participaron 128 (35,36 %)

TABLA 2. Características sociodemográficas de la población estudiada (n = 362)

Variables	Respuestas	n	%
Sexo	Femenino	281	77,62
Categoría profesional dentro del sistema de salud	Médicos residentes de clínica pediátrica	128	35,36
	Especialistas en pediatría	91	25,14
	Médicos con subespecialidad pediátrica	143	39,50
Área laboral en el HGNPE	Consultorio de Atención Ambulatoria General	161	44,48
	Sala de Internación	90	24,86
	Unidad de Terapia Intensiva (pediátrica, neonatal o cardiovascular)	35	9,67
	Hospital de Día	11	3,04
	Guardia Externa	42	11,60
	Quirófano	10	2,76
	Otro	13	3,59
Creencia religiosa	Sí	206	56,91
	No	131	36,19
	No responde	25	6,91
Profesar alguna religión activamente	Sí	115	31,77
	No	238	65,75
	No responde	9	2,49
Religión profesada	Catolicismo	131	36,19
	Judaísmo	10	2,76
	Evangelismo	3	0,83
	Budismo	2	0,55
	No profesa	216	58,22
Haber presenciado la muerte de un paciente	Sí	286	79,01
Cantidad de muertes de pacientes presenciadas	0	73	20,17
	1 a 5	179	49,45
	6 a 10	47	12,98
	11 a 15	20	5,52
	Más de 15	43	11,88
Atención de pacientes en fin de vida	Sí	309	85,36
Autopercepción de actitud positiva ante la muerte de un paciente	Sí	260	71,82

HGNPE: Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

médicos residentes de clínica pediátrica y 234 (64,64 %) no residentes, es decir, especialistas en pediatría sin subespecialidad (n = 91; 25,14 %) o médicos con subespecialidad pediátrica (n = 143, 39,50 %). El 10,5 % refirió sensación de fracaso profesional frente a la muerte de un paciente. El 28,8 % respondió que confrontarla le hace pensar en la propia muerte y al 54,14 % le hace pensar en la de un familiar. Únicamente 35 (9,67 %) obtuvieron una puntuación correspondiente a actitud positiva ante la muerte.

La *Tabla 3* describe el análisis univariado entre las variables principales y la categoría profesional dentro del sistema de salud. Destacamos que los residentes de pediatría obtuvieron un promedio en la puntuación del CAM similar al del total de la población, con menor DE

(118,76 ± 16,28 puntos).

La *Tabla 4* describe el análisis entre las variables principales y el área laboral dentro del HGNPE. Encontramos diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de puntuación total del CAM al analizarse por área laboral ($p = 0,016$). El mayor promedio de puntuación fue obtenido por Unidades de Terapia Intensiva (UTI) y el menor, por los médicos de Hospital de Día. Los profesionales de las UTI obtuvieron el mayor puntaje en el dominio de perspectiva profesional ($p = 0,002$) y fueron la mayor cantidad de médicos con autopercepción positiva ante la muerte ($p = 0,045$). No encontramos significancia estadística en la actitud positiva ante la muerte medida por el CAM entre las distintas áreas laborales.

TABLA 3. Análisis según categoría profesional dentro del sistema de salud (n = 362)

	Edad (años)	Años de experiencia médica asistencial	Dominios del CAM						Puntuación total del cuestionario	Haber presenciado la muerte de un paciente	Atención de pacientes en fin de vida	Autopercepción de actitud positiva ante la muerte de un paciente	Actitud ante la muerte	
	A	E	P	PP	S	T			SÍ	SÍ	SÍ	POSITIVA		
POBLACIÓN TOTAL ESTUDIADA (n = 362)														
MEDIA	40,21	14,06	18,47	17,54	8,37	28,18	21,30	13,34	118,76	n	286	309	260	35
DE	11,56	11,97	6,75	4,15	8,62	7,23	3,62	8,06	16,28	%	79,01	85,36	71,82	9,67
MÉDICOS RESIDENTES DE CLÍNICA PEDIÁTRICA (n = 128; 35,36 %)														
MEDIA	30,03	3,94	18,28	17,66	6,95	29,73	20,98	12,93	118,22	n	76	108	88	10
DE	2,26	1,58	6,44	4,25	7,43	7,08	3,82	8,10	15,84	%	59,38	84,38	68,75	7,81
MÉDICOS ESPECIALISTAS EN PEDIATRÍA Y CON SUBESPECIALIDAD PEDIÁTRICA (n = 234; 64,64 %)														
MEDIA	45,45	19,59	18,57	17,48	9,15	27,33	21,47	13,57	119,05	n	210	201	172	25
DE	10,95	11,55	6,92	4,10	9,13	7,18	3,51	8,05	16,55	%	89,74	85,9	73,5	10,68
p	< 0,001	< 0,001	0,569	0,376	0,657	0,626	0,338	0,716	1,40	OR*	5,98	1,12	1,26	1,41
										IC95%	3,4-10,3	0,61-2,06	0,78-2,02	0,65-3,04
										p	< 0,001	0,695	0,336	0,376

A: aceptación.

E: evitación.

P: pasaje.

PP: perspectiva profesional.

S: salida.

T: temor.

DE: desviación estándar.

*OR: odds ratio para cada una de las variables en relación con mayor puntaje en CAM.

La *Tabla 5* describe el análisis estadístico entre las variables principales y la actitud positiva ante la muerte medida por el CAM. Encontramos diferencia estadísticamente significativa entre los médicos de edad mayor o igual a 40 años y los menores ($p = 0,02$; OR 2,08; IC95 % 1,1-3,9), y entre los profesionales con experiencia médica asistencial mayor o igual a 14 años y los de menor experiencia ($p = 0,042$; OR 2,04; IC95 % 1-4,1). Hallamos diferencia estadísticamente significativa entre médicos creyentes ($p = 0,003$; OR 3,96; IC95 % 1,4-10,5) o los que profesan una religión activamente ($p < 0,001$; OR 3,36; IC95 % 1,6-6,9), con respecto a los que no. Siendo la religión predominante en nuestra población, el catolicismo no demostró significancia estadística ($p = 0,633$). Encontramos diferencia estadísticamente significativa entre médicos con autopercepción de actitud positiva ante la muerte de un paciente, frente a los que se autoperciben con actitud negativa ($p = 0,002$; OR 7,26; IC95 % 1,7-30,8).

El 14,91 % ($n = 54$) realizó sugerencias para mejorar la actitud de los profesionales frente a la muerte. Fueron agrupadas en 1) capacitación desde la universidad ($n = 12$, 22,22 %), 2) capacitación durante la residencia pediátrica ($n = 24$, 44,44 %), 3) reuniones multidisciplinarias

para intercambiar experiencias ($n = 19$, 35,18 %), y 4) fortalecimiento de la relación médico-paciente ($n = 6$, 11,11 %).

DISCUSIÓN

Evaluamos las actitudes de 362 médicos de un hospital pediátrico de tercer nivel ante la muerte y exploramos los factores asociados.

El CAM fue utilizado en estudios de Cuba (encuesta a 50 médicos de familia)³ y en México (31 profesionales del servicio de cuidados paliativos; el 29 % eran médicos).⁴ En estos, el 70 % y el 80,7 % de los participantes, respectivamente, eran menores de 40 años; mientras que, en nuestro estudio, el 47,5 % eran menores de 40 años.^{3,4} Observamos mayor probabilidad de actitud positiva ante la muerte en profesionales mayores de 40 años o con experiencia médica asistencial mayor a 14 años en coincidencia con otros trabajos, en los que estas fueron variables de principal influencia en la actitud ante la muerte, con correlación unidireccional positiva.^{3,4}

Sánchez-Sánchez, en una población similar en edad, experiencia médica asistencial y atención pediátrica, obtuvo el 15,79 % ($n = 6$) de actitud positiva, un porcentaje mayor al de nuestro estudio. También obtuvieron mejores resultados

TABLA 4. Análisis según área laboral dentro del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (n = 362)

	Edad (años)	Años de experiencia médica asistencial	Dominios del CAM						Puntuación total del cuestionario		Haber presenciado la muerte de un paciente	Atención de pacientes en fin de vida	Autopercepción de actitud positiva ante la muerte de un paciente	Actitud ante la muerte
			A	E	P	PP	S	T			SÍ	SÍ	SÍ	POSITIVA
POBLACIÓN TOTAL ESTUDIADA (n = 362)														
MEDIA	40,21	14,06	18,47	17,54	8,37	28,18	21,30	13,34	118,76	n	286	309	260	35
DE	11,56	11,97	6,75	4,15	8,62	7,23	3,62	8,06	16,28	%	79,01	85,36	71,82	9,67
CONSULTORIO DE ATENCIÓN AMBULATORIA (n = 161; 44,48 %)														
MEDIA	40,22	14,32	18,23	17,11	8,39	27,27	20,81	12,61	116,53	n	127	135	109	13
DE	11,51	12,01	6,86	4,28	8,51	6,98	3,87	7,91	16,19	%	78,88	83,85	67,7	8,07
SALA DE INTERNACIÓN (n = 90; 24,86 %)														
MEDIA	35,33	9,57	18,22	18,22	8,56	29,11	21,28	13,06	119,76	n	60	74	67	13
DE	10,78	11,08	7,04	3,70	8,22	7,29	3,48	7,74	16,56	%	66,67	88,22	74,44	14,44
UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA, NEONATAL O CARDIOVASCULAR (n = 35; 9,67 %)														
MEDIA	41,26	15,17	21,29	18,14	7,14	32,57	22,43	16,86	127,74	n	33	34	32	4
DE	11,68	12,28	4,59	3,85	8,34	4,91	3,06	7,87	9,93	%	94,29	97,14	91,43	11,43
HOSPITAL DE DÍA (n = 11; 3,04 %)														
MEDIA	41,61	15,27	17,73	18,18	5,45	28,18	21,82	12,27	115,91	n	11	10	8	0
DE	12,31	12,67	6,84	4,05	8,79	7,51	3,37	9,32	17,99	%	100	90,91	72,73	0
GUARDIA EXTERNA (n = 42; 11,60 %)														
MEDIA	43,50	17,26	17,62	16,90	10,00	26,90	21,55	12,98	117,76	n	34	38	28	3
DE	10,07	10,65	6,83	3,82	9,63	6,98	3,40	8,70	17,56	%	80,95	90,48	66,67	7,14
QUIRÓFANO (n = 10; 2,76 %)														
MEDIA	44,93	19,00	20,50	18,50	7,50	29,00	22,00	16,50	124,20	n	9	9	8	1
DE	9,94	10,27	6,43	2,42	11,12	9,07	3,50	8,83	16,63	%	90	90	80	10
OTRO (n = 13; 3,59 %)														
MEDIA	49,76	23,62	17,31	17,31	8,08	24,62	22,69	14,62	116,69	n	12	9	8	1
DE	11,07	11,63	7,25	7,25	8,79	9,46	3,30	7,49	16,93	%	92,31	69,23	61,54	7,69
p	< 0,001	< 0,001	0,203	0,664	0,523	0,002	0,173	0,106	0,016	p	0,003	0,196	0,045	0,765

A: aceptación.

E: evitación.

P: pasaje.

PP: perspectiva profesional.

S: salida.

T: temor.

DE: desviación estándar.

al analizar por categoría profesional, entre residentes (15,39 %) y no residentes (17,7 %), contra el 7,81 % y el 10,68 % respectivamente en nuestro estudio, aunque en ambos casos no fue estadísticamente significativo. Aunque la población presentaba características similares, su composición era inversa a la de nuestro estudio: el 68,4 % (n = 26) eran residentes y el 37,6 %, no residentes (n = 12).¹

Sánchez-Sánchez y Ascensio-Huertas realizaron estudios en hospitales donde la mayoría de pacientes presentan enfermedades crónicas, incapacitantes o críticas, por lo que una actitud positiva es esencial para brindar una atención de calidad; aun así, estos autores refieren que la medicina paliativa no figura en las

prioridades de salud de México.^{1,4} Hernández-Cabrera manifiesta que la capacidad para aliviar con comunicación verbal y no verbal ha disminuido en la práctica del médico cubana actual, interfiriendo en la detección del verdadero problema de salud del paciente, que puede no ser la muerte en sí misma, sino el proceso previo a ella, el dolor o lo que puede generar en los demás.³ La apreciación de la muerte en las distintas sociedades y culturas es una variable que podría influir en los resultados.^{1,3,4} Inferimos que nuestros resultados se deben al tipo de formación recibida y cultura actual, donde se refuerza involuntariamente la idea de muerte como enemigo y, por lo tanto, el médico debe luchar contra ella y preservar la vida.^{1,3,7,10}

TABLA 5. Actitud ante la muerte medida por el *Cuestionario de actitud ante la muerte* (n=362)

		Población total estudiada n = 362 %		Actitud ante la muerte medida por el CAM				OR* IC95 % p
				POSITIVA (n = 35) %	NEGATIVA (n = 327) %			
SEXO								
	FEMENINO	281	77,62	25	71,43	256	78,29	OR 1,44 IC95% 0,6-3,1 p 0,354
EDAD								
	≥ 40 AÑOS	149	41,16	20	57,14	129	39,45	OR 2,08 IC95% 1,1-3,9 p 0,020
AÑOS DE EXPERIENCIA MÉDICA ASISTENCIAL								
	≥ 14 AÑOS	139	38,40	19	54,29	120	36,70	OR 2,04 IC95% 1-4,1 p 0,042
CATEGORÍA PROFESIONAL DENTRO DEL SISTEMA DE SALUD								
	NO RESIDENTES	234	64,64	25	71,43	209	63,91	OR 0,708 IC95% 0,3-1,5 p 0,376
ÁREA LABORAL EN EL HGNPE								
	TERAPIA INTENSIVA	35	9,67	4	11,43	31	9,48	OR 1,23 IC95% 0,4-3,7 p 0,711
CREENCIA RELIGIOSA								
	SÍ	206	56,91	28	84,85	178	58,55	OR 3,96 IC95% 1,4-10,5 p 0,003
PROFESAR ALGUNA RELIGIÓN ACTIVAMENTE								
	SÍ	115	32,58	20	58,82	95	29,78	OR 3,36 IC95% 1,6-6,9 p < 0,001
HABER PRESENCIADO LA MUERTE DE UN PACIENTE								
	SÍ	286	79,01	26	74,29	260	79,51	OR 0,74 IC95% 0,3-1,6 p 0,470
ATENCIÓN DE PACIENTES EN FIN DE VIDA								
	SÍ	309	85,36	31	88,57	278	85,02	OR 1,36 IC95% 0,4-4,0 p 0,571
AUTOPERCEPCIÓN DE ACTITUD POSITIVA ANTE LA MUERTE DE UN PACIENTE								
	SÍ	260	71,82	33	94,29	227	69,42	OR 7,26 IC95% 1,7-30,8 p 0,002

HGNPE: Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

OR*: odds ratio para cada una de las variables en relación con puntaje de CAM equivalente a actitud positiva (≥ 141 puntos).

CAM: Cuestionario de actitud ante la muerte.

Nuestro estudio fue realizado en un único hospital pediátrico, donde la mayoría de los médicos son argentinos y latinoamericanos, lo que mantiene el sesgo cultural.

Existe una dificultad para afrontar el proceso de muerte en los profesionales de la salud, particularmente en los médicos.^{1,3,4,6,10} Las

principales causas descriptas son 1) déficit de formación (el 66,66 % de los médicos sugirieron capacitación);^{1,2,4,6,7,10} 2) sensación de fracaso profesional (el 10,5 % de acuerdo con el ítem 6 del CAM);^{1,2,4,6} y 3) la confrontación de la muerte como generadora de angustia y actitud negativa ante su propia muerte (el 28,8 % de los

encuestados piensan en su propia muerte y el 54,14 %, en la de un familiar).^{1,2,4}

Haber presenciado la muerte de un paciente en alguna ocasión reflejó una probabilidad mayor de presentar actitud positiva, al analizar entre residentes y no residentes. Esperábamos que los profesionales de UTI presentaran mejores resultados, ya que son los más expuestos a pacientes críticos y defunciones; observamos medias de puntuación superiores en el CAM. Los médicos internistas y de UTI fueron los que mayormente presentaron actitud positiva ante la muerte medida por CAM (el 14,44 % y el 11,43 % respectivamente), aunque sin significancia estadística. Este aspecto no fue analizado por otros autores.

El único dominio con significancia estadística fue perspectiva profesional. Se destacan los médicos que tienen mayor contacto con pacientes críticos, enfermedades avanzadas o fallecimientos, como son los de las UTI, internación y quirófano. Esto también es referido por otros autores.^{4,6}

Participaron 6 (1,66 %) médicos del Servicio de Cuidados Paliativos y 2 de ellos obtuvieron una actitud positiva ante la muerte. Se ha reportado que esta especialidad tiene mayor probabilidad de actitud positiva ante la muerte.^{2,5,6} Inferimos que esto depende de la sólida formación filosófica y médica que tienen en la atención del paciente terminal y la muerte, entendida como un proceso natural.^{2,4}

Observamos que el personal con creencia religiosa o que profesa activamente una religión tiene mayor probabilidad de actitud positiva ante la muerte. El tamaño muestral no permite observar diferencias entre religiones. Otros autores no analizaron dichas variables.

El 71,82 % (n = 260) de nuestra población creía presentar una actitud positiva ante la muerte. Esto aumenta significativamente la probabilidad de presentar una actitud positiva ante la muerte, ya que el 94,29 % (n = 33) de los que se autopercebieron con actitud positiva obtuvieron un puntaje satisfactorio en el CAM ($p = 0,002$; OR 7,26; IC95 % 1,7-30,8). Consideramos que la amplia diferencia entre médicos que obtuvieron un puntaje positivo en el CAM (9,67 %) y los que se autoperciben con actitud positiva (71,82 %) puede deberse al exigente punto de corte que este cuestionario propone o a que cada profesional puede tener un concepto distinto de la definición de actitud positiva frente a la muerte.

Frente a la debilidad del presente estudio de un muestreo no probabilístico, aplicamos un efecto de diseño, con el fin de requerir un tamaño muestral suficientemente exigente para lograr mayor representatividad.

Realizamos un estudio cuantitativo, clasificando la actitud como positiva o negativa ante la muerte. Resulta un abordaje limitado frente a una temática que puede experimentarse en forma disímiles. El complemento de estudios con enfoque cualitativo sería valioso en la exploración del tema.^{1,3,4}

Reforzar el concepto de la muerte como un proceso natural, biológico, psicosocial y cultural, que es parte de la vida y no un fracaso del conocimiento o del ejercicio médico, nos hará más empáticos con los pacientes, mejorará el acompañamiento de ellos y su familia, logrando una mejor actitud ante la muerte.^{1,2}

Es por demás importante trabajar en equipos multidisciplinarios, con profesionales íntegramente capacitados por, para y contra la muerte, viéndola como una realidad biológica, humana y que nos llegará a todos.^{2,4-6}

CONCLUSIONES

Presentaron una actitud positiva ante la muerte el 9,67 % (n = 35) de los médicos del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

Presentan mayor probabilidad de actitud positiva ante la muerte los médicos con alguna de las siguientes características:

- Mayor o igual a 40 años de edad.
- Experiencia médica asistencial mayor o igual a 14 años.
- Presentar una creencia religiosa o la práctica activa de una religión.
- La autopercepción personal de presentar una actitud positiva ante la muerte.

El personal que se desempeña en terapia intensiva pediátrica, neonatal o cardiovascular presentó mejor actitud ante la muerte. ■

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración y participación de los médicos del HGNPE. Especial mención al Dr. Fernando Torres, a la Dra. Paula Domínguez y a la Dra. Claudia Meregalli por su contribución profesional y humana permanente durante la realización del presente estudio.

Material suplementario disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2909_AO_Prado_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Sánchez LM, López Córdova ED, Siller Gómez P. Actitud del personal médico de un servicio de pediatría ante la muerte de los pacientes. *Gac Med Mex*. 2018; 154:152-60.
2. Grau Abalo J, Llantá Abreu MC, Massip Pérez C, Chacón Roger M, et al. Ansiedad y actitudes ante la muerte: revisión y caracterización en un grupo heterogéneo de profesionales que se capacita en cuidados paliativos. *Pensam Psicol*. 2008; 4(10):27-58.
3. Hernández Cabrera G, González García VM, Fernández Machín L, Infante Pereira O. Actitud ante la muerte en los médicos de la familia. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2002; 18(1):22-32.
4. Ascensio Huertas L, Allende Pérez SR, Verastegui Avilés E. Creencias, actitudes y ansiedad ante la muerte en un equipo multidisciplinario de cuidados paliativos oncológicos. *Psicooncología*. 2014; 11(1):101-15.
5. Villalba Nogales J. Afrontamiento de la muerte de un niño: los cuidados pediátricos paliativos desde la Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2015; 17(66):171-83.
6. Vazquez García D, De la Rica Escuin M, Germán Bes C, Caballero Navarro AL. Afrontamiento y percepción profesional en la atención al final de la vida en los servicios hospitalarios de emergencias. Una revisión sistemática y cualitativa. *Rev Esp Salud Pública*. 2019; 93:e201908051.
7. McCabe ME, Hunt EA, Serwint JR. Pediatric residents' clinical and educational experiences with end-of-life care. *Pediatrics*. 2008; 121(4):e731-7.
8. Martin CD, Salovey P. Death attitudes and self-reported health relevant behaviors. *J Health Psychol*. 1996; 1(4):441-53.
9. Templer DI. The construction and validation of a Death Anxiety Scale. *J Gen Psychol*. 1970; 82(2d Half):165-77.
10. Serwint JR, Rutherford LE, Hutton N. Personal and professional experiences of pediatric Residents Concerning Death. *J Palliat Med*. 2006; 9(1):70-81.

Attitudes of physicians in a tertiary care children's hospital in the face of death

Federico Prado^a , Carlos A. Vázquez^a, Florencia B. Afflitto^a, Antonella Marangelli^a, Agustina B. Antola^a, Guadalupe Salazar Miller^a

ABSTRACT

Introduction. For physicians, death involves an intricate analysis that determines their attitude towards the patient.

Objectives. 1) To describe the attitudes towards death among medical staff working at a children's hospital. 2) To explore factors associated with such attitudes.

Population and methods. Cross-sectional, survey study. The physicians working at a tertiary care children's hospital completed the *Questionnaire of attitudes towards death* (QAD). Sociodemographic variables, professional category, work setting, having witnessed the death of patients, self-perception of a positive attitude towards death, and attitude towards death according to the QAD were studied.

Results. Between June 1st, 2021 and June 1st, 2022, 362 participants were included; mean age: 39.88 years ($\pm$ 11.56), health care experience: 14.06 years ($\pm$ 11.97). A positive attitude was observed in 35 (9.67%). A statistical significance was observed for a greater probability of a positive attitude among those who were $\geq$ 40 years old (p = 0.02, 95% CI: 1.1–3.9), had health care experience for $\geq$ 14 years (p = 0.042, 95% CI: 1–4.1), had a religious belief (p = 0.003, 95% CI: 1.4–10.5), actively practiced their religion (p < 0.001, 95% CI: 1.6–6.9), and had a positive self-perception in the face of death (p = 0.002, 95% CI: 1.7–30.8).

Conclusions. A positive attitude towards death was observed in 9.67% of surveyed participants. Associated factors were age $\geq$ 40 years, health care experience for $\geq$ 14 years, religious belief, active religious practice, and self-perception of a positive attitude towards death.

Keywords: attitude towards death; attitude of health care staff; pediatrics; children's hospitals; end-of-life care.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02909.eng>

To cite: Prado F, Vázquez CA, Afflitto FB, Marangelli A, et al. Attitudes of physicians in a tertiary care children's hospital in the face of death. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202909.

^a Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Federico Prado: drpradofederico@gmail.com

Registration: Health Research Registry of the City of Buenos Aires (PRIISA.BA). Registration code: 4493. Date: 4/20/2021.

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 11-7-2022

Accepted: 3-8-2023



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

Death is a biopsychosocial process, not a momentary phenomenon.¹⁻³ Death awareness is a human characteristic, and attitudes, beliefs, feelings, and behaviors are psychosocial phenomena, culturally learned and reinforced during life.^{1,2}

Attitudes towards death have varied over time across different societies and cultures. In addition, the attitude that each person adopts will depend on their personal history, losses, religious or agnostic beliefs, philosophical conceptions, and ability to face the reality of life or the reality or potential of death. These variables have a direct impact on the approach to accompanying others who face death and the final attitude towards the death of others.^{1,3,4}

For physicians, death involves an intricate analysis that determines their attitude towards the patient, especially their behavior in relation to diagnosis, treatment, and the physician-patient relationship.^{1,2} Although society assumes that health care providers are the ones best trained by, for, and against death, this is not always the case.

Society expects children to live longer than adults. However, they also suffer from chronic or acute conditions that lead to a terminal stage.¹ It is important that the health care providers caring for these families are aware of the variety of emotional reactions generated by the death of a child and are capable of coping with them and responding positively, thus avoiding a negative attitude towards death.⁵

The bibliography describes differences among physicians in how they deal with death and concludes that death from acute or critical conditions is dealt with more effectively than death from chronic diseases.⁶

A positive attitude towards death achieves a rational behavior, contemplates death in a realistic manner, and allows a better, comprehensive patient care.¹⁻⁷

We did not find any studies describing the attitude towards death among physicians in Argentine children's hospitals. Knowing the attitude of physicians towards death in our hospital may help to improve the training and accompaniment of health care providers and families.^{1,3,4,7,8}

The objectives of this study were to describe the attitudes of the medical staff of a tertiary care children's hospital in the face of death and explore whether there are associated factors.

POPULATION AND METHODS

Cross-sectional study with a self-administered survey. The sample was selected by convenience. All active medical staff members of Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE) were invited to participate between June 2021 and June 2022.

Each respondent completed the survey in an online form (*Supplementary material and Table 1*). We contacted active physicians and sent the survey link by e-mail or instant messaging application. We repeated this process monthly during the study period, limited to a single survey per participant. The first survey item corresponded to the participant's agreement to participate.

Recorded data included sex, age, years of health care experience, professional category within the health care system, work setting, unit within the HGNPE, religious beliefs, end-of-life care, number of patient deaths witnessed, and self-perception of a positive attitude towards death (*Supplementary material*). We invited participants to complete the *Questionnaire of attitudes towards death* (QAD), an instrument with a Cuban version validated in Spanish language that measures the attitude of health care providers in the face of death. It includes 33 items with 2 potential answers (agree or disagree) and each item scores 1 or 5 points, as applicable (*Table 1*); the minimum score is 33 and the maximum score is 165. A score of 141 points or higher indicates a positive attitude towards death. The QAD includes 6 domains: "acceptance" (view of death as a natural reality), "avoidance" (difficulty in coping with thoughts of death), "passage" (belief in death as a transition to another state), "professional perspective" (feelings from caring for patients in such situation), "exit" (belief in death as a way out or solution to life), and "fear" (anxiety and worry about death or being a relative of a dying person). Each domain scores a maximum of 25 points; except professional perspective, with a maximum of 40.^{1,3,4,9}

The sample size was estimated at a total of 571 physicians, as per the human resources department, considering that 20% would have a positive attitude towards death, with a 5% accuracy, a 95% confidence interval (CI), and a 2-points design effect for convenience sampling, and adding 5% for incomplete surveys, the estimation was at least 361 participants.

Descriptive analysis

Quantitative variables are described as mean and standard deviation (SD) or as median and

TABLE 1. Questionnaire of attitudes towards death

No.	Item	Agree (points)	Disagree (points)
Acceptance			
2	Acceptance of death helps me to have more responsibility in life.	5	1
7	My life has more meaning because I accept the fact of my own death.	5	1
16	I have thought of my death as an inevitable situation.	5	1
23	Recognizing death as an inevitable situation helps my personal growth.	5	1
27	I feel freer by accepting my death.	5	1
Avoidance			
1	Thinking about death is a waste of time.	1	5
8	I consider it morbid to deliberately think about my inevitable death.	1	5
17	I'd rather not think about death really.	1	5
22	I have not thought of death as a real possibility until now.	5	1
32	People should only think about death once they are old.	1	5
Passage			
4	I think that there is a better place after life.	5	1
10	I think I will live after my death.	5	1
18	I see death as a passage to eternity.	5	1
25	I look forward with pleasure to life after death.	5	1
29	I will find happiness after death.	5	1
Professional perspective			
6	I feel that the death of my patient is a professional failure.	1	5
11	I would not want to witness the end of life of a patient in my specialty.	1	5
12	I can't help but think of my family in the face of a patient who is going to die.	1	5
19	When I take care of a terminally ill patient, I start thinking about my own death.	1	5
20	I get emotional when facing the family of a dying patient.	5	1
26	The greatest significance of my job is to save a patient's life.	1	5
30	Frequent contact with death has made me see it as something natural.	5	1
33	I feel more comfortable if the request to assist a dying person comes from their family members.	5	1
Exit			
5	Death may be the way out of the burden of life.	1	5
14	I think there is nothing left to see in this world.	1	5
15	I'd rather die than have a poor quality of life.	5	1
21	I've considered that life is not worth living.	1	5
31	There are times when death may be a relief.	5	1
Fear			
3	The possibility of my own death makes me feel anxious.	1	5
9	I feel upset when I think about the brevity of life.	1	5
13	I'm scared of dying young.	1	5
24	I find it difficult to face death.	1	5
28	I feel dread at the possibility of developing a disease that will lead to my death.	1	5

interquartile range, depending on their adjustment or not to normality (Kolmogorov test). Qualitative variables are described as percentage and the corresponding 95% CI. The association between the variables and the attitude towards death was assessed using the χ^2 test or the t test, as applicable, with an estimation of the odds ratio (OR) and the corresponding 95% CI. The statistical analysis was done using the SPSS® version 20.0 software. The accepted level

of significance was < 0.05 .

This study was approved by the Research Ethics Committee of HGNPE.

RESULTS

A total of 362 physicians (63.39% of all) completed the survey. *Table 2* describes their sociodemographic characteristics. The total participants included 128 residents of clinical pediatrics (35.36%) and 234 non-residents

TABLE 2. Sociodemographic characteristics of the study population (n = 362)

Variables	Answers	n	%
Sex	Female	281	77.62
Professional category within the health care system	Residents of clinical pediatrics	128	35.36
	Pediatricians	91	25.14
	Pediatric subspecialists	143	39.50
Work setting at HGNPE	General outpatient office	161	44.48
	Hospitalization ward	90	24.86
	Intensive care unit (pediatric, neonatal, o cardiovascular)	35	9.67
	Day hospital	11	3.04
	Outpatient emergency service	42	11.60
	Operating room	10	2.76
	Other	13	3.59
Religious belief	Yes	206	56.91
	No	131	36.19
	Does not answer	25	6.91
Actively practicing a religion	Yes	115	31.77
	No	238	65.75
	Does not answer	9	2.49
Practiced religion	Catholicism	131	36.19
	Judaism	10	2.76
	Evangelism	3	0.83
	Buddhism	2	0.55
	Not practiced	216	58.22
Having witnessed the death of a patient	Yes	286	79.01
Number of patient deaths witnessed	0	73	20.17
	1 to 5	179	49.45
	6 to 10	47	12.98
	11 to 15	20	5.52
	More than 15	43	11.88
Providing end-of-life care	Yes	309	85.36
Self-perception of a positive attitude towards the death of a patient	Yes	260	71.82

HGNPE: Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

(64.64%), i.e., pediatricians without a subspecialty (n = 91, 25.14%) or pediatric subspecialists (n = 143, 39.50%). A feeling of professional failure in the face of the death of a patient was mentioned by 10.5%. Also, 28.8% said that facing death made them think of their own death and 54.14%, that it made them think of the death of a relative. Only 35 (9.67%) obtained a score equivalent to a positive attitude towards death.

Table 3 describes a univariate analysis of the primary variables and the professional category within the health care system. It is worth noting that the average QAD score obtained by residents of pediatrics was similar to that of the overall population, with a lower SD (118.76 ± 16.28 points).

Table 4 describes the analysis of the primary

variables and the work setting at HGNPE. A statistically significant difference was observed between the average overall score in the QAD when analyzed by work setting ($p = 0.016$). The highest average score was obtained by physicians working in the intensive care unit (ICU), whereas the lowest score was observed in those working in the Day Hospital. ICU physicians obtained a higher score in the professional perspective domain ($p = 0.002$) and accounted for the highest number of physicians with a positive self-perception towards death ($p = 0.045$). No statistical significance was observed in terms of a positive attitude towards death as measured by the QAD among the different work settings.

Table 5 describes the statistical analysis of the primary variables and a positive attitude towards

TABLE 3. Analysis by professional category within the health care system (n = 362)

	Age (years)	Years of experience working in health care	QAD domains						Overall questionnaire score		Having witnessed the death of a patient	Providing end-of- life care	Self- perception of a positive attitude towards the death of a patient	Attitude towards death
			Ac	Av	P	PP	E	F			Yes	Yes	Yes	POSITIVE
TOTAL STUDY POPULATION (n = 362)														
MEAN	40.21	14.06	18.47	17.54	8.37	28.18	21.30	13.34	118.76	n	286	309	260	35
SD	11.56	11.97	6.75	4.15	8.62	7.23	3.62	8.06	16.28	%	79.01	85.36	71.82	9.67
RESIDENTS OF CLINICAL PEDIATRICS (n = 128, 35.36%)														
MEAN	30.03	3.94	18.28	17.66	6.95	29.73	20.98	12.93	118.22	n	76	108	88	10
SD	2.26	1.58	6.44	4.25	7.43	7.08	3.82	8.10	15.84	%	59.38	84.38	68.75	7.81
PEDIATRICIANS AND PEDIATRIC SUBSPECIALISTS (n = 234, 64.64%)														
MEAN	45.45	19.59	18.57	17.48	9.15	27.33	21.47	13.57	119.05	n	210	201	172	25
SD	10.95	11.55	6.92	4.10	9.13	7.18	3.51	8.05	16.55	%	89.74	85.9	73.5	10.68
p	< 0.001	< 0.001	0.569	0.376	0.657	0.626	0.338	0.716	1.40	OR*	5.98	1.12	1.26	1.41
										95% CI	3.4–10.3	0.61–2.06	0.78–2.02	0.65–3.04
										p	< 0.001	0.695	0.336	0.376

Ac: acceptance.

Av: avoidance.

P: passage.

PP: professional perspective.

E: exit.

F: fear.

SD: standard deviation.

*OR: odds ratio for each variable in relation to a higher QAD score.

death as measured by the QAD. A statistically significant difference was observed between physicians aged 40 years or older and younger physicians ($p = 0.02$, OR: 2.08, 95% CI: 1.1–3.9) and between physicians with a health care experience of 14 years or more and those with less experience ($p = 0.042$, OR: 2.04, 95% CI: 1–4.1). A statistically significant difference was noted between physicians who had a religious belief ($p = 0.003$, OR: 3.96, 95% CI: 1.4–10.5) or those who actively practiced a religion ($p < 0.001$, OR: 3.36, 95% CI: 1.6–6.9) compared to those who did not. Catholicism is the prevailing religion in our population and no statistical significance was observed in relation to it ($p = 0.633$). A statistically significant difference was observed between physicians who had a self-perception of a positive attitude towards the death of a patient and those who had a negative self-perception ($p = 0.002$, OR: 7.26, 95% CI: 1.7–30.8).

In addition, 14.91% ($n = 54$) of respondents made suggestions to improve health care providers' attitudes towards death. These were grouped into 1) training during graduate education ($n = 12$, 22.22%), 2) training during pediatric residency program ($n = 24$, 44.44%), 3) multidisciplinary meetings to share experiences ($n = 19$, 35.18%), and 4) strengthening of the

physician-patient relationship ($n = 6$, 11.11%).

DISCUSSION

We assessed the attitudes towards death of 362 physicians working at a tertiary care children's hospital and explored associated factors.

The QAD was used in studies conducted in Cuba (survey of 50 family physicians)³ and in Mexico (31 palliative care providers; 29% were physicians).⁴ In those studies, 70% and 80.7% of participants, respectively, were younger than 40 years; whereas, in our study, 47.5% were younger than 40 years.^{3,4} We observed a greater probability of a positive attitude towards death among health care providers older than 40 years or who had more than 14 years of health care experience; this is consistent with other studies, in which these were the variables with a stronger influence on the attitude towards death, with a positive unidirectional correlation.^{3,4}

Sánchez-Sánchez, in a population with a similar age, health care experience, and pediatric care, found that 15.79% ($n = 6$) of participants had a positive attitude, a percentage that was higher to that found in our study. They also obtained better results when data were analyzed by professional category, among residents (15.39%) and non-residents (17.7%), compared to 7.81%

TABLE 4. Analysis by working setting at Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (n = 362)

	Age (years) w	Years of experience orking in health care	QAD domains						Overall questionnaire score of a patient		Having witnessed the death attitude towards the death of a patient	Providing end-of-life care	Self- perception of a positive	Attitude towards death
			Ac	Av	P	PP	E	F			Yes	Yes	Yes	POSITIVE
TOTAL STUDY POPULATION (n = 362)														
MEAN	40.21	14.06	18.47	17.54	8.37	28.18	21.30	13.34	118.76	n	286	309	260	35
SD	11.56	11.97	6.75	4.15	8.62	7.23	3.62	8.06	16.28	%	79.01	85.36	71.82	9.67
OUTPATIENT OFFICE (n = 161, 44.48%)														
MEAN	40.22	14.32	18.23	17.11	8.39	27.27	20.81	12.61	116.53	n	127	135	109	13
SD	11.51	12.01	6.86	4.28	8.51	6.98	3.87	7.91	16.19	%	78.88	83.85	67.7	8.07
HOSPITALIZATION WARD (n = 90, 24.86%)														
MEAN	35.33	9.57	18.22	18.22	8.56	29.11	21.28	13.06	119.76	n	60	74	67	13
SD	10.78	11.08	7.04	3.70	8.22	7.29	3.48	7.74	16.56	%	66.67	88.22	74.44	14.44
PEDIATRIC, NEONATAL, O CARDIOVASCULAR INTENSIVE CARE UNIT (n = 35, 9.67%)														
MEAN	41.26	15.17	21.29	18.14	7.14	32.57	22.43	16.86	127.74	n	33	34	32	4
SD	11.68	12.28	4.59	3.85	8.34	4.91	3.06	7.87	9.93	%	94.29	97.14	91.43	11.43
DAY HOSPITAL (n = 11, 3.04%)														
MEAN	41.61	15.27	17.73	18.18	5.45	28.18	21.82	12.27	115.91	n	11	10	8	0
SD	12.31	12.67	6.84	4.05	8.79	7.51	3.37	9.32	17.99	%	100	90.91	72.73	0
OUTPATIENT EMERGENCY SERVICE (n = 42, 11.60%)														
MEAN	43.50	17.26	17.62	16.90	10.00	26.90	21.55	12.98	117.76	n	34	38	28	3
SD	10.07	10.65	6.83	3.82	9.63	6.98	3.40	8.70	17.56	%	80.95	90.48	66.67	7.14
OPERATING ROOM (n = 10, 2.76%)														
MEAN	44.93	19.00	20.50	18.50	7.50	29.00	22.00	16.50	124.20	n	9	9	8	1
SD	9.94	10.27	6.43	2.42	11.12	9.07	3.50	8.83	16.63	%	90	90	80	10
OTHER (n = 13, 3.59%)														
MEAN	49.76	23.62	17.31	17.31	8.08	24.62	22.69	14.62	116.69	n	12	9	8	1
SD	11.07	11.63	7.25	7.25	8.79	9.46	3.30	7.49	16.93	%	92.31	69.23	61.54	7.69
p	< 0.001	< 0.001	0.203	0.664	0.523	0.002	0.173	0.106	0.016	p	0.003	0.196	0.045	0.765

Ac: acceptance.

Av: avoidance.

P: passage.

PP: professional perspective.

E: exit.

F: fear.

SD: standard deviation.

and 10.68%, respectively, in our study; however, this value was not statistically significant in either study. Although the population shared similar characteristics, its composition was the reverse of that in our study: 68.4% (n = 26) were residents and 37.6%, non-residents (n = 12).¹

Sánchez-Sánchez and Ascensio-Huertas conducted studies in hospitals where most patients had chronic, incapacitating, or critical diseases, so a positive attitude is essential to provide high-quality care; even so, those authors reported that end-of-life care was not a priority for the Mexican health care system.^{1,4} Hernández-Cabrera stated that the ability to offer relief with verbal and non-verbal communication has reduced in current Cuban medical practice, which has interfered in the

detection of patients' actual health problem, which may not be death itself, but the process prior to it, pain, or what it may cause in other people.³ The appreciation of death across different societies and cultures is a variable that may influence the results.^{1,3,4} We infer that our results are due to the type of training received and current culture, where the idea of death as an enemy is involuntarily reinforced and, therefore, physicians must fight it and preserve life.^{1,3,7,10} Our study was conducted at a single children's hospital, where most of the physicians are Argentine and Latin American, thus maintaining cultural biases.

Coping with the process of death is a difficulty among health care providers, particularly physicians.^{1,3,4,6,10} The main causes described

TABLE 5. Attitude towards death as measured by the *Questionnaire of attitudes towards death* (n = 362)

		Total study population n = 362 %		Attitude towards death as per the QAD				OR* 95% CI p
				POSITIVE (n = 35) %	NEGATIVE (n = 327) %			
SEX								
	FEMALE	281	77.62	25	71.43	256	78.29	OR 1.44 95% CI 0.6–3.1 p 0.354
AGE								
	> 40 YEARS	149	41.16	20	57.14	129	39.45	OR 2.08 95% CI 1.1–3.9 p 0.020
YEARS OF EXPERIENCE WORKING IN HEALTH CARE								
	> 14 YEARS	139	38.40	19	54.29	120	36.70	OR 2.04 95% CI 1–4.1 p 0.042
PROFESSIONAL CATEGORY WITHIN THE HEALTH CARE SYSTEM								
	NON-RESIDENTS	234	64.64	25	71.43	209	63.91	OR 0.708 95% CI 0.3–1.5 p 0.376
WORK SETTING AT HGNPE								
	INTENSIVE CARE	35	9.67	4	11.43	31	9.48	OR 1.23 95% CI 0.4–3.7 p 0.711
RELIGIOUS BELIEF								
	Yes	206	56.91	28	84.85	178	58.55	OR 3.96 95% CI 1.4–10.5 p 0.003
ACTIVELY PRACTICING A RELIGION								
	Yes	115	32.58	20	58.82	95	29.78	OR 3.36 95% CI 1.6–6.9 p < 0.001
HAVING WITNESSED THE DEATH OF A PATIENT								
	Yes	286	79.01	26	74.29	260	79.51	OR 0.74 95% CI 0.3–1.6 p 0.470
PROVIDING END-OF-LIFE CARE								
	Yes	309	85.36	31	88.57	278	85.02	OR 1.36 95% CI 0.4–4.0 p 0.571
SELF-PERCEPTION OF A POSITIVE ATTITUDE TOWARDS THE DEATH OF A PATIENT								
	Yes	260	71.82	33	94.29	227	69.42	OR 7.26 95% CI 1.7–30.8 p 0.002

HGNPE: Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

OR*: odds ratio for each of the variables with a QAD score equivalent to a positive attitude (> 141 points)

QAD: Questionnaire of attitudes towards death.

include 1) training deficiencies (66.66% of physicians suggested further training);^{1,2,4,6,7,10} 2) a feeling of professional failure (10.5% agreed with item 6 of the QAD);^{1,2,4,6} and 3) facing death as a source of distress and a negative attitude towards their own death (28.8% of respondents thought of their own death and 54.14%, of the death of a

relative).^{1,2,4}

Having witnessed the death of a patient on some occasion reflected a greater probability of having a positive attitude, when analyzed between residents and non-residents. We expected that ICU providers would have better results, since they are most exposed to critically ill patients

and deaths; we observed higher mean scores in the QAD. Hospitalists and ICU physicians showed the greatest positive attitude towards death as measured by the QAD (14.44% and 11.43%, respectively), although the value was not statistically significant. This aspect was not studied by other authors.

The only domain with statistical significance was professional perspective. Physicians who have more frequent contact with critical patients, advanced diseases, or death, such as those working at the ICU, hospitalization wards, and the operating room, stand out. This was also mentioned by other authors.^{4,6}

Six (1.66%) physicians from the Department of Palliative Care participated and 2 of them had a positive attitude towards death. It has been reported that physicians with this specialty are more likely to have a positive attitude towards death.^{2,5,6} We assume that this depends on the solid philosophical and medical training they have in terms of terminal patient care and death, which they understand as a natural process.²⁻⁴

We observed that staff members with a religious belief or who actively practice their religion are more likely to have a positive attitude towards death. The sample size did not allow us to establish differences among religions. Other authors did not analyze such variables.

In our study population, 71.82% (n = 260) believed they had a positive attitude towards death. This significantly increases the probability of having such positive attitude, since 94.29% (n = 33) of those who perceived themselves as having a positive attitude obtained a satisfactory score on the QAD ($p = 0.002$, OR: 7.26, 95% CI: 1.7–30.8). We believe that the broad difference between physicians who obtained a positive score on the QAD (9.67%) and those who perceive themselves as having a positive attitude (71.82%) may be due to the demanding cut-off point proposed by the QAD or to the fact that each health care provider may have a different concept of the definition of a positive attitude towards death.

Given the weakness of this study with a non-probability sampling, we applied a design effect in order to require a sufficiently demanding sample size to achieve a greater representativeness.

We conducted a quantitative study, classifying the attitude towards death as positive or negative. This is a limited approach to a topic that may be experienced in different ways. Supplementary studies with a qualitative approach would be

valuable in exploring this topic.^{1,3,4}

Reinforcing the concept of death as a natural, biological, psychosocial, and cultural process, which is part of life and not a failure of medical knowledge or practice, will make us more empathetic towards patients and improve the accompaniment of both patients and their families, thus achieving a better attitude towards death.^{1,2}

It is very important to work as part of multidisciplinary teams, with health care providers who are fully trained by, for, and against death, seeing it as a biological and human reality that we will all experience.^{2,4-6}

CONCLUSIONS

A positive attitude towards death was observed in 9.67% (n = 35) of physicians working at Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

Physicians with any of the following characteristics are more likely to have a positive attitude towards death:

- Age 40 years or older.
- Health care experience of 14 years or more.
- Having a religious belief or actively practicing a religion.
- Self-perception of having a positive attitude towards death.

Staff members working in pediatric, neonatal, or cardiovascular intensive care had a better attitude towards death. ■

Acknowledgments

We would like to thank the physicians working at HGNPE for their collaboration and participation. We would like to specially thank Fernando Torres, M.D., Paula Domínguez, M.D., and Claudia Meregalli, M.D., for their professional and human help during the conduct of this study.

Supplementary material available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2909_AO_Prado_Anexo.pdf

REFERENCES

1. Sánchez LM, López Córdova ED, Siller Gómez P. Actitud del personal médico de un servicio de pediatría ante la muerte de los pacientes. *Gac Med Mex.* 2018; 154:152-60.
2. Grau Abalo J, Llantá Abreu MC, Massip Pérez C, Chacón Roger M, et al. Ansiedad y actitudes ante la muerte: revisión y caracterización en un grupo heterogéneo de profesionales que se capacita en cuidados paliativos. *Pensam Psicol.* 2008; 4(10):27-58.
3. Hernández Cabrera G, González García VM, Fernández Machín L, Infante Pereira O. Actitud ante la muerte en los médicos de la familia. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2002; 18(1):22-32.

4. Ascensio Huertas L, Allende Pérez SR, Verastegui Avilés E. Creencias, actitudes y ansiedad ante la muerte en un equipo multidisciplinario de cuidados paliativos oncológicos. *Psicooncología*. 2014; 11(1):101-15.
5. Villalba Nogales J. Afrontamiento de la muerte de un niño: los cuidados pediátricos paliativos desde la Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2015; 17(66):171-83.
6. Vazquez García D, De la Rica Escuín M, Germán Bes C, Caballero Navarro AL. Afrontamiento y percepción profesional en la atención al final de la vida en los servicios hospitalarios de emergencias. Una revisión sistemática y cualitativa. *Rev Esp Salud Pública*. 2019; 93:e201908051.
7. McCabe ME, Hunt EA, Serwint JR. Pediatric residents' clinical and educational experiences with end-of-life care. *Pediatrics*. 2008; 121(4):e731-7.
8. Martin CD, Salovey P. Death attitudes and self-reported health relevant behaviors. *J Health Psychol*. 1996; 1(4):441-53.
9. Templer DI. The construction and validation of a Death Anxiety Scale. *J Gen Psychol*. 1970; 82(2d Half):165-77.
12. Serwint JR, Rutherford LE, Hutton N. Personal and professional experiences of pediatric Residents Concerning Death. *J Palliat Med*. 2006; 9(1):70-81.

Alergia a la leche de vaca: ¿se pueden evitar las pruebas de provocación oral? Un análisis probabilístico basado en datos clínicos

María C. Díaz^a , Pablo Slullitel^a , María V. Souza^a 

RESUMEN

Introducción. La prueba de provocación oral (PPO) para el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de la vaca (APLV) presenta riesgos y requiere de recursos. Nuestro objetivo fue evaluar condiciones y pruebas complementarias para identificar una alta probabilidad de APLV.

Población y métodos. Análisis secundario sobre estudio de pacientes atendidos en una unidad de alergia entre 2015 y 2018. Se determinaron las probabilidades prepruebas asociadas a los síntomas y sus combinaciones, y las probabilidades pospruebas luego de realizadas pruebas cutáneas y determinación de inmunoglobulina E (IgE) sérica.

Resultados. Se evaluó la información de 239 pacientes. Se observaron probabilidades mayores al 95 % en pacientes con angioedema y combinación de urticaria y vómitos. Usando puntos de corte propuestos por Calvani *et al.*, la combinación de vómitos con rinitis, sin angioedema, también superó el 95 %.

Conclusión. Se ofrece una metodología para identificar pacientes en los que puede diagnosticarse APLV sin realización de PPO.

Palabras clave: alergia a leche; diagnóstico clínico; valor predictivo de las pruebas.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02850>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02850.eng>

Cómo citar: Díaz MC, Slullitel P, Souza MV. Alergia a la leche de vaca: ¿se pueden evitar las pruebas de provocación oral? Un análisis probabilístico basado en datos clínicos. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202850.

^a Unidad de Alergia, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para María C. Díaz: dramcdiaz@hotmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 8-9-2022

Aceptado: 10-3-2023



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 alergias alimentarias se incrementaron a nivel mundial;^{1,2} la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es la más frecuente durante la niñez. El diagnóstico requiere de un proceso sistemático, pero la prueba de estimulación alimentaria oral es el estándar de referencia.^{3,4} No obstante, su implementación requiere de una cantidad considerable de recursos y no está exenta de riesgos, incluida la anafilaxia.⁵

Para evitar el riesgo inherente a la prueba de provocación oral (PPO) en algunos pacientes, se sugiere que tanto las condiciones particulares como los resultados de la SPT (prueba cutánea por punción, por sus siglas en inglés)/IgE sérica específica (sIgE) pueden ayudar a identificar pacientes con una mayor probabilidad de sufrir APLV, descartando la realización de estudios adicionales.

Varios autores,^{5,6} durante el proceso de toma de decisiones, proponen usar un umbral de probabilidad del 95 %. Sin embargo, aunque se han utilizado distintas formas para dilucidar este punto, la metodología para calcular la probabilidad previa a la PPO no está claramente establecida.⁵

Recientemente, realizamos un análisis de utilidad de las pruebas diagnósticas para diagnosticar APLV en la población que asistió a nuestra unidad entre 2015 y 2018, con pacientes que recibían un diagnóstico final después de la PPO.⁷ En el mismo conjunto de datos, obtuvimos información sobre condiciones presentes al acudir a la consulta que ayudan a determinar la probabilidad previa a la prueba de tener APLV debido a alguna de ellas. Esta información se podría utilizar en combinación con las SPT y los resultados de la sIgE para calcular la probabilidad de APLV antes de realizar la PPO.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Origen de los datos

Este es un análisis secundario que utilizó los datos del mismo grupo de pacientes comunicado en nuestro estudio previamente publicado: "Utilidad de las pruebas analíticas en el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca",⁷ que se trató de un análisis retrospectivo transversal sobre 239 historias correspondientes a pacientes que habían realizado la PPO. La metodología empleada en nuestro servicio está basada en la sugerida en DRACMA,⁸ con algunas modificaciones ya descritas en nuestra publicación previa (Figura 1).⁷

Variables

Como variables de análisis, utilizamos los síntomas, signos y condiciones presentes al acudir a la consulta (diarrea, vómitos, sangrado intestinal, cólicos, urticaria, angioedema, retardo en el crecimiento, llanto excesivo o anafilaxia) y la edad del paciente. Algunos pacientes arribaron a la consulta derivados por otros equipos profesionales, presentando condiciones previamente diagnosticadas (dermatitis atópica, reflujo gastroesofágico o rinitis). Estas condiciones fueron incluidas como variables en el análisis, ya que estaban presentes al momento de la consulta.

Estadística

En todo el análisis, utilizamos un enfoque bayesiano, según el cual cualquier combinación de condiciones al momento de la consulta permite establecer una probabilidad inicial de APLV (denominada "prepruebas") que luego será modificada, aumentando o disminuyendo, de acuerdo al resultado de las pruebas realizadas, lo cual dará una nueva probabilidad (denominada "posprueba"). Para convertir entre ambos valores se utilizaron las razones de verosimilitud (LR) que se obtuvieron como resultado del estudio anterior.⁷

Para establecer las probabilidades preprueba, utilizamos una regresión logística, lo que nos permitió extraer la probabilidad estimada en cada paciente del conjunto de datos.

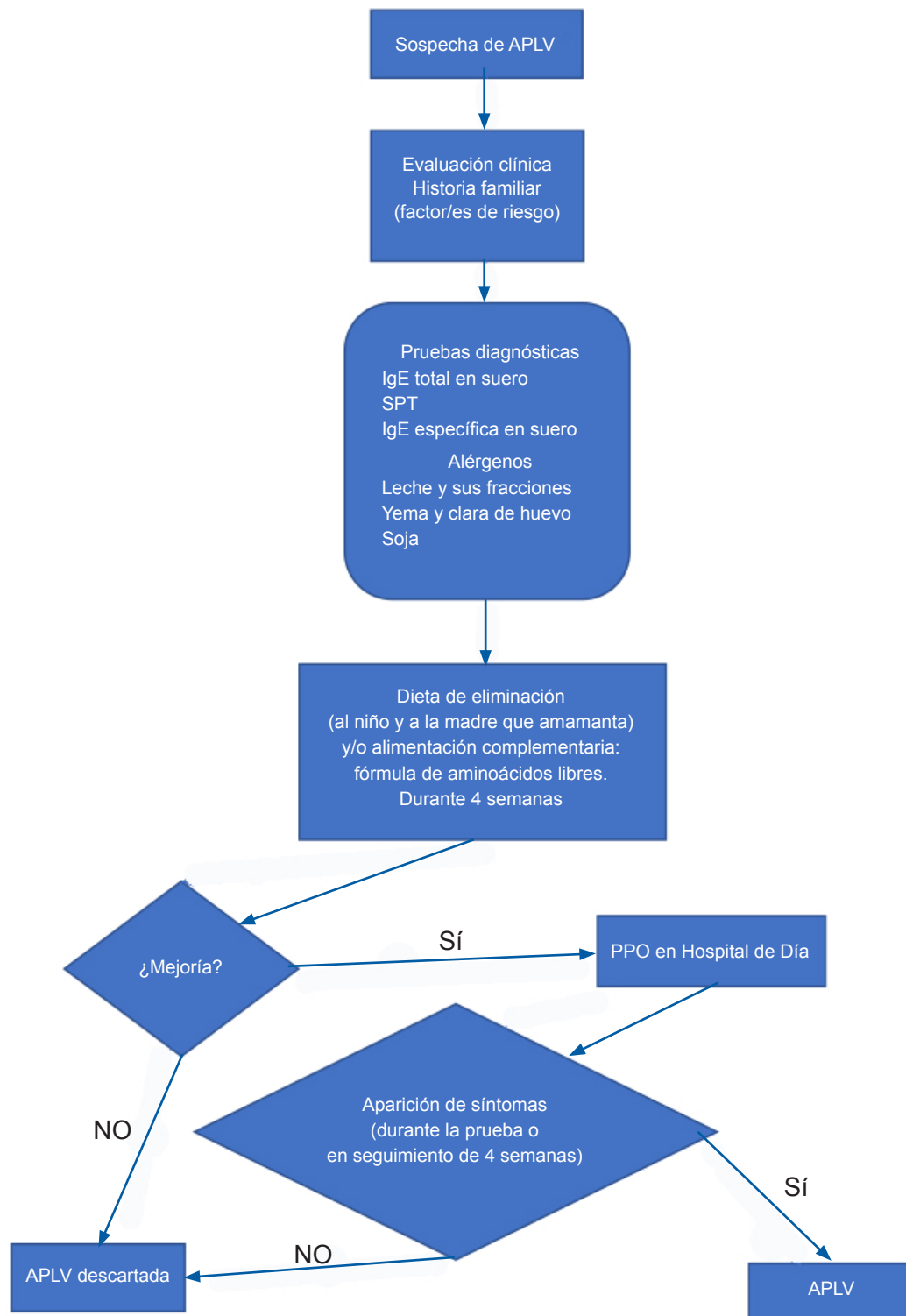
Para segmentar los pacientes en grupos según las probabilidades, condiciones y edad, usamos un árbol de decisión con probabilidades estimadas en sus hojas. Usamos estas probabilidades estimadas para aplicar razones de verosimilitud positivas (LR+) y razones de verosimilitud negativas (LR-) para obtener probabilidades posteriores a la prueba. También utilizamos diferentes puntos de corte (SPT leche: 8 mm; SPT alfa: 4,9 mm; SPT beta: 5,6 mm; SPT caseína: 4,3 mm) obtenidos de Calvani *et al.*,⁵ para evaluar los cambios en las probabilidades posteriores a la prueba. Nos basamos en un valor de probabilidad del 95 % como umbral de decisión para evitar la PPO.

RESULTADOS

Identificamos la presencia de urticaria, angioedema, rinitis y vómitos como predictores independientes significativos (Tabla 1).

Obtuvimos una visualización de árbol de decisión que nos permitió extraer fácilmente las

FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico utilizado en la Unidad de Alergia del Hospital Elizalde para la evaluación de pacientes con sospecha de alergia a las proteínas de la leche de vaca (basado en las guías DRACMA)



*IgE: inmunoglobulina E. SPT: prueba cutánea por punción. PPO: prueba de provocación oral.
APLV: alergia a las proteínas de la leche de vaca.*

TABLA 1. Coeficientes de la regresión logística multivariada para condiciones asociadas con alergia a las proteínas de la leche de vaca

Variable	Estimación	Error estándar	Valor de z	Pr(> z)
(Intersección)	-0,75	0,37	-2,05	*0,04085
Vómitos	0,98	0,33	2,30	**0,00274
Angioedema	1,98	0,71	2,78	**0,00549
Rinitis	1,06	0,47	2,25	*0,02438
Urticaria	0,73	0,34	2,15	*0,03199
Edad	-0,0007	0,0004	-1,73	0,08377
Llanto excesivo	1,003	0,98	1,02	0,30700
Anafilaxia	1,26	1,27	0,99	0,32217
Retardo en el crecimiento	0,31	0,38	0,80	0,42127
Cólicos	0,18	0,49	0,37	0,71124
Diarrea	0,23	0,32	0,72	0,47151
Sangrado intestinal	-0,24	0,34	-0,71	0,48102
Dermatitis atópica	-0,19	0,39	-0,50	0,61873
Reflujo gastroesofágico	0,10	0,38	0,26	0,79195

Pr(>|z|): probabilidad de obtener un valor mayor al valor absoluto de z.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

probabilidades en cualquier vía de condiciones (Figura 2).

Usando esas probabilidades asociadas a las condiciones, aplicamos la LR+ máxima y la LR- mínima obtenidas durante el trabajo informado previamente (4,46 para la SPT de caseína y 0,69 para la SPT y la IgE combinadas, respectivamente), y calculamos las probabilidades posteriores a la SPT y la IgE para las probabilidades máximas asociadas a las condiciones (angioedema con una probabilidad de APLV del 88 %, y la combinación de urticaria y vómitos con una probabilidad de APLV del 80 %). Las combinaciones de síntomas mostraron un valor posterior a la prueba del 97 % y el 95 %, respectivamente (Tabla 2).

Luego de aplicar modificaciones en los puntos de corte según lo sugiere Calvani *et al.*,⁵ obtuvimos mejores valores predictivos positivos (VPP), especificidades y LR+. La mejor LR+ se obtuvo para la SPT de leche y fue 6,8, con una LR- = 0,94.

De nuevo, utilizando las probabilidades máximas asociadas a las condiciones (angioedema con una probabilidad de APLV del 88 %, la combinación de urticaria y vómitos con una probabilidad de APLV del 80 %, y vómitos y rinitis ante la ausencia de angioedema o urticaria con una probabilidad previa a la prueba de APLV del 76 %), se obtuvieron probabilidades posteriores a la prueba del 97,8 %, el 96,2 % y el 95 %, respectivamente (Tabla 2).

DISCUSIÓN

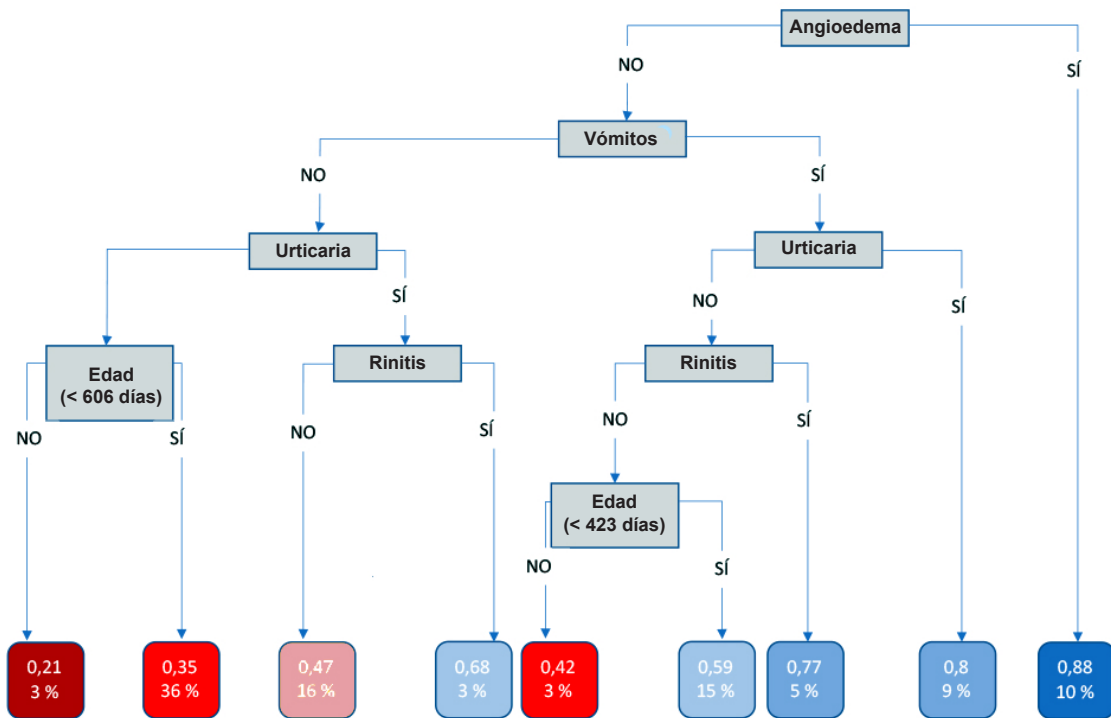
En este trabajo, utilizamos las condiciones del paciente presentes al acudir a la consulta para determinar las probabilidades de APLV previas a la prueba. Aplicamos LR+ previamente determinada y calculamos las probabilidades de APLV posteriores a la prueba para evaluar si podían alcanzar el umbral de probabilidad propuesto del 95 %. De esta manera, pudimos observar que los pacientes que presentaban antecedentes de angioedema o urticaria más vómitos, en el contexto de la exposición a la leche de vaca, tenían una probabilidad posterior a la prueba que se encontraba en este umbral de decisión clínica o por encima de él.

Nuestra prevalencia general al momento de la consulta inicial era del 52,7 %. Por lo tanto, estos resultados pueden ser útiles para servicios con una frecuencia de enfermedad similar. Muchos estudios muestran prevalencias en valores cercanos a la nuestra.^{6,9-15}

Las probabilidades previas a la prueba, basadas en síntomas, pueden ser difíciles de determinar.⁵ Utilizando una metodología como la que aquí presentamos, otros autores también podrían hacer una estimación.

Asimismo, exploramos diferentes puntos de corte, como se sugiere en otros trabajos.⁵ Después de hacerlo, obtuvimos mejores probabilidades posteriores a la prueba, permitiéndonos incluir más pacientes por encima del umbral de decisión propuesto.

FIGURA 2. Árbol de predicción para determinar las probabilidades de ser diagnosticado como alérgico a las proteínas de la leche de vaca asociadas a edad, condiciones de presentación y/o combinaciones



* Los puntos de corte de edad surgen, en el proceso del árbol de decisión, de la división de un nodo padre en dos nodos hijos, entre los que se busca maximizar la diferencia respecto la probabilidad de ser diagnosticado con alergia a las proteínas de la leche de vaca.

El color azul más intenso implica la más alta probabilidad de diagnóstico de APLV y el color rojo intenso, a la más baja. Los colores más claros corresponden a los valores intermedios. El punto de corte para el cambio de coloración es de 0,5.

Una limitación es la presencia de casos diagnosticados en casa antes de que se realizara la PPO en el hospital. Sin embargo, creemos que este trabajo refleja la realidad de la práctica cotidiana en nuestra región, por lo que nuestros resultados podrían ser útiles incluso en el escenario mencionado. Además, consideramos

que usar fórmulas a base de aminoácidos desde el principio nos permitió descartar el diagnóstico de APLV con mayor confianza.

Estas herramientas analíticas podrían ser utilizadas por otros equipos profesionales para agregar información útil en la toma de decisiones clínicas con respecto a los pacientes con APLV. ■

TABLA 2. Valores de probabilidad pre- y posprueba ante diferentes combinaciones de condiciones iniciales y luego de aplicar las razones de verosimilitud positiva correspondientes a las pruebas, según puntos de corte originales y modificados propuestos por Calvani

Puntos de corte	Prueba	LR+	Condiciones	Probabilidad preprueba	Probabilidad posprueba
Originales	SPT caseína	4,46	Angioedema	88,0 %	97,0 %
			Urticaria y vómitos	80,0 %	95,0 %
Calvani	SPT leche	6,80	Angioedema	88,0 %	97,8 %
			Urticaria y vómitos	80,0 %	96,2 %
			Vómitos y rinitis, sin angioedema	77,0 %	95,0 %

LR+: razón de verosimilitud positiva.

SPT: prueba cutánea por punción.

Agradecimientos

Dedicado a la memoria del Dr. Alberto Jorge Lavrut, quien fue en vida jefe de la Unidad de Alergia del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde y uno de los contribuidores principales en este trabajo, además de nuestro amigo.

Agradecemos al Dr. Francisco Fernández por su colaboración en el análisis de datos y la revisión del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J*. 2013; 6(1):21.
2. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients*. 2019; 11(5):1051.
3. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, et al. Food allergy: A practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134(5):1016-25.e43.
4. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123(6 Suppl):S365-83.
5. Calvani M, Bianchi A, Reginelli C, Peresso M, Testa A. Oral Food Challenge. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(10):651.
6. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100(4):444-51.
7. Díaz MC, Lavrut AJ, Slullitel P, Souza MV. Utilidad de las pruebas analíticas en el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr*. 2022; 120(1):21-9.
8. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(6):1119-28.e12.
9. Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, et al. Evaluation of the utility of atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 94(5):553-60.
10. Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31(3):423-9.
11. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. The predictive value of the skin prick test wheal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35(9):1220-6.
12. Majamaa H, Moisiö P, Holm K, Kautiainen H, Turjanmaa K. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy*. 1999; 54(4):346-51.
13. Ott H, Baron JM, Heise R, Ocklenburg C, et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy*. 2008; 63(11):1521-8.
14. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, et al. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107(3):548-53.
15. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(4):923-9.

Cow's milk allergy: Can oral food challenges be avoided? A probabilistic analysis based on clinical data

María C. Díaz^a , Pablo Slullitel^a , María V. Souza^a 

ABSTRACT

Introduction. The oral food challenge (OFC) for the diagnosis of cow's milk protein allergy (CMPA) poses risks and requires resources. Our objective was to assess conditions and complementary tests used to identify a high probability of CMPA.

Population and methods. Secondary analysis of a study of patients seen at a unit of allergy between 2015 and 2018. Pre-testing probabilities associated with symptoms and their combinations and post-testing probabilities after skin prick testing and serum immunoglobulin E (IgE) levels were determined.

Results. The data from 239 patients were assessed. A probability greater than 95% was observed for angioedema and a combination of urticaria and vomiting. Based on the cut-off points proposed by Calvani et al., the combination of vomiting with rhinitis, without angioedema, also exceeded 95%.

Conclusion. A methodology is provided to identify patients in whom CMPA may be diagnosed without an OFC.

Keywords: milk allergy; clinical diagnosis; predictive value of tests.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02850.eng>

To cite: Díaz MC, Slullitel P, Souza MV. Cow's milk allergy: Can oral food challenges be avoided? A probabilistic analysis based on clinical data. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202850.

^a Unit of Allergy, Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde", City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to María C. Díaz: dramcdiaz@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 9-8-2022

Accepted: 3-10-2023



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

Food allergies have increased worldwide;^{1,2} cow's milk protein allergy (CMPA) is the most frequent allergy during childhood. CMPA diagnosis requires a systematic process, but the oral food challenge (OFC) is the gold standard.^{3,4} However, its implementation requires a considerable amount of resources and is not without risks, including anaphylaxis.⁵

In order to avoid the inherent risks of OFC in some patients, it is suggested that both the specific conditions and skin prick test (SPT)/specific serum IgE (slgE) results could help to identify patients with an increased probability of CMPA, avoiding the performance of further tests.

Several authors have proposed the use,^{5,6} during the decision-making process, of a 95% probability threshold. However, although several attempts to elucidate this point have been made, the methodology for estimating the pre-OFC probability has not been clearly established.⁵

Recently, we performed a utility analysis of diagnostic tests to diagnose CMPA in the population attending our unit between 2015 and 2018, with patients who received a final diagnosis after doing an OFC.⁷ From the same data set, we obtained information on conditions present at the time of the visit that help to determine the pre-test probability of developing CMPA due to any of them. This information could be used in combination with SPTs and slgE results to estimate the probability of CMPA before performing an OFC.

POPULATION AND METHODS

Data source

This is a secondary analysis based on data from the same group of patients reported in our previously published study titled: "Usefulness of analytic tests for the diagnosis of cow's milk protein allergy,"⁷ a cross-sectional, retrospective analysis of 239 medical records of patients who had performed an OFC. The methodology used in our unit is based on that suggested in the DRACMA guidelines,⁸ with some changes already described in our previous publication (*Figure 1*).⁷

VARIABLES

The variables of analysis included symptoms, signs, and conditions present at the time of consultation (diarrhea, vomiting, intestinal bleeding, colic, urticaria, angioedema, growth retardation, excessive crying, or anaphylaxis) and the patient's age. Some patients arrived at

our hospital referred by other health care teams with conditions that had been diagnosed in advance (atopic dermatitis, gastroesophageal reflux, or rhinitis). These conditions were included as variables in the analysis because they were present at the time of the consultation.

Statistics

We used a Bayesian approach throughout the analysis. According to it, any combination of conditions at the time of consultation allows us to establish an initial probability of CMPA (referred to as "pre-test probability") that will then increase or decrease based on the results of the tests performed, which will yield a new probability (referred to as "post-test probability"). The likelihood ratios (LR) obtained in the previous study were used here to make a conversion between both values.⁷

The pre-test probability was established using a logistic regression, which allowed us to obtain the estimated probability in each patient in the data set.

To separate patients into groups according to their probability, conditions, and age, we used a decision tree whose leaves included estimated probabilities. We used these estimated probabilities to apply positive likelihood ratios (LR+) and negative likelihood ratios (LR-) and thus obtain post-test probabilities. We also used different cut-off points (milk SPT: 8 mm, alpha SPT: 4.9 mm, beta SPT: 5.6 mm, casein SPT: 4.3 mm), based on Calvani et al.,⁵ to assess changes in post-test probabilities. We relied on a probability value of 95% as a decision threshold to avoid the performance of an OFC.

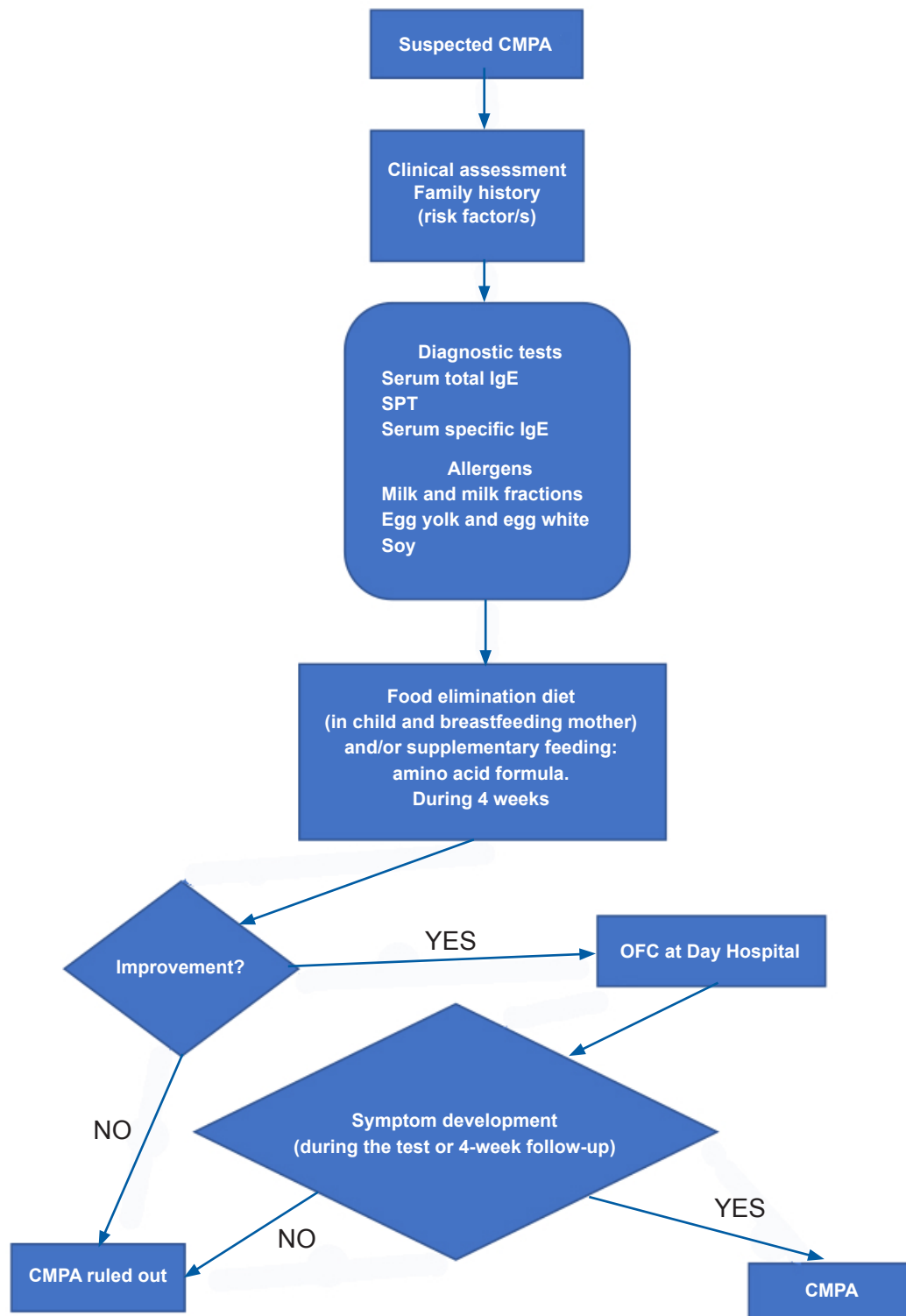
RESULTS

We identified the presence of urticaria, angioedema, rhinitis, and vomiting as significant independent predictors (*Table 1*).

The visualization of the decision tree allowed us to easily obtain the probabilities in any disease pathway (*Figure 2*).

Using that condition-associated probability, we applied the maximum LR+ and minimum LR- obtained during the previous study (4.46 for casein SPT and 0.69 for SPT and slgE combined, respectively) and estimated the post-SPT and post-slgE probability for the maximum probability associated to those conditions (angioedema was associated with a CMPA probability of 88% and the combination of urticaria and vomiting, with a CMPA probability of 80%). Combined symptoms

FIGURE 1. Diagnostic algorithm for the assessment of patients with suspected cow's milk protein allergy used in the Unit of Allergy of Hospital Elizalde (according to the DRACMA guidelines)



IgE: immunoglobulin E. SPT: skin prick test. OFC: oral food challenge. CMPA: cow's milk protein allergy.

TABLE 1. Multivariate logistic regression coefficients for conditions associated with cow's milk protein allergy

Variable	Estimation	Standard error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-0.75	0.37	-2.05	*0.04085
Vomiting	0.98	0.33	2.30	**0.00274
Angioedema	1.98	0.71	2.78	**0.00549
Rhinitis	1.06	0.47	2.25	*0.02438
Urticaria	0.73	0.34	2.15	*0.03199
Age	-0.0007	0.0004	-1.73	0.08377
Excessive crying	1.003	0.98	1.02	0.30700
Anaphylaxis	1.26	1.27	0.99	0.32217
Growth retardation	0.31	0.38	0.80	0.42127
Colic	0.18	0.49	0.37	0.71124
Diarrhea	0.23	0.32	0.72	0.47151
Intestinal bleeding	-0.24	0.34	-0.71	0.48102
Atopic dermatitis	-0.19	0.39	-0.50	0.61873
Gastroesophageal reflux	0.10	0.38	0.26	0.79195

Pr(> |z|): probability of obtaining a value higher than the absolute z value.

* $p < 0.05$.

** $p < 0.01$.

showed a post-test probability of 97% and 95%, respectively (*Table 2*).

After applying modifications to the cut-off points, as suggested by Calvani et al,⁵ we obtained better positive predictive values (PPV), specificities, and LR+. The best LR+ was 6.8, which was obtained for the milk SPT, with a LR- of 0.94.

Again, using the condition-associated maximum probability (angioedema: CMPA probability of 88%, combined urticaria and vomiting: CMPA probability of 80%, and combined vomiting and rhinitis in the absence of angioedema or urticaria: CMPA probability of 76%), the post-test probability obtained was 97.8%, 96.2%, and 95%, respectively (*Table 2*).

DISCUSSION

In this study, we used the patient's conditions present at the time of consultation to determine their pre-test probability of CMPA. We applied the previously determined LR+ and estimated the post-test probability of CMPA to establish whether the proposed probability threshold of 95% could be reached. In this way, we were able to observe that patients with a history of angioedema or urticaria plus vomiting, in the context of cow's milk exposure, had a post-test probability at or above such clinical decision threshold.

In our study, the overall prevalence at the time of the initial consultation was 52.7%. Therefore, these results may be useful at departments

with a similar CMPA frequency. Many studies have described prevalence values closer to our prevalence.^{6,9–15}

The pre-test probability, which is based on symptoms, may be difficult to establish.⁵ Using a methodology such as the one described here, other authors could also make an estimation.

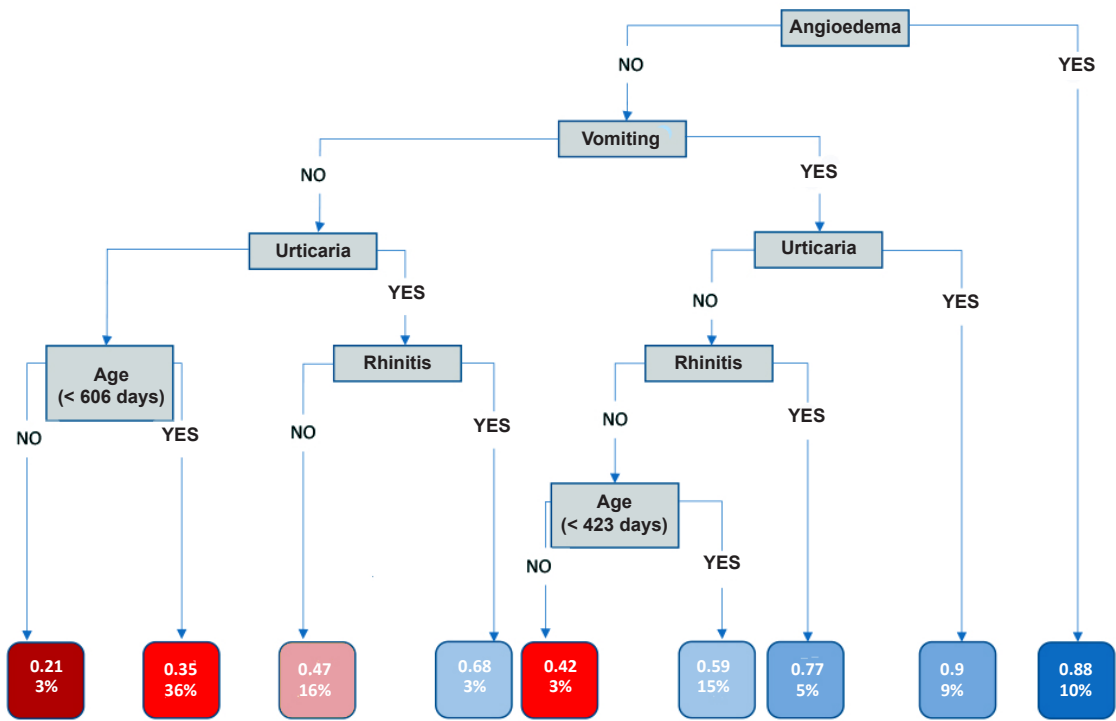
In addition, we explored different cut-off points, as suggested in other studies.⁵ With the different cut-off points, we obtained better post-test probabilities, which allowed us to include more patients above the proposed decision threshold.

A limitation of our study was the presence of cases diagnosed at home, before performing the OFC at the hospital. However, we believe that this study reflects the reality of daily practice in our region, so our results may be useful even in the aforementioned scenario. We also believe that using amino acid formulas from the beginning allowed us to rule out the diagnosis of CMPA with greater reliability.

These analytical tools could be used by other health care teams to add useful information in their clinical decision-making processes in relation to patients with CMPA. ■

Acknowledgments

This article is in memory of Alberto Jorge Lavrut, M.D., who was the Head of the Unit of Allergy of Hospital General de Niños Pedro de Elizalde and one of the most important

FIGURE 2. Prediction tree to determine the probability of being diagnosed with cow's milk protein allergy associated with age, presenting conditions, and/or combinations

* The age cut-off points arise, in the decision tree process, from the division of a parent node into two child nodes; we sought to maximize the difference for the probability of being diagnosed with cow's milk protein allergy between these child nodes. The most intense blue color means the highest probability of being diagnosed with CMPA. The intense red color means the lowest probability. The lighter colors indicate intermediate values. The cut-off point for a change in color is 0.5.

Table 2. Pre- and post-test probability values for different combinations of initial conditions and after applying the positive likelihood ratios corresponding to the tests, according to the original and the modified cut-off points proposed by Calvani

Cut-off points	Test	LR+	Conditions	Pre-test probability	Post-test probability
Original	Casein SPT	4.46	Angioedema	88.0%	97.0%
			Urticaria and vomiting	80.0%	95.0%
Calvani	Milk SPT	6.80	Angioedema	88.0%	97.8%
			Urticaria and vomiting	80.0%	96.2%
			Vomiting and rhinitis, no angioedema	77.0%	95.0%

LR+: positive likelihood ratio.

SPT: skin prick test.

collaborators in this work, in addition to being our friend.

We would also like to thank Francisco Fernández, M.D., for his help with data analysis and manuscript review.

REFERENCES

- Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J.* 2013; 6(1):21.
- Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients.* 2019; 11(5):1051.

3. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, et al. Food allergy: A practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134(5):1016-25.e43.
4. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123(6 Suppl):S365-83.
5. Calvani M, Bianchi A, Reginelli C, Peresso M, Testa A. Oral Food Challenge. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(10):651.
6. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100(4):444-51.
7. Díaz MC, Lavrut AJ, Slullitel P, Souza MV. Utilidad de las pruebas analíticas en el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr*. 2022; 120(1):21-9.
8. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(6):1119-28.e12.
9. Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, et al. Evaluation of the utility of atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 94(5):553-60.
10. Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31(3):423-9.
11. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. The predictive value of the skin prick test wheal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35(9):1220-6.
12. Majamaa H, Moisiö P, Holm K, Kautiainen H, Turjanmaa K. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy*. 1999; 54(4):346-51.
13. Ott H, Baron JM, Heise R, Ocklenburg C, et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy*. 2008; 63(11):1521-8.
14. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, et al. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107(3):548-53.
15. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(4):923-9.

Clínica, auxología y calidad de vida en cincuenta niños, niñas y adolescentes con síndromes de sobrecrecimiento corporal segmentario de un único centro

María V. Wolf^a , Angélica A. Moresco^b , Virginia Fano^a , Silvia Caino^a 

RESUMEN

Introducción. Los síndromes de sobrecrecimiento corporal segmentario son un grupo de enfermedades poco frecuentes caracterizadas por exceso de crecimiento en una o más partes del cuerpo relacionadas, en su mayoría, con mutaciones en mosaico en la vía de señalización *AKT/PI3K/mTOR* y *RAS-MAPK*. Nuestro objetivo fue analizar las características clínicas y auxológicas, y la calidad de vida relacionada a salud (CVRS) en este grupo de pacientes en un hospital de tercer nivel de atención.

Población y métodos. Estudio transversal de una cohorte en seguimiento. Se analizaron edad, sexo, datos sociodemográficos, mediciones antropométricas del segmento afectado y del contralateral, complicaciones, tratamiento, calidad de vida (PedsQL4.0) y dolor. Se calcularon medidas centrales y de dispersión. Se realizó análisis univariado entre calidad de vida y variables incluidas.

Resultados. Se incluyeron 50 pacientes, 29 varones. Mediana de edad 9,95 (r 1,44-17,81) años. El diagnóstico más frecuente fue síndrome de sobrecrecimiento relacionado a *PIK3CA* (PROS) (37/50). Mediana de número de segmentos afectados 2 (r: 1-7) por niño. Cuarenta casos presentaron malformación vascular; 20, capilar. El dolor (24/50) fue la complicación más frecuente. Treinta y un pacientes mostraron asimetría de longitud de miembros inferiores, < 5 cm. La estatura se ubicó entre los centilos 50 y 97 en la mayoría de los niños. Menor CVRS se observó en mujeres, en pacientes con malformación vascular compleja y necesidades básicas insatisfechas (NBI).

Conclusiones. PROS fue el diagnóstico más frecuente. El dolor fue una complicación frecuente. La CVRS fue menor en mujeres, pacientes con malformación vascular combinada y NBI.

Palabras clave: síndromes de sobrecrecimiento; serina-treonina quinasas TOR; RASA1; calidad de vida; PROS, síndromes de sobrecrecimiento relacionados a *PIK3CA*.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-03017>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-03017.eng>

Cómo citar: Wolf MV, Moresco AA, Fano V, Caino S. Clínica, auxología y calidad de vida en cincuenta niños, niñas y adolescentes con síndromes de sobrecrecimiento corporal segmentario de un único centro. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202303017.

^a Servicio de Crecimiento y Desarrollo; ^b Servicio de Genética.

Hospital Nacional de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Silvia Caino: scaino@garrahan.gov.ar

Financiamiento: este trabajo fue parcialmente financiado por una beca de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 31-1-2023

Aceptado: 4-5-2023



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

Los síndromes de sobrecrecimiento corporal segmentario (o localizado) son un grupo de enfermedades poco frecuentes, caracterizadas por exceso de crecimiento en una o más partes del cuerpo asociadas a un espectro de anomalías del crecimiento que varían desde una lesión única en piel o macrodactilia aislada con escasa progresión hasta extensas lesiones que involucran piel, músculo, hueso, tendones, vasos sanguíneos y nervios de una o varias partes del cuerpo. Se identificaron mutaciones somáticas en mosaico en la vía de señalización del crecimiento celular *AKT/PI3K/mTOR* y *RAS-MAPK*, tales como el síndrome de Proteus (gen *AKT1*), PROS (síndromes de sobrecrecimiento relacionado a *PIK3CA*), PHTS (*PTEN Hamartoma Tumor Syndrome*), incluidos los síndromes de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) y Cowden, esclerosis tuberosa (*TSC1/TSC2*), Smith-Kingsmore (*mTOR*), Parkes-Weber y CM-AVM1 (*RASA1*).¹⁻⁷

PROS es un acrónimo que incluye un amplio grupo de síndromes, originalmente considerados como síndromes diferenciados, que actualmente se agrupan bajo el mismo término a medida que se fue identificando que todos son causados por variantes somáticas patogénicas en *PIK3CA*. Incluyen megalencefalia, malformación capilar (M-CAP), CLOVES (sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformación vascular, nevo epidérmico y escoliosis), Klippel-Trenaunay (KT), CLAPO, hemihiperplasia múltiple lipomatosis (HHML), hiperplasia fibroadiposa o sobrecrecimiento (FAO), macrodactilia, lipomatosis facial infiltrativa, displasia megalencefálica (DMEG), hemimegalencefalia (HMEG) y displasia cortical focal (FCD).⁸

Estas entidades pueden asociarse a otras manifestaciones, como malformaciones vasculares, lesiones epidérmicas, anomalías renales, polidactilia y malformaciones cerebrales; se han descrito algunos casos de tumores embrionarios, tales como tumor de Wilms y tumores de ovario.^{9,10} Si bien hay algunos resultados alentadores sobre nuevos tratamientos específicos, no hay hasta el momento un tratamiento curativo. La reducción o la amputación del segmento afectado es la terapéutica empleada en los casos graves para mantener la funcionalidad.¹¹⁻¹³ El pronóstico varía dependiendo de la gravedad de las complicaciones, por su carácter deformante; estas entidades tienen un alto impacto no solo en la salud física, sino también en la salud psicológica de los pacientes

y sus familias.¹⁴

El objetivo del presente estudio fue analizar las características clínicas y auxológicas, y la calidad de vida (CVRS) en niños, niñas y adolescentes con diagnóstico clínico de síndromes de sobrecrecimiento corporal segmentario, relacionados con las vías de señalización del *AKT/PI3K/mTOR* y *RAS-MAPK*, que concurrieron a un hospital pediátrico de tercer nivel entre junio de 2019 y marzo de 2020.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y analítico, de corte transversal, de una cohorte de pacientes en seguimiento en un único centro. El ingreso de pacientes fue consecutivo, entre junio de 2019 y marzo de 2020, de casos que consultaron por primera vez o que asistieron a seguimiento en los Servicios de Crecimiento y Desarrollo, Genética y/o en el Grupo Interdisciplinario de Anomalías Vasculares del Hospital de Pediatría Garrahan.

Se incluyeron niños de 1 a 18 años de edad, que cumplieran los criterios clínicos diagnósticos de síndromes relacionados con la vía de señalización de *AKT/PI3K/mTOR* y *RAS-MAPK*^{3,5-8,15,16} (*Material suplementario*). Se excluyeron los pacientes con otros síndromes genéticos con sobrecrecimiento y aquellos que se negaron a participar. Cada paciente fue evaluado por tres observadores (VW, SC, AM), quienes por consenso decidieron aquellos casos que cumplían los criterios de inclusión, y estos fueron invitados a participar del estudio. Se obtuvo el consentimiento informado de los cuidadores y el asentimiento o el consentimiento del niño según correspondiera por edad.

Un único observador (VW) entrenado realizó la encuesta de CVRS, antropometría (peso, estatura, perímetro cefálico, longitud y perímetro del segmento afectado y del contralateral), evaluación del desarrollo puberal según los estadios de Tanner, encuesta de dolor, registro de datos demográficos, escolaridad del niño y de ambos padres, datos perinatales (peso, talla, edad gestacional), edad y localización de inicio del primer síntoma, diagnósticos y tratamientos previos, complicaciones. Por revisión de historia clínica, se registraron datos de peso y estatura durante el seguimiento y número de consultas al hospital el último año.

INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Variables auxológicas

Las mediciones de peso, estatura y

perímetro cefálico se realizaron siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría.¹⁷ Las longitudes y perímetros del miembro afectado y contralateral sano se obtuvieron según Norton y col.¹⁸ Se utilizó un antropómetro Harpenden, precisión de 1 mm, para las longitudes de segmentos y una cinta milimetrada de calibres argentinos para los perímetros (precisión de 1 mm). Previo al estudio se realizó un período de entrenamiento y se calculó el error técnico de medición (ETM).

PedsQL 4.0

La CVRS se evaluó con el cuestionario PedsQL™ versión 4.0, en niños y adolescentes entre 2 y 18 años. El cuestionario consta de un total de 23 ítems para evaluar el funcionamiento físico (8 ítems), el bienestar emocional (5 ítems), el funcionamiento social (5 ítems) y el funcionamiento escolar (5 ítems), utilizando preguntas referidas al último mes mediante una escala Likert de 0 a 4 (0 = nunca fue un problema, 4 = casi siempre fue un problema). El cuestionario consta de 7 versiones: 4 para ser respondidas por el cuidador (2-4 años, 5-7 años, 8-12 años y 13-18 años de edad) y 3 para que respondan los niños (5-7 años, 8-12 años y 13-18 años de edad). Esta herramienta fue validada en población argentina.¹⁹

Encuesta de dolor

Las características del dolor fueron registradas mediante una encuesta para niños entre 5 y 7 años, y otra para mayores de 7 años de edad. Estas encuestas son utilizadas habitualmente en la evaluación del dolor en el Servicio de Cuidados Paliativos del hospital. Las encuestas comprenden las siguientes variables referidas al último mes: frecuencia, localización y descripción del tipo de dolor (puntada, quema, late, cansancio, adormecimiento, corriente, cosquillitas), intensidad y medicación para el dolor. La intensidad se midió en escala con caras (*Faces Pain Scale-Revised*, FPS-R) cuyos valores son 0 (ausencia de dolor) y 10 (máximo dolor) en ambos grupos etarios.^{20,21} Para el grupo de niños entre 5 y 7 años, los valores posibles son nunca = 0, algunas veces = 1, casi siempre = 2. Para el grupo de pacientes mayores de 7 años, los valores posibles son nunca = 0, casi nunca = 1, algunas veces = 2, frecuentemente = 3 y casi siempre = 4.

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo de las variables continuas mediante medidas de tendencia central y de dispersión, y se presentan proporciones para las categóricas. Se realizó análisis univariado entre CVRS, variable dependiente y variables independientes, como edad, sexo, NBI (necesidades básicas insatisfechas), presencia de dolor, de malformación vascular, tipo de malformación vascular (simple vs. combinada) y número de segmentos afectados.

Se analizaron longitudinalmente los datos de crecimiento de estatura y se calculó la mediana y el rango del puntaje Z a la última consulta. El puntaje Z se calculó con el método LMS para las referencias argentinas.²² Para los datos de nacimiento, se utilizó Intergrowth-21.²³ En cada paciente se obtuvo la diferencia (en cm) de perímetro y longitud del segmento afectado respecto al contralateral sano.

Los datos se registraron en RedCap y se analizaron en Statistix 8.0.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Docencia, Ética e Investigación del Hospital Garrahan y fue parcialmente financiado por una beca de investigación de la Sociedad Argentina de Pediatría.

RESULTADOS

Características clínicas

Se incluyeron 50 pacientes, 29 varones. La mediana de edad a la última consulta fue 9,95 años (r: 1,44-17,87) y la mediana de años de seguimiento 3,53 años (r: 0-15,69). Las características de la muestra se describen en la *Tabla 1*.

Treinta y siete casos cumplieron criterios clínicos diagnósticos de PROS (CLOVES 7, KT 6, M-CAP 3, FAO 2, macrodactilia aislada 1, no especificados dentro del espectro de sobrecrecimiento PROS 18), 5 de síndromes relacionados a gen *RASA1* (3 Parkes Weber, 2 casos CM-AVM1) y 3 tuvieron características clínicas de alteración en gen *PTEN* (BRRS). Cinco pacientes no pudieron ser clasificados, debido a la superposición de signos clínicos, pero cumplían los criterios de inclusión. Dos casos tenían antecedentes familiares de sobrecrecimiento (CM-AVM1 y BRRS).

El primer síntoma referido por los padres estuvo presente al nacer en 46 de 50 casos y en la totalidad antes de los 6 meses de edad. El primer síntoma fue sobrecrecimiento (n = 12), malformación vascular (n = 17), sobrecrecimiento

TABLA 1. Características de la población (n = 50)

Edad decimal en años, mediana (rango)	9,95 (1,44-17,87)
Sexo, (V/M)	1,38
Procedencia, n (%)	
CABA	5 (10)
Pcia. de Buenos Aires	25 (50)
Otra provincia	20 (40)
NBI, n (%)	14 (28)
CUD, n (%)	23 (46)
Escolaridad acorde a edad, n (%)	44 (91,7)
Retraso madurativo y/o DI, n (%)	11 (22)

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; NBI: necesidades básicas insatisfechas; CUD: certificado único de discapacidad; DI: discapacidad intelectual; ED: edad decimal; n: número.

y malformación vascular (n = 19), lipoma en tronco (n = 1) y pie bot (n = 1). La mediana de edad de aparición del sobrecrecimiento fue en la etapa neonatal (RIC: neonato-0,33 años); en 6 pacientes el sobrecrecimiento se observó luego del año de edad (PROS 2, BRRS 1, CMAVM1 1 y no clasificado 1); el más tardío fue a los 5 años en un niño con diagnóstico de CMAVM1. La localización más frecuente del sobrecrecimiento fue en miembros inferiores. Los padres refirieron que el sobrecrecimiento permaneció estable desde el nacimiento en 23 pacientes (46 %).

La mediana de segmentos afectados por niño fue 2 (r: 1-7); los miembros inferiores fueron la localización más frecuente (n = 42). Otras regiones corporales afectadas fueron miembros superiores (n = 19), cabeza y cuello (n = 18), tórax (n = 8), dorso (n = 9) y manos (n = 13). Presentaron asimetría de longitud de miembros inferiores 31 pacientes. La mediana de diferencia de longitud de miembros inferiores fue 1,3 cm (r: 0,5-5,0). Nueve pacientes presentaron macrodactilia en manos y 5 en pies. En ambos casos, el segundo y tercer dedo fueron los más afectados.

Cuarenta pacientes presentaron malformación vascular (80 %), de los cuales el 50 % (n = 20) fue capilar y el 50 % (n = 20) combinada (7 malformación capilar, linfática y venosa; 6 malformación capilar y venosa; 4 malformación capilar y arteriovenosa; 1 malformación capilar, linfática y arteriovenosa; 1 malformación linfática y venosa; 1 malformación linfática y capilar).

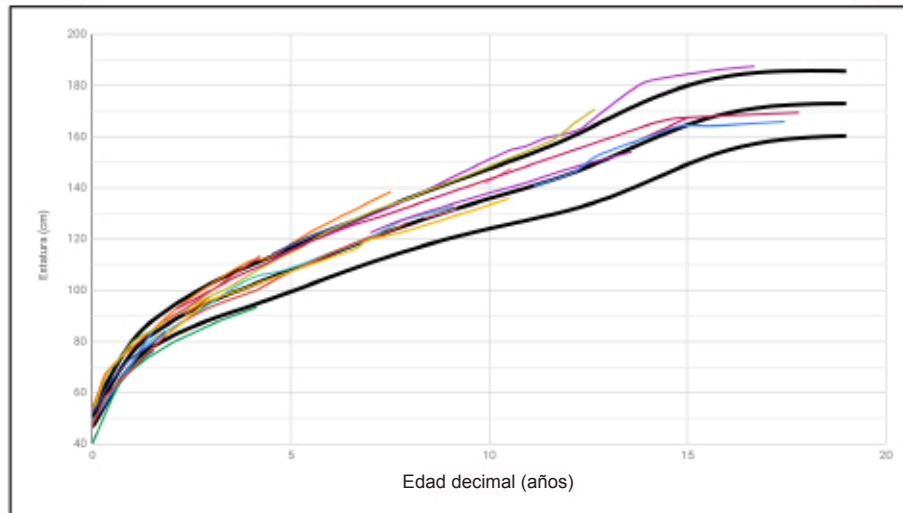
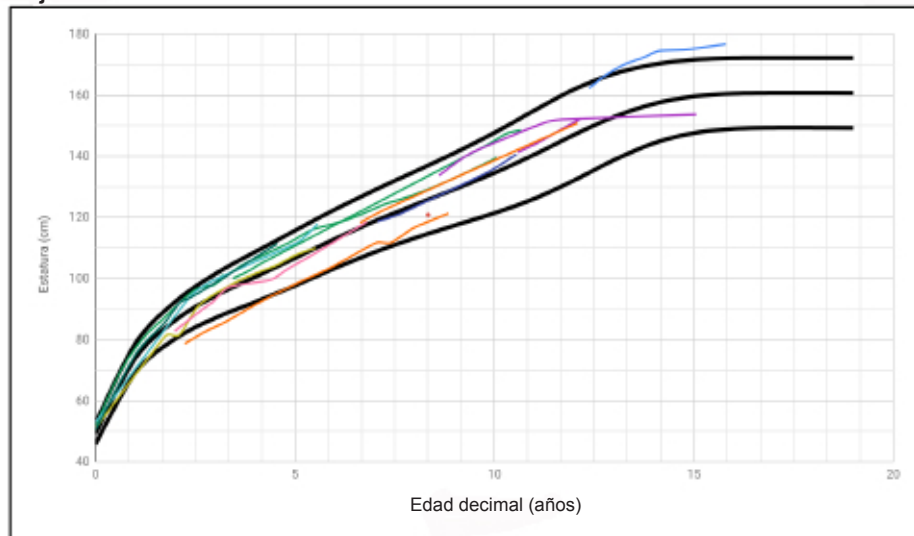
Las complicaciones esqueléticas observadas fueron limitación articular (n = 6), alteración del eje de miembros inferiores (n = 5) y alteración

del eje de falanges (n = 2). Las complicaciones extraesqueléticas fueron dolor en 24 casos, efusión linfática (n = 2), trombosis venosa profunda (n = 2), sangrado (n = 11), infecciones asociada a malformación vascular (n = 12) y prurito local (n = 2). No se registraron tumores malignos en esta muestra. La mediana del número de consultas al hospital en el último año fue 5 (RIC 2-9); el número máximo de consultas fue 28, en una niña con diagnóstico de PROS (KT).

Los tratamientos fueron analgésicos (n = 7), sirolimus (n = 3), láser pulsado (n = 6), realce en el miembro inferior corto (n = 18), amputación del segmento afectado y/o epifisiodesis (n = 9), resección de masa (n = 7) y esclerosis percutánea o embolización (n = 3).

La mediana de puntaje Z de peso al nacimiento de niños a término (n = 36) fue 0,82 DE (RIC: 0,18-1,51) en niñas y 1,14 DE (RIC: 0,11-1,42) en varones. La mediana de puntaje Z de estatura a la última consulta fue 0,33 DE (RIC: -0,34-2,00) para varones y Z = 0,17 DE (RIC: -0,41-0,74) en niñas. El desarrollo puberal avanzado se observó en 5 niñas y 3 varones. En la *Figura 1*, se muestran los datos de estatura de varones y mujeres graficados sobre las referencias argentinas, donde se observa cruce de centilos hacia arriba en los primeros años de vida. En 4 varones y 1 niña la estatura, a la última consulta, se ubicó arriba del centilo 97.

Presentaron macrocefalia 6 casos, cuyos diagnósticos clínicos fueron M-CAP (n = 3), sospecha clínica de mutación en *RASA1* (n = 1) y 2 no clasificados (uno de ellos con trastornos del lenguaje).

FIGURA 1. Curvas de crecimiento en estatura**Varones****Mujeres**

Las líneas negras representan los centiles 3, 50 y 97 de las referencias argentinas de estatura.¹⁷

Calidad de vida

La CVRS global referida por los niños fue en funcionamiento físico 70,6 (DE 17,5), emocional 66,7 (DE 20,9), social 78,1 (DE 21,7) y escolar 63,7 (DE 21,6). No observamos diferencias significativas entre los puntajes referidos por los niños y sus cuidadores (*Tabla 2*).

Se observó que la CVRS fue menor en niños de 5 a 12,9 años, el componente psicosocial fue 5 puntos menor en mujeres, 10 puntos menor en niños con NBI y, en el componente físico, 4 puntos menor en niños con malformación vascular combinada (*Tabla 3*).

Dolor

Veinticuatro de los pacientes presentaron dolor, de los cuales 18 tenían malformación vascular asociada siendo combinada en 12 de los casos. La intensidad del dolor fue grave en 5 niños. Las características del dolor referido con mayor frecuencia fue tipo puntada ($n = 14$) y cansancio o peso ($n = 9$). Siete pacientes requirieron tratamiento farmacológico: 6 AINES y 1 morfina. Diez de 24 niños que presentaron dolor suspendieron las actividades cotidianas; 4 dejaron de ir a la escuela, 3 caminar, 2 jugar y 1 dormir.

TABLA 2. Calidad de vida relacionada con la salud (PedsQL4.0)

Respuesta de los niños

Edad/Funcionamiento	Físico x (RIC)	Emocional x (RIC)	Social x (RIC)	Escolar x (RIC)
5-7 años (n = 9)	68,75 (56,3-75,0)	70,0 (60,0-90,0)	100,0 (70,0-100,0)	60,0 (40,0-60,0)
8-12 años (n = 18)	71,9 (59,3-81,2)	67,5 (60,0-80,0)	70,0 (48,7-95,0)	62,5 (36,2-78,8)
13-18 años (n = 12)	73,4 (66,4-82,0)	67,5 (48,8-80,0)	87,5 (78,8-91,3)	80,0 (70,0-90,0)

Respuesta de los cuidadores

Edad/Funcionamiento	Físico x (RIC)	Emocional x (RIC)	Social x (RIC)	Escolar x (RIC)
2-4 años (n = 4)	73,4 (49,3-92,9)	80,0 (80,0-100,0)	95,0 (80,0-100,0)	75,0 (72,5-83,3)
5-7 años (n = 9)	78,1 (65,6-81,25)	60,0 (60,0-80,0)	80,0 (70,0-90,0)	80,0 (55,0-90,0)
8-12 años (n = 18)	71,9 (57,8-90,6)	60,0 (45,0-75,0)	80,0 (42,5-85,0)	70,0 (50,0-85,0)
13-18 años (n = 12)	81,3 (70,3-89,1)	65,0 (53,7-86,3)	90,0 (77,5-90,0)	75,0 (57,5-85,0)

x (RIC): mediana y rango intercuartílico; n: número.

TABLA 3. Calidad de vida relacionada a la salud en niños entre 5 y 18 años de edad (n = 39). Análisis univariado

Variable	Componente físico X (DE)	Componente psicosocial X (DE)	CVRS total X (DE)
Edad (años)			
5-7 (n = 9)	65,3 (20,0)	67,4 (19,7)	66,9 (19,0)
8-12 (n = 18)	71,4 (16,2)	66,9 (19,3)	68,0 (17,8)
13-18 (n = 12)	73,4 (18,1)	75,0 (11,7)	74,6 (12,2)
Sexo			
Femenino (n = 18)	72,6 (20,2)	66,9 (19,9)	68,4 (19,6)
Masculino (n = 21)	68,9 (15,1)	71,7 (14,9)	70,9 (13,7)
Dolor			
Sí (n = 19)	70,9 (15,1)	70,9 (15,3)	70,9 (14,4)
No (n = 20)	70,3 (19,9)	68,1 (19,4)	68,6 (18,6)
MAV compleja			
Sí (n = 19)	70,2 (11,4)	71,1 (14,0)	70,8 (12,5)
No (n = 13)	74,5 (21,3)	73,8 (16,5)	74,0 (16,4)
NBI			
Sí (n = 10)	69,9 (21,1)	62,2 (22,3)	64,1 (21,7)
No (n = 29)	70,8 (16,5)	72,0 (14,9)	71,7 (14,3)

X (DE): media y desvío estándar; CVRS: calidad de vida relacionada a la salud; MAV: malformaciones arteriovenosas; NBI: necesidades básicas insatisfechas; n: número.

DISCUSIÓN

Presentamos el primer estudio local de crecimiento y CVRS en niños con síndromes de sobrecrecimiento corporal segmentario asociados a las vías de señalización intracelular *AKT/PI3K/mTOR* y *RAS-MAPK*.

El diagnóstico más frecuente fue PROS (síndromes de sobrecrecimiento asociados a mutaciones en *PIK3CA*) y el sobrecrecimiento corporal se presentó en los primeros 6 meses de vida en 33 de 36 pacientes, coincidentemente con lo publicado por otros autores.^{3,8,9}

El crecimiento longitudinal de estatura, si bien en centílos altos, fue normal respecto a la población argentina. Esto sugiere que la desregulación del crecimiento sería local o segmentaria, y consecuencia de variantes patogénicas somáticas, en mosaico en el gen *PIK3CA*, lo cual coincide con lo publicado previamente por otros autores.⁸

El 60 % de los pacientes mostraron asimetría de longitud de miembros inferiores >1 cm, pero ninguno >5 cm, similar a pacientes con diagnóstico de sobrecrecimiento lateral aislado publicado recientemente por el mismo centro.²⁴ Menor a lo observado en otras condiciones de sobrecrecimiento, tales como síndrome de Proteus.¹³

Las asimetrías corporales plantean para el pediatra un desafío diagnóstico y de tratamiento. Nuestra experiencia recientemente publicada en niños con sobrecrecimiento corporal aislado muestra datos de crecimiento general y de la magnitud de la asimetría similares.²⁴ Sin embargo, en el presente estudio, se observó que los pacientes con sobrecrecimiento corporal segmentario asociados a variantes patogénicas somáticas en mosaico en las vías del *AKT/PI3K/mTOR* y *RAS-MAPK* presentan una mayor complejidad por otros signos y síntomas acompañantes, y complicaciones.

La CVRS fue menor a lo reportado en niños argentinos sanos y similar a otras poblaciones de niños con enfermedades crónicas de nuestro hospital utilizando la misma herramienta.¹⁹ Si bien no hemos encontrado estudios acerca de CVRS en este grupo de pacientes pediátricos a nivel internacional ni local, un metanálisis en niños y adultos con malformación vascular mostró una menor calidad de vida asociada al dolor y a la localización en cara y cuello de la malformación vascular.^{25,26}

En esta muestra encontramos una tendencia a menor CVRS en pacientes con malformación

vascular combinada, al igual que lo publicado por Fahrni *et al.*,²⁶ en 71 pacientes mayores de 16 años de edad. La menor CVRS observada en el grupo de mujeres podría estar relacionada con la imagen corporal si bien este aspecto no fue estudiado; hay autores que señalan la estigmatización social de estos niños.¹⁴

Como debilidad del estudio, el grupo de pacientes analizados fue muy heterogéneo, incluyó cuadros clínicos con diferente grado de gravedad y complicaciones, como es de esperar en patologías muy infrecuentes asociadas a mosaicismos de bajo o muy bajo grado. Por otro lado, los criterios de inclusión utilizados para el diagnóstico se basaron en signos clínicos exclusivamente, sin confirmación molecular. Si bien en la mayoría de los casos se pudo llegar a un diagnóstico clínico, algunos pacientes no pudieron ser clasificados por superposición de los criterios clínicos. Como fortaleza, mencionamos que todas las mediciones antropométricas fueron realizadas por un único observador entrenado, lo cual disminuye el error técnico de medición.

CONCLUSIONES

PROS fue el diagnóstico más frecuente. El dolor fue una complicación frecuente e impactó en las actividades cotidianas. La CVRS mostró una tendencia a ser menor en mujeres, en pacientes con malformación vascular combinada y con NBI.

Colaboradores

Grupo Interdisciplinario de Anomalías Vasculares del Hospital Nacional de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. ■

Material suplementario disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/3017_AO_Wolf_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Tatton-Brown K, Weksberg R. Molecular Mechanisms of Childhood Overgrowth. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013; 163C(2):71-5.
2. Nathan N, Keppler-Noreuil KM, Biesecker LG, Moss J, Darling TN. Mosaic Disorders of the PI3K/PTEN/AKT/TSC/mTORC1 Signaling Pathway. *Dermatol Clin*. 2017; 35(1):51-60.
3. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker V, Semple RK, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): Diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A*. 2015; 167A(2):287-95.
4. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, Johnston JJ, et al. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 365(7):611-9.

5. Sapp JC, Buser A, Burton-Akright J, Keppler-Noreuil KM, Biesecker LG. A dyadic genotype-phenotype approach to diagnostic criteria for Proteus syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019; 181(4):565-70.
6. Tan MH, Mester J, Peterson C, Yang Y, et al. A clinical scoring system for selection of patients for **PTEN** mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *Am J Hum Genet*. 2011; 88(1):42-56.
7. Gordo G, Tenorio J, Arias P, Santos-Simarro F, et al. mTOR mutations in Smith-Kingsmore syndrome: Four additional patients and a review. *Clin Genet*. 2018; 93(4):762-75.
8. Mirzaa G, Graham JM Jr, Keppler-Noreuil K. PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Everman DB, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. [Acceso: 25 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153722/>
9. Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, Parker V, et al. Clinical delineation and natural history of the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A(7):1713-33.
10. Uller W, Fishman SJ, Alomari AI. Overgrowth syndromes with complex vascular anomalies. *Semin Pediatr Surg*. 2014; 23(4):208-15.
11. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*. 2018; 558(7711):540-6.
12. Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, Darling TN, et al. Pharmacodynamic Study of Miransertib in Individuals with Proteus Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2019; 104(3):484-91.
13. Tosi LL, Sapp JC, Allen ES, O'Keefe RJ, Biesecker LG. Assessment and management of the orthopedic and other complications of Proteus syndrome. *J Child Orthop*. 2011; 5(5):319-27.
14. Turner J, Biesecker B, Leib J, Biesecker L, Peters KF. Parenting children with Proteus syndrome: experiences with, and adaptation to, courtesy stigma. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A(18):2089-97.
15. Bayrak-Toydemir P, Stevenson DA. Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. [Acceso: 5 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK52764/>
16. Yehia L, Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. [Acceso: 5 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>
17. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento Físico. 4ta ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2021.
18. Norton K, Olds T. Anthropometrica: a textbook of body measurement for sports and health courses. Sidney: UNSW press; 1996.
19. Roizen M, Rodriguez S, Bauer G, Medin G, et al. Initial validation of the Argentinean Spanish version of the PedsQL 4.0 Generic Core Scales in children and adolescents with chronic diseases: acceptability and comprehensibility in low-income settings. *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 6:59.
20. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. 2001; 93(2):173-83.
21. McCaffery M, Beebe A. Pain in Children. Special considerations. In: Beebe A, McCaffery M (ed). Pain: Clinical Manual of Nursing Practice. St. Louis: C.V. Mosby Company; 1989.
22. Lejarraga H, del Pino M, Fano V, Caino S, Cole TJ. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos. Incorporación de los datos de OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentilos para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(2):126-33.
23. Intergrowth-21st. Oxford University, 2022. [Acceso: 5 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/es>
24. Romaris MJ, Caino S, Adamo P, Fano V. Sobrecrecimiento lateral aislado - caracterización auxológica y clínico-radiológica de una cohorte de 76 casos de un único centro. *Arch Argent Pediatr*. 2022; 120(6):405-14.
25. Nguyen HL, Bonadurer 3rd GF, Tollefson MM. Vascular Malformations and Health-Related Quality of Life: a Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2018; 154(6):661-9.
26. Fahrni J, Cho E, Engelberger RP, Baumgartner I, von Känel R. Quality of life in patients with congenital vascular malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. January 2014; 2(1):46-51.

Clinical and auxological characteristics and quality of life of 50 children and adolescents with segmental overgrowth syndromes at a single center

María V. Wolf^a , Angélica A. Moresco^b , Virginia Fano^a , Silvia Caino^a 

ABSTRACT

Introduction. Segmental overgrowth syndromes are a group of rare diseases characterized by overgrowth in one or more parts of the body, mostly related to mosaic mutations in the *AKT/PI3K/mTOR* and *RAS-MAPK* signaling pathway. Our objective was to analyze the clinical and auxological characteristics and health-related quality of life (HRQoL) in this group of patients at a tertiary care hospital.

Population and methods. Cross-sectional study of a follow-up cohort. Age, sex, sociodemographic data, anthropometric measurements of the affected and contralateral segments, complications, treatment, quality of life (PedsQL 4.0), and pain were analyzed. Central and dispersion measures were estimated. A univariate analysis between the quality of life and study variables was done.

Results. A total of 50 patients were included; 29 were males. Median age: 9.95 (r: 1.44–17.81) years. The most common diagnosis was *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS) (37/50). The median number of affected segments was 2 (r: 1–7) per patient. Vascular malformations were observed in 40, and capillary malformations, in 20 patients. Pain was the most common complication (24/50). An asymmetry of the lower extremities of < 5 cm was observed in 31 patients. In most children, height was between the 50th and 97th percentiles. A lower HRQoL was observed among girls, patients with complex vascular malformations, and those with unmet basic needs (UBNs).

Conclusions. PROS was the most common diagnosis. Pain was the most common complication. HRQoL was lower among girls, patients with combined vascular malformations, and those with UBNs.

Keywords: overgrowth syndromes; serine/threonine-protein kinase TOR; RASA1; quality of life; PROS, *PIK3CA*-related overgrowth spectrum.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-03017.eng>

To cite: Wolf MV, Moresco AA, Fano V, Caino S. Clinical and auxological characteristics and quality of life of 50 children and adolescents with segmental overgrowth syndromes at a single center. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202303017.

^a Department of Growth and Development; ^b Department of Genetics.

Hospital Nacional de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Silvia Caino: scaino@garrahan.gov.ar

Funding: This study was partially funded through a fellowship granted by the Sociedad Argentina de Pediatría.

Conflict of interest: None.

Received: 1-31-2023

Accepted: 5-4-2023



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

Segmental (or localized) overgrowth syndromes are a group of uncommon diseases characterized by overgrowth in 1 or more parts of the body associated with a spectrum of growth abnormalities ranging from a single skin lesion or isolated macrodactyly with little progression, to extensive lesions involving the skin, muscle, bone, tendons, blood vessels, and nerves in 1 or more parts of the body. Somatic mosaicism was identified in the *AKT/PI3K/mTOR* and *RAS-MAPK* cell growth signaling pathways, such as the Proteus syndrome (*AKT1* gene), PROS (*PIK3CA*-related overgrowth spectrum), PHTS (PTEN hamartoma tumor syndrome), and including the Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS), the Cowden syndrome, tuberous sclerosis (*TSC1/TSC2* gene), the Smith-Kingsmore syndrome (*mTOR* gene), the Parkes-Weber syndrome, and CM-AVM1 (*RASA1* gene).¹⁻⁷

PROS encompasses a broad group of syndromes, originally considered distinct syndromes, which are now grouped under the same term because it has been established that they are all caused by pathogenic somatic variants in the *PIK3CA* gene. PROS includes megalencephaly, capillary malformation (CM), congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevis, spinal/skeletal anomalies/scoliosis (CLOVES) syndrome, Klippel-Trenaunay (KT) syndrome, CLAPO syndrome, hemihyperplasia-multiple lipomatosis syndrome (HHML), fibroadipose hyperplasia or overgrowth (FAO), macrodactyly, infiltrative facial lipomatosis, dysplastic megalencephaly (DMEG), hemimegalencephaly (HME), and focal cortical dysplasia (FCD).⁸

These conditions may be associated with other manifestations, such as vascular malformations, epidermal lesions, renal anomalies, polydactyly, and brain malformations; also, some cases of embryonal tumors have been described, such as Wilms tumor and ovarian tumors.^{9,10} While some results on new specific treatments have been encouraging, there is yet no curative treatment. Reduction or amputation of the affected segment is the therapy of choice for severe cases to maintain functionality.¹¹⁻¹³ The prognosis varies depending on the severity of complications, due to their deforming nature; these conditions have a high impact not only on physical health, but also on the psychological health of patients and their families.¹⁴

The objective of this study was to analyze the

clinical and auxological characteristics and the health-related quality of life (HRQoL) of children and adolescents who have been diagnosed with segmental overgrowth syndromes related to the *AKT/PI3K/mTOR* and *RAS-MAPK* signaling pathways who were seen at a tertiary care children's hospital between June 2019 and March 2020.

POPULATION AND METHODS

This was an observational, analytical, cross-sectional study of a cohort of patients receiving follow-up at a single center. Patients were included consecutively between June 2019 and March 2020, whether they had consulted for the first time or were being followed-up by the Department of Growth and Development, the Department of Genetics, or the Interdisciplinary Team of Vascular Anomalies of Hospital de Pediatría Garrahan.

Children aged 1 to 18 years who met the diagnostic clinical criteria of syndromes related to the *AKT/PI3K/mTOR* and *RAS-MAPK* signaling pathways were included^{3,5-8,15,16} (*Supplementary material*). Patients with other genetic overgrowth syndromes and those who refused to participate were excluded. Each patient was assessed by 3 observers (VW, SC, AM), who decided by consensus which patients met the inclusion criteria, and these were invited to participate in the study. The informed consent was obtained from caregivers and assent or consent from the child/adolescent as appropriate for their age.

A trained observer (VW) administered the HRQoL questionnaire, obtained the anthropometric data (weight, height, head circumference, length and circumference of the affected and contralateral segment), assessed pubertal development as per Tanner stages, administered the pain questionnaire, and recorded demographic data, level of education of the patient and their parents, perinatal data (weight, height, gestational age), age at and location of onset of the first symptom, previous diagnoses and treatments, and complications. Data on weight and height during follow-up and the number of visits to the hospital in the past year were recorded based on a review of medical records.

MEASUREMENT INSTRUMENTS

Auxological variables

Weight, height, and head circumference were measured in accordance with the

recommendations by the Sociedad Argentina de Pediatría.¹⁷ The length and circumference of the affected and the healthy contralateral extremities were measured according to Norton et al.¹⁸ Segment length was measured using a Harpenden anthropometer with a 1-mm precision, while segment circumference was measured using a Calibres Argentinos tape (1 mm precision). Training was conducted prior to the study, and the technical error of measurement (TEM) was estimated.

PedsQL 4.0

HRQoL was assessed using the PedsQL™ questionnaire, version 4.0, for children and adolescents aged 2 to 18 years. The questionnaire consists of a total of 23 items that assess physical functioning (8 items), emotional functioning (5 items), social functioning (5 items), and school functioning (5 items) based on questions referring to the past month using a Likert scale scoring from 0 to 4 (0 = never a problem, 4 = almost always a problem). There are 7 versions of the questionnaire: 4 are completed by caregivers (2–4 years old, 5–7 years old, 8–12 years old, 13–18 years old) and 3 are completed by children (5–7 years old, 8–12 years old, 13–18 years old). This tool has been validated in the Argentine population.¹⁹

Pain scale

The characteristics of pain were recorded using a questionnaire for children aged 5 to 7 years and one for those older than 7 years. These questionnaires are routinely used in the assessment of pain at the hospital's Department of Palliative Care. The questionnaires include the following variables referring to the past month: frequency, location, and description of type of pain (piercing, burning, throbbing, tiring, dull, electric shock, tingling), severity, and pain medication. Severity was measured using the Faces Pain Scale-Revised, FPS-R, which scores between 0 (no pain) and 10 (maximum pain) in both age groups.^{20,21} For the group of children aged 5 to 7 years, possible values were never = 0, sometimes = 1, and almost always = 2. For the group of children older than 7 years, possible values were never = 0, almost never = 1, sometimes = 2, frequently = 3, and almost always = 4.

Statistical analysis

A descriptive analysis was performed for

continuous variables using measures of central tendency and dispersion, and proportions were described for categorical variables. A univariate analysis was done for HRQoL, the dependent variable, and the independent variables, such as age, sex, unmet basic needs (UBNs), presence of pain, vascular malformation, type of vascular malformation (single versus combined), and number of affected segments.

Data for growth in terms of height were analyzed longitudinally, and the median and range of the Z-score at the last visit were estimated. The Z-score was estimated using the LMS method for the Argentine reference populations of children.²² The Intergrowth-21st standard was used for birth data.²³ In each patient, the difference (in cm) in the circumference and length of the affected segment was obtained in comparison to the healthy contralateral segment.

Data were recorded in RedCap and analyzed using the Statistix 8.0 software.

This study was approved by the Teaching, Ethics, and Research Committee of Hospital Garrahan and was partially funded through a fellowship granted by the Sociedad Argentina de Pediatría.

RESULTS

Clinical characteristics

A total of 50 patients were included; 29 were males. Their median age at the time of the first consultation was 9.95 years (r: 1.44–17.87) and the median duration of follow-up was 3.53 years (r: 0–15.69). The sample characteristics are described in *Table 1*.

A total of 37 patients met the diagnostic clinical criteria for PROS (CLOVES: 7, KT: 6, CM: 3, FAO: 2, isolated macrodactyly: 1, unspecified syndrome in the PROS: 18); 5 met the criteria for *RASA1*-related syndromes (Parkes-Weber: 3, CM-AVM1: 2); and 3 showed clinical characteristics of alterations in the *PTEN*-gene (BRRS). It was not possible to establish a classification in 5 patients due to overlapping clinical signs, but they met the inclusion criteria. Two patients had a family history of overgrowth (CM-AVM1 and BRRS).

The first symptom reported by parents was present at birth in 46 of 50 patients and, in all cases, before 6 months of age. The first symptom was overgrowth (n = 12), vascular malformation (n = 17), overgrowth and vascular malformation (n = 19), lipoma of the trunk (n = 1), and clubfoot (n = 1). The median age at the time of overgrowth onset corresponded to the neonatal period (IQR:

TABLE 1. Characteristics of the population (n = 50)

Decimal age in years, median (range)	9.95 (1.44–17.87)
Sex, (M/F)	1.38
Place of origin, n (%)	
CABA	5 (10)
Province of Buenos Aires	25 (50)
Other provinces	20 (40)
UBNs, n (%)	14 (28)
UCD, n (%)	23 (46)
Age-appropriate level of education, n (%)	44 (91.7)
Developmental delay and/or ID, n (%)	11 (22)

CABA: Autonomous City of Buenos Aires; UBNs: unmet basic needs; UCD: unique certificate of disability; ID: intellectual disability; n: number.

neonate–0.33 years); in 6 patients, overgrowth was observed after 1 year old (PROS: 2, BRRS: 1, CM-AVM1: 1, and unspecified: 1); and the latest onset was in a 5-year-old child diagnosed with CM-AVM1. The most common location was overgrowth in the lower extremities. Parents indicated that the overgrowth remained stable since birth in 23 patients (46%).

The median number of affected segments per child was 2 (r: 1–7); the most common location was in the lower extremities (n = 42). Other body regions involved were the upper extremities (n = 19), head and neck (n = 18), chest (n = 8), back (n = 9), and hands (n = 13). Asymmetry in the length of lower extremities was observed in 31 patients. The median difference in the length of lower extremities was 1.3 cm (r: 0.5–5.0). Macrodactyly was observed in the hands of 9 patients and the feet of 5 patients. The second and third toes and the index and middle fingers were affected the most.

A total of 40 patients had vascular malformation (80%); of these, 50% (n = 20) corresponded to a capillary malformation and 50% (n = 20), to a combined malformation (7 had a capillary lymphatic venous malformation; 6, a capillary venous malformation; 4, a capillary arteriovenous malformation; 1, a capillary lymphatic arteriovenous malformation; 1, a lymphatic venous malformation; and 1, a capillary lymphatic malformation).

Observed skeletal complications included joint limitations (n = 6), lower limb misalignment (n = 5), and phalangeal misalignment (n = 2). Extra-skeletal complications included pain in 24 patients, lymphatic effusion (n = 2), deep vein

thrombosis (n = 2), bleeding (n = 11), infections associated with vascular malformation (n = 12), and localized pruritus (n = 2). No malignant tumors were recorded in this sample. The median number of hospital visits in the past year was 5 (IQR: 2–9); the maximum number of visits was 28, in a girl diagnosed with PROS (TK).

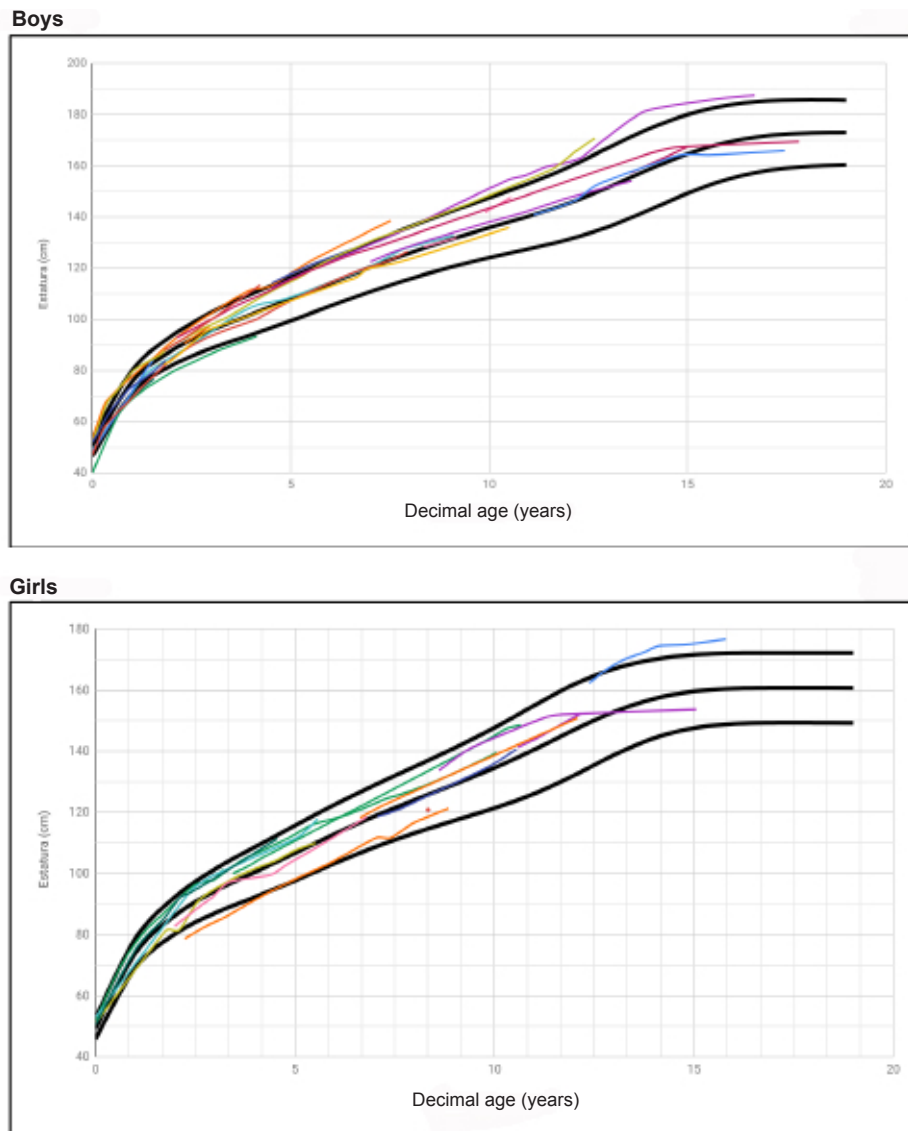
Treatment included pain medication (n = 7), sirolimus (n = 3), pulsed laser (n = 6), lift for the short leg (n = 18), amputation of the affected segment and/or epiphysiodesis (n = 9), mass resection (n = 7), and percutaneous sclerosis or embolization (n = 3).

The median Z-score for birth weight in children born at term (n = 36) was 0.82 SD (IQR: 0.18–1.51) among girls and 1.14 SD (IQR: 0.11–1.42) among boys. The median Z-score for height at the time of the last consultation was 0.33 SD (IQR: –0.34–2.00) among boys and 0.17 SD (IQR: –0.41–0.74) among girls. Advanced pubertal development was noted in 5 girls and 3 boys. *Figure 1* shows height data for boys and girls plotted based on the Argentine references, where an upward percentile crossing is observed in the first years of life. In 4 boys and 1 girl, height at the time of the last consultation was above the 97th percentile.

Macrocephalus was observed in 6 patients, who were diagnosed with CM (n = 3), suspected mutation in the *RASA1* gene (n = 1), and 2 patients were unclassified (1 had a language disorder).

Quality of life

The global HRQoL score reported by the children was 70.6 (SD: 17.5) for physical functioning, 66.7 (SD: 20.9) for emotional

FIGURE 1. Curves of growth in height

The black lines correspond to the 3rd, 50th, and 97th percentiles of the Argentine references for height.¹⁷

functioning, 78.1 (SD: 21.7) for social functioning, and 63.7 (SD: 21.6) for school functioning. No significant differences were observed between the scores obtained by children and their caregivers (Table 2).

The HRQoL was lower in children aged 5 to 12.9 years; the psychosocial component was 5 points lower among girls, 10 points lower among children with UBNs, and, in the physical component, 4 points lower in children with combined vascular malformations (Table 3).

Pain

A total of 24 patients had pain; of these, 18 had associated vascular malformation, which corresponded to combined malformations in 12 of the patients. Pain was severe in 5 children. The most common characteristics of pain corresponded to piercing pain (n = 14) and tiring or heavy pain (n = 9). Drug treatment was required in 7 patients: 6 NSAIDs and 1 morphine. Of the 24 children who had pain, 10 stopped their activities of daily living; 4 stopped going to school; 3 stopped walking; 2 stopped playing; and 1 stopped sleeping.

TABLE 2. Health-related quality of life (PedsQL 4.0)

Children's answers				
Age/Functioning	Physical x (IQR)	Emotional x (IQR)	Social x (IQR)	School x (IQR)
5-7 years (n = 9)	68.75 (56.3–75.0)	70.0 (60.0–90.0)	100.0 (70.0–100.0)	60.0 (40.0–60.0)
8-12 years (n = 18)	71.9 (59.3–81.2)	67.5 (60.0–80.0)	70.0 (48.7–95.0)	62.5 (36.2–78.8)
13-18 years (n = 12)	73.4 (66.4–82.0)	67.5 (48.8–80.0)	87.5 (78.8–91.3)	80.0 (70.0–90.0)
Caregivers' answers				
Age/Functioning	Physical x (IQR)	Emotional x (IQR)	Social x (IQR)	School x (IQR)
2-4 years (n = 4)	73.4 (49.3–92.9)	80.0 (80.0–100.0)	95.0 (80.0–100.0)	75.0 (72.5–83.3)
5-7 years (n = 9)	78.1 (65.6–81.25)	60.0 (60.0–80.0)	80.0 (70.0–90.0)	80.0 (55.0–90.0)
8-12 years (n = 18)	71.9 (57.8–90.6)	60.0 (45.0–75.0)	80.0 (42.5–85.0)	70.0 (50.0–85.0)
13-18 years (n = 12)	81.3 (70.3–89.1)	65.0 (53.7–86.3)	90.0 (77.5–90.0)	75.0 (57.5–85.0)

x (IQR): median and interquartile range; n: number.

TABLE 3. Health-related quality of life in children and adolescents aged 5 to 18 years (n = 39). Univariate analysis

Variable	Physical component X (SD)	Psychosocial component X (SD)	Overall HRQoL X (SD)
Age (years)			
5–7 (n = 9)	65.3 (20.0)	67.4 (19.7)	66.9 (19.0)
8–12 (n = 18)	71.4 (16.2)	66.9 (19.3)	68.0 (17.8)
13–18 (n = 12)	73.4 (18.1)	75.0 (11.7)	74.6 (12.2)
Sex			
Female (n = 18)	72.6 (20.2)	66.9 (19.9)	68.4 (19.6)
Male (n = 21)	68.9 (15.1)	71.7 (14.9)	70.9 (13.7)
Pain			
Yes (n = 19)	70.9 (15.1)	70.9 (15.3)	70.9 (14.4)
No (n = 20)	70.3 (19.9)	68.1 (19.4)	68.6 (18.6)
Complex AVM			
Yes (n = 19)	70.2 (11.4)	71.1 (14.0)	70.8 (12.5)
No (n = 13)	74.5 (21.3)	73.8 (16.5)	74.0 (16.4)
UBNs			
Yes (n = 10)	69.9 (21.1)	62.2 (22.3)	64.1 (21.7)
No (n = 29)	70.8 (16.5)	72.0 (14.9)	71.7 (14.3)

X (SD): mean and standard deviation; HRQoL: health-related quality of life; AVM: arteriovenous malformations; UBNs: unmet basic needs; n: number.

DISCUSSION

Here we present the first local study about growth and HRQoL in children and adolescents with segmental overgrowth syndromes associated with the *AKT/PI3K/mTOR* and *RAS-MAPK* cell signaling pathways.

The most common diagnosis was PROS (*PIK3CA*-related overgrowth spectrum); overgrowth developed in the first 6 months of life in 33 out of 36 patients, which is consistent with what has been published by other authors.^{3,8,9}

The longitudinal growth in height, although in high percentiles, was normal compared to the Argentine population. This suggests that dysregulated growth would occur at a local or segment level, and as a result of somatic, mosaic pathogenic variants in the *PIK3CA* gene, which is consistent with what has been previously published by other authors.⁸

In 60% of the patients, the asymmetry of the lower limbs was > 1 cm, but in no case > 5 cm, similar to patients diagnosed with isolated lateral overgrowth, observed in a recent publication by the same site.²⁴ And this was lower to what has been observed in other overgrowth conditions, such as Proteus syndrome.¹³

Body asymmetries pose a diagnostic and treatment challenge for pediatricians. Our recently published study in children with isolated overgrowth showed similar overall growth data and magnitude of asymmetry.²⁴ However, in this study, patients with segmental overgrowth associated with somatic mosaic pathogenic variants in the *AKT/PI3K/mTOR* and *RAS-MAPK* pathways were observed to have a more complex condition due to other accompanying signs and symptoms, and complications.

The HRQoL was lower than what has been reported in healthy Argentine children and similar to other populations of children with chronic diseases in our hospital using the same tool.¹⁹ Although we have not found studies about the HRQoL in this group of pediatric patients at the international or local level, a meta-analysis in children and adults with vascular malformation showed a lower quality of life associated with pain and the location of the vascular malformation in the face and neck.^{25,26}

In our sample, we noted a trend toward a lower HRQoL in patients with combined vascular malformations, as published by Fahrni et al.²⁶ in 71 patients older than 16 years. The lower HRQoL observed in the group of girls may be related to body image, although this aspect was not

studied; some authors have pointed to the social stigmatization of these children.¹⁴

A weakness of the study is that the group of patients analyzed was very heterogeneous, including clinical conditions with varying degrees of severity and complications, as is to be expected in rare diseases associated with low or very low level mosaicism. In addition, the inclusion criteria used for diagnosis were based exclusively on clinical signs, without conducting a molecular confirmation. Although a clinical diagnosis was reached in most cases, some patients could not be classified due to overlapping clinical criteria. A strength of this study is that all anthropometric measurements were performed by a single trained observer, which reduces the technical error of measurement.

CONCLUSIONS

PROS was the most common diagnosis. Pain was a common complication and impacted activities of daily living. HRQoL tended to be lower among girls, patients with combined vascular malformations, and those with UBNs.

Collaborators

Interdisciplinary Team of Vascular Anomalies of Hospital Nacional de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina. ■

Supplementary material available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/3017_AO_Wolf_Anexo.pdf

REFERENCES

1. Tatton-Brown K, Weksberg R. Molecular Mechanisms of Childhood Overgrowth. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013; 163C(2):71-5.
2. Nathan N, Keppler-Noreuil KM, Biesecker LG, Moss J, Darling TN. Mosaic Disorders of the PI3K/PTEN/AKT/TSC/mTORC1 Signaling Pathway. *Dermatol Clin.* 2017; 35(1):51-60.
3. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker V, Semple RK, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): Diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A.* 2015; 167A(2):287-95.
4. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, Johnston JJ, et al. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med.* 2011; 365(7):611-9.
5. Sapp JC, Buser A, Burton-Akright J, Keppler-Noreuil KM, Biesecker LG. A dyadic genotype-phenotype approach to diagnostic criteria for Proteus syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019; 181(4):565-70.
6. Tan MH, Mester J, Peterson C, Yang Y, et al. A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *Am J Hum Genet.* 2011; 88(1):42-56.
7. Gordo G, Tenorio J, Arias P, Santos-Simarro F, et al. mTOR

- mutations in Smith-Kingsmore syndrome: Four additional patients and a review. *Clin Genet*. 2018; 93(4):762-75.
8. Mirzaa G, Graham JM Jr, Keppler-Noreuil K. PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Everman DB, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. [Accessed on: August 25th, 2022]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153722/>
 9. Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, Parker V, et al. Clinical delineation and natural history of the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A(7):1713-33.
 10. Uller W, Fishman SJ, Alomari AI. Overgrowth syndromes with complex vascular anomalies. *Semin Pediatr Surg*. 2014; 23(4):208-15.
 11. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*. 2018; 558(7711):540-6.
 12. Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, Darling TN, et al. Pharmacodynamic Study of Miransertib in Individuals with Proteus Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2019; 104(3):484-91.
 13. Tosi LL, Sapp JC, Allen ES, O'Keefe RJ, Biesecker LG. Assessment and management of the orthopedic and other complications of Proteus syndrome. *J Child Orthop*. 2011; 5(5):319-27.
 14. Turner J, Biesecker B, Leib J, Biesecker L, Peters KF. Parenting children with Proteus syndrome: experiences with, and adaptation to, courtesy stigma. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A(18):2089-97.
 15. Bayrak-Toydemir P, Stevenson DA. Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. [Accessed on: May 5th, 2023]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK52764/>
 16. Yehia L, Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. [Accessed on: May 5th, 2023]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>
 17. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento Físico. 4.ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2021.
 18. Norton K, Olds T. Anthropometrica: a textbook of body measurement for sports and health courses. Sidney: UNSW press; 1996.
 19. Roizen M, Rodriguez S, Bauer G, Medin G, et al. Initial validation of the Argentinean Spanish version of the PedsQL 4.0 Generic Core Scales in children and adolescents with chronic diseases: acceptability and comprehensibility in low-income settings. *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 6:59.
 20. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. 2001; 93(2):173-83.
 21. McCaffery M, Beebe A. Pain in Children. Special considerations. In: Beebe A, McCaffery M (ed). Pain: Clinical Manual of Nursing Practice. St. Louis: C.V. Mosby Company; 1989.
 22. Lejarraga H, del Pino M, Fano V, Caino S, Cole TJ. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos. Incorporación de los datos de OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentilos para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(2):126-33.
 23. Intergrowth-21st. Oxford University, 2022. [Accessed on: May 5th, 2023]. Available at: <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/es>
 24. Romaris MJ, Caino S, Adamo P, Fano V. Sobrecrecimiento lateral aislado - caracterización auxológica y clínico-radiológica de una cohorte de 76 casos de un único centro. *Arch Argent Pediatr*. 2022; 120(6):405-14.
 25. Nguyen HL, Bonadurer 3rd GF, Tollefson MM. Vascular Malformations and Health-Related Quality of Life: a Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2018; 154(6):661-9.
 26. Fahrni J, Cho E, Engelberger RP, Baumgartner I, von Känel R. Quality of life in patients with congenital vascular malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. January 2014; 2(1):46-51.

Impacto de la pandemia por COVID-19 en la conducta alimentaria de niñas, niños y adolescentes con trastorno del espectro autista

Catalina Le Roy Olivos^{a,b}, Alicia Núñez Farías^c, Mauricio López Espejo^c,
Elisa Coelho Medeiros^d, Alejandra Gálvez Fuenzalida^d, Eduardo Fuentes López^e,
Arnoldo Riquelme Pérez^f

RESUMEN

Introducción. Los niños con trastorno del espectro autista (TEA) presentan dificultades de adaptación a situaciones estresantes, como la pandemia por COVID-19.

Objetivo. Evaluar el impacto del primer año de pandemia en las dificultades alimentarias de niños con TEA.

Población y métodos. Se invitó a participar a cuidadores de niños con TEA no sindrómico (edad: 2-18 años) de una unidad de neurodesarrollo. Los participantes respondieron en línea un cuestionario y la escala de evaluación de problemas de conducta alimentaria (BPFAS por su sigla en inglés) antes y durante el primer año de pandemia. Se calculó un puntaje de prioridad (producto entre promedio de frecuencia y problema) para cada ítem del BPFAS.

Resultados. El 56,6 % (86/152) de los cuidadores contestó la encuesta (madre 74,4 %), mediana de edad 6,3 años (p25-p75: 4,7-8,2); el 80,2 % de los niños eran de sexo masculino; el 58,1 % mantuvo terapia durante la pandemia y el 61,6 % presentaba problemas de comportamiento previo a esta. Durante el primer año de pandemia, los niños presentaron mayor intensidad en dificultades conductuales (34,9 %) y de alimentación (61,6 %); sin embargo, el 31,4 % refirió mejoría en la alimentación. No existieron diferencias significativas entre puntajes BPFAS antes y durante la pandemia. Los ítems con mayor puntaje de prioridad fueron “se levanta de la mesa durante la hora de comer”, “no probar alimentos nuevos”, “no come verduras”, “no come frutas”.

Conclusiones. Hubo alta frecuencia de dificultades en las conductas alimentarias durante el primer año de pandemia. No se presentaron diferencias en las características de estas conductas antes y durante la pandemia.

Palabras clave: trastorno del espectro autista; escala de evaluación de conducta; COVID-19; dieta restrictiva; trastornos de alimentación y de la ingestión de alimentos.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02982>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02982.eng>

Cómo citar: Le Roy Olivos C, Núñez Farías A, López Espejo M, Coelho Medeiros E, et al. Impacto de la pandemia por COVID-19 en la conducta alimentaria de niñas, niños y adolescentes con trastorno del espectro autista. Arch Argent Pediatr 2023;121(6):e202202982.

^a Departamento de Gastroenterología y Nutrición Infantil, División de Pediatría, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ^b Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Campus Centro, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile; ^c Sección de Neurología, División de Pediatría, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ^d Departamento de Psiquiatría, Unidad de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ^e Carrera de Fonoaudiología, Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ^f Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Correspondencia para Catalina Le Roy Olivos: catalinaleroy@yahoo.es

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 29-12-2022

Aceptado: 28-4-2023



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 niños, niñas y adolescentes (NNA) con trastorno del espectro autista (TEA) presentan reconocidas dificultades alimentarias (DA), las cuales poseen una frecuencia variable según la definición utilizada o tipo de evaluación realizada para su medición.¹⁻⁴ Las DA pueden ser múltiples y diversas; incluyen selectividad alimentaria, rechazo de alimentos por sus propiedades sensoriales, aceptación de un número reducido de alimentos o cantidades reducidas, temor por probar nuevos alimentos, menor habilidad para alimentarse por alteraciones de coordinación motora y patrones de alimentación u horarios disruptivos. Todo esto dificulta su inserción a la mesa familiar y eventos sociales, lo que ocasiona problemas comportamentales a la hora de comer.^{1,3-6}

En relación con la alimentación de NNA con TEA durante la pandemia por COVID-19, se han realizado estudios de corte transversal basados en encuestas a cuidadores y se encontraron diferentes resultados, tales como que del 20 % al 23 % de los padres han presentado dificultades en el manejo de la alimentación de sus hijos y un 28,1 % encontró mayores dificultades durante este tiempo al comparar con tiempo preconfinamiento.^{7,8} En contraste, en otro estudio el 49 % de los cuidadores respondieron que los NNA habían mejorado la calidad de la alimentación durante la pandemia.⁹

Desde este contexto, interesa indagar sobre el efecto que la pandemia por COVID-19 pudo generar en la población pediátrica con TEA, tanto en sus conductas alimentarias como sus posibles efectos comportamentales, estos últimos descritos en estudios previos.¹⁰ Nuestro objetivo fue evaluar el impacto del primer año de pandemia en las dificultades alimentarias de niños con TEA.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio cuantitativo, observacional, analítico, de datos primarios obtenidos de los participantes a través de reclutamiento prospectivo.

Se contactó vía correo electrónico a todos los padres o cuidadores de NNA con TEA (2-18 años) en control en la Unidad de Neurodesarrollo de la Red Salud UC-Chistus, Santiago, Chile, durante septiembre y octubre del 2020. Se incluyeron NNA con diagnóstico de TEA realizado por neurólogo, pediatra o psiquiatra infantojuvenil, sobre la base de los criterios del manual estadístico y diagnóstico de enfermedades mentales, versión 5 (DSM-5). Se excluyeron

NNA con enfermedades que pudieran asociarse a dificultades alimentarias, como enfermedades neurológicas progresivas y síndrome de Down, debido a sus características clínicas. Se solicitó consentimiento informado previo a responder la encuesta por los cuidadores (en línea). La identidad de los NNA y la de los cuidadores fue anonimizada. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, el 23 de julio de 2020 (200617027).

Instrumentos

Se invitó al cuidador que estuvo más tiempo con NNA a responder en línea un cuestionario elaborado por los investigadores sobre aspectos vinculados al impacto de la pandemia en NNA con TEA. Fue basado en el artículo de Colizzi,⁸ adaptando su formulación y agregando ítems considerados pertinentes por el equipo para cubrir aspectos no contemplados en la publicación original. Este cuestionario fue sometido a evaluaciones seriadas por un panel interdisciplinario de expertos nacionales, siguiendo la metodología Delfi modificada propuesta por Hasson.¹¹ El panel Delfi fue constituido por 19 expertos (1 metodólogo, 1 pediatra, 1 psiquiatra infantil, 2 psicólogos, 2 terapeutas ocupacionales, 6 neurólogos pediátricos y 6 fonoaudiólogos). Para la primera ronda de consulta, se recibió respuesta de 16 expertos (84,2 %) y todos los ítems fueron considerados importantes o muy importantes de consultar, por lo cual se mantuvieron, y se realizaron cambios en su redacción según las sugerencias. Para la segunda ronda, se recibió respuesta de 15 expertos (78,9 %), se eliminó una pregunta por estar repetida y se ajustó la redacción según sugerencias.

También se invitó a responder la escala de evaluación de problemas de conducta alimentaria (BPFAS por su sigla en inglés). Se realizó traducción reversa por dos investigadores bilingües, previo a su aplicación. La BPFAS evalúa DA a través de 35 ítems, 25 corresponden a conductas alimentarias de NNA observadas por sus cuidadores y 10 a sentimientos o actitudes de los cuidadores. Para cada ítem, se pregunta sobre frecuencia (escala Likert: 1-5, desde nunca a siempre) y si es un problema (Sí = 1; No = 0).¹² En aquellos ítems cuya respuesta positiva no implica dificultad para alimentarse, se le otorgó el máximo puntaje a la respuesta que implica más dificultad (puntuación inversa). Se calculó el

puntaje de frecuencia total (FT) sumatoria de los 35 ítems (valores posibles 35-175), problema total (PT) sumatoria de los 35 ítems (valores posibles 0-35); se consideró a mayor puntaje mayor DA. También se crearon los cuatro subgrupos de frecuencia en niños (FN) sumatoria 25 ítems (valores posibles 25-125), frecuencia en padres (FP) sumatoria 10 ítems (10-50), problema en niños (PN) sumatoria 25 ítems (0-25) y problema en padres (PP) sumatoria 10 ítems (0-10). Se consideraron los siguientes puntos de corte para definir DA: FT >84, PT >9, FN >61, FP >20, PN >6 y PP >2.¹²⁻¹⁴ Los cuidadores debían completar BPFAS sobre el tiempo antes y durante el primer año de la pandemia.

Para cada ítem de BPFAS, se calculó un puntaje de prioridad, que es el producto entre el promedio de frecuencia y si se consideraba un problema. Los valores fluctúan entre 0 y 5; a mayor valor corresponde mayores DA. Con esto se realizó un ranking de priorización entre los ítems.¹⁵

Para el análisis estadístico, se utilizó el programa STATA v.16. Se calcularon frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas, y promedios con desviación estándar (DE) o mediana con rango intercuartílico (p25-p75) para variables continuas según distribución. Se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar si las variables continuas contaban con distribución normal o sesgada. La consistencia interna de la BPFAS fue evaluada con α -Cronbach (0,7-0,8: aceptable; 0,8-0,9: buena; 0,9-1 superior).¹⁶ Las diferencias entre puntajes de BPFAS fueron evaluadas con prueba t o de signos de rangos de Wilcoxon para muestras dependientes y McNemar. La asociación entre variables fue evaluada con el coeficiente de correlación de Spearman y prueba de chi-cuadrado. Se hizo estudio de validez de constructo, a través de análisis factorial, siguiendo los factores estudiados por Allen.¹⁷ Significancia $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se envió invitación al cuidador principal de 152 NNA y se recibió respuesta de 86 (56,6 %). La encuesta fue respondida por la madre en el 74,4 % de los casos.

La *Tabla 1* indica las características demográficas de la muestra. La mediana de edad de los NNA fue 6,3 años (p25-p75: 4,7-8,2); 69 NNA (80,2 %) fueron de sexo masculino; el 94,2 % tenía terapia previo a la pandemia, de los cuales el 58,1 % las mantuvo.

La *Tabla 2* muestra las respuestas de los cuidadores sobre el comportamiento de NNA: 53 (61,6 %) refieren que tenían problemas conductuales antes de la pandemia, 30 (34,9 %) refieren que presentaron mayor intensidad de dificultades conductuales durante la pandemia, 53 (61,6 %) refieren que presentaron dificultades en el manejo de la alimentación durante la pandemia y 27 (31,4 %) refieren que mejoró la alimentación durante la pandemia. Solo 5 cuidadores (5,8 %) consideraron que este período no fue desafiante.

Se realizó el análisis factorial de los dominios “aceptación de los alimentos”, “problemas motores médicos orales” y de “la conducta en el tiempo de alimentación” del instrumento BPFAS. Este evidenció que la muestra era unidimensional.

La *Tabla 3* expone los valores de puntajes BPFAS. En el cálculo del coeficiente α -Cronbach, se eliminó el ítem 25 (“ha requerido el uso de sonda de alimentación para mantener un buen estado nutricional”) por mantener la respuesta en frecuencia nula y no ser considerado un problema. No se encontraron diferencias significativas entre los puntajes BPFAS antes y durante la pandemia. Existieron diferencias significativas para los puntajes considerados anormales entre FT y PT prepandemia (Mac Nemar $p = 0,01$) y durante la pandemia (Mac Nemar $p = 0,002$), como también entre FN y PN prepandemia (Mac Nemar $p = 0,001$) y durante la pandemia (Mac Nemar $p = 0,004$).

No se encontró asociación entre valores FT y PT y sexo, edad de diagnóstico, edad actual, ser hijo único, estar con terapias prepandemia ni con el nivel de lenguaje. Tampoco se encontró al analizar la diferencia de FT y PT entre prepandemia y durante la pandemia. Para este análisis, se consideraron las variables de la *tabla 1*, ya que tomaban en cuenta el impacto en el niño o en los cuidadores durante la pandemia.

La *Tabla 4* presenta los ítems de la encuesta BPFAS, con el puntaje de prioridad antes y durante la pandemia, y el ranking de prioridad.

DISCUSIÓN

Este estudio indaga las DA de NNA con TEA observadas por sus cuidadores principales, durante el primer año de la pandemia por COVID-19.

Casi la totalidad de los participantes consideró que este período de la pandemia fue desafiante o muy desafiante en cuanto a cambios y restricciones ambientales, lo cual va en la misma

TABLA 1. Características demográficas (n = 86)

Características familiares	
Persona que responde la encuesta, n (%)	
Madre	64 (74,4)
Ambos padres	18 (20,9)
Padre	4 (4,7)
Adultos con quienes vivió durante pandemia, n (%)	
Ambos padres	47 (54,7)
Madre más otros	16 (18,6)
Ambos padres más otros	15 (17,4)
Solo madre	4 (4,7)
Otros	3 (3,4)
Solo padre	1 (1,2)
Tipo de residencia durante la pandemia, n (%)	
Casa con patio	66 (76,7)
Departamento con terraza	15 (17,4)
Departamento sin patio	4 (4,7)
Departamento con patio	1 (1,2)
Situación actual del trabajo de la madre, n (%)	
Madre con teletrabajo en casa	41 (47,7)
Madre no trabaja remuneradamente previo a la pandemia	22 (25,6)
Madre continúa trasladándose a su trabajo	10 (11,6)
Madre sin trabajo por pandemia por COVID-19	4 (4,6)
Otro	8 (9,3)
No responde	1 (1,2)
Situación actual del trabajo del padre, n (%)	
Padre continúa trasladándose a su trabajo	32 (37,3)
Padre con teletrabajo en casa	31 (36)
Padre sin trabajo por pandemia por COVID-19	10 (11,6)
No responde	8 (9,3)
Otro	3 (3,5)
Padre no trabaja remuneradamente previo a la pandemia	2 (2,3)
Conviviente enfermo por COVID-19 durante la pandemia, n (%)	5 (5,8)
Conviviente con diagnóstico de depresión durante la pandemia, n (%)	23 (26,7)
Características del menor	
Sexo masculino, n (%)	69 (80,2)
Edad (años), mediana (RIC p25-p75)	6,3 (4,7-8,2)
Edad de diagnóstico (años), mediana (RIC p25-p75)	3 (2,5)
Hijo único, n (%)	39 (43,4)
Nivel de lenguaje, n (%)	
Habla fluidamente	44 (51,2)
Usa algunas frases	20 (23,3)
Usa algunas palabras	12 (13,9)
Usa gestos	7 (8,1)
No habla	3 (3,5)
Terapia previo a la pandemia, n (%)	81 (94,2)
Terapia durante la pandemia, n (%)	50 (58,1)
Asistencia a centro educacional previo a pandemia, n (%)	82 (95,4)
Su hijo/a ha mantenido actividades escolares, n (%)	68 (79,1)

n: número.

TABLA 2. Comportamiento prepandemia y durante la pandemia reportado por el cuidador (n = 86)

Dificultades de comportamiento previo a pandemia, n (%)	
Sí	53 (61,6)
No	33 (38,4)
Intensidad de dificultades conductuales de su hijo/a, n (%)	
Igual intensidad	35 (40,7)
Mayor intensidad	30 (34,9)
Menor intensidad	21 (24,4)
Frecuencia de dificultades conductuales de su hijo/a, n (%)	
Más frecuentes	31 (36)
Igual frecuencia	30 (34,9)
Menos frecuentes	25 (29,1)
¿Cómo considera que ha sido este período según cambios y restricciones?, n (%)	
Muy desafiante	45 (52,3)
Desafiante	36 (41,9)
No desafiante	5 (5,8)
Dificultades en la alimentación durante pandemia, n (%)	
Más dificultades en la alimentación durante pandemia, n (%)	
Mi hijo/a ha mejorado su alimentación al estar comiendo en casa, n (%)	
Completamente en desacuerdo	13 (15,1)
En desacuerdo	11 (12,8)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	35 (40,7)
De acuerdo	6 (7)
Completamente de acuerdo	21 (24,4)
Dificultades en la autonomía de su hijo/a durante pandemia, n (%)	
Más dificultades en la autonomía de su hijo/a durante pandemia, n (%)	
Dificultades en la adaptación de cambio de rutinas durante pandemia, n (%)	
Más dificultades adaptación de cambio de rutinas durante pandemia, n (%)	
Mi hijo/a ha sido beneficiado/a al aumentar el tiempo con familia, n (%)	
Completamente en desacuerdo	1 (1,2)
En desacuerdo	3 (3,5)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	9 (10,5)
De acuerdo	23 (46,7)
Completamente de acuerdo	50 (58,1)

n: número.

TABLA 3. Escala de evaluación de problemas de conducta alimentaria (BPFAS): prepandemia y durante la pandemia por COVID-19 (n = 86)

	Consistencia interna α Cronbach		Promedio (DE)			Puntaje anormal, n (%)		
	Prepandemia	Durante	Prepandemia	Durante	p	Prepandemia	Durante	p
Frecuencia total (FT)	0,84	0,84	68,2 (16,6)	67,8 (16,2)	0,73	14 (16,3)	13 (15,1)	0,78
Problema total (PT)	0,86	0,85	7,3 (5,8)	7,3 (5,7)	0,98	24 (27,9)*	26 (30,2)*	0,65
Frecuencia en niños (FN)	0,75	0,75	48,9 (11,2)	48,6 (11,2)	0,7	12 (14)	13 (15,1)	0,79
Problemas en niños (PN)	0,8	0,76	5 (4)	5 (3,8)	0,97	25 (29,1)**	29 (33,7)**	0,39
Frecuencia en padres (FP)	0,84	0,8	19,3 (7,8)	19,2 (7,4)	0,92	34 (39,5)	32 (37,2)	0,56
Problemas en padres (PP)	0,85	0,83	2,2 (2,7)	2,2 (2,6)	1	30 (34,9)	32 (37,2)	0,65*

* Diferencia entre FT y PT prepandemia (Mac Nemar $p = 0,01$), FT y PT durante (Mac Nemar $p = 0,002$).** Diferencia entre FN y PN prepandemia (Mac Nemar $p = 0,001$), FN y PN durante (Mac Nemar $p = 0,004$).

n: número.

DE: desviación estándar.

TABLA 4. Escala de evaluación de problemas de conducta alimentaria (BPFAS): conductas del niño y sentimientos de los padres con puntaje de prioridad (n = 86)

Mi hijo/a	Puntaje de prioridad Prepandemia ^a	Puntaje de prioridad Durante ^a	Ranking de priorización ^b
1 Come fruta.*	1	0,75	0,75
2 Tiene problemas para masticar la comida.	0,6	0,4	0,24
3 Disfruta comer.*	0,34	0,32	0,1
4 Se ahoga o hace arcadas a la hora de comer.	0,36	0,34	0,12
5 Prueba nuevos alimentos.*	1,6	1,12	1,79
6 Come carnes (vacuna o pollo o pavo o cerdo o pescado).*	0,18	0,17	0,03
7 Demora más de 20 minutos para terminar una comida.	0,56	0,81	0,45
8 Toma leche.*	0,18	0,17	0,03
9 Viene rápidamente a comer.*	0,44	0,42	0,18
10 Come comida chatarra, pero no come a la hora de comer.	0,36	0,36	0,12
11 Vomita justo antes, durante o justo después de la hora de comer.	0,033	0,077	0,002
12 Solo come alimentos molidos, colados o blandos.	0,4	0,18	0,07
13 Se levanta de la mesa durante la hora de comer.	1,28	1,75	2,24
14 Mantiene la comida en la boca y no la traga.	0,36	0,34	0,12
15 Se queja o llora a la hora de comer.	0,34	0,34	0,11
16 Come verduras.*	0,96	0,96	0,92
17 Hace pataletas a la hora de comer.	0,32	0,51	0,16
18 Come almidones (por ejemplo papas, pastas).*	0,17	0,17	0,02
19 Tiene poco apetito.	0,38	0,34	0,12
20 Escupe la comida.	0,14	0,3	0,04
21 Retrasa comer por conversar.	0,17	0,34	0,05
22 Prefiere tomar líquidos que comer.	0,38	0,38	0,14
23 Rechaza comer, pero pide comida inmediatamente después de las horas de comida.	0,36	0,36	0,12
24 Trata de negociar lo que comerá y lo que no comerá.	0,46	0,48	0,22
25 Ha requerido el uso de sonda de alimentación para mantener un buen estado nutricional.	0	0	0
El padre / la madre			
26 Me siento frustrado/a o ansioso/a cuando alimento a mi hijo/a.	0,66	0,66	0,43
27 Engaño a mi hijo/a para que pruebe un poco.	0,48	0,46	0,22
28 Uso amenazas para que mi hijo/a coma.	0,34	0,34	0,11
29 Me siento seguro/a de que mi hijo/a come lo suficiente.*	0,36	0,34	0,12
30 Me siento seguro/a de mi capacidad para manejar el comportamiento de mi hijo/a a la hora de comer.*	0,4	0,63	0,25
31 Si a mi hijo/a no le gusta lo que le he servido, le preparo otra cosa.	0,66	0,44	0,29
32 Cuando mi hijo/a se ha negado a comer, le he puesto la comida en la boca a la fuerza si era necesario.	0,14	0,13	0,018
33 Estoy en desacuerdo con otros adultos (mi esposo/a, abuelos de mi hijo/a) sobre cómo alimento a mi hijo/a.	0,42	0,42	0,17
34 Siento que los hábitos alimentarios de mi hijo/a perjudican su salud general.	0,6	0,66	0,39
35 Me enoja tanto con mi hijo/a a la hora de comer que me toma un tiempo calmarme después de la comida.	0,14	0,14	0,02

* Puntuación inversa.

^a Puntaje de prioridad: producto entre promedio de frecuencia y si se consideraba un problema (valores entre 0 y 5).^b Ranking de priorización: producto entre puntaje de prioridad prepandemia y durante pandemia.

línea de estudios previos.⁸ Esto puede estar relacionado con menor acceso a las terapias de apoyo, aumento de las dificultades en la autonomía y adaptación al cambio de rutinas, e incremento en la intensidad y frecuencia de las

dificultades conductuales observadas en los NNA con TEA durante la pandemia.^{8,10,18,19}

Las DA presentan una elevada prevalencia en NNA con TEA; es variada la forma en que han sido medidas: preguntas definidas por cada

equipo investigador o encuestas previamente creadas para población pediátrica general descritas en la literatura.^{1,3-5,17,20,21} En nuestra muestra, más del 60 % de los encuestados refirió tener dificultades en el manejo de la alimentación de su hijo/a durante la pandemia y aproximadamente la mitad tuvo más dificultades en el manejo de la alimentación de su hijo/a durante la pandemia en comparación con el tiempo previo. Nuestros resultados muestran alta frecuencia de DA en el período de pandemia, siendo casi el doble de lo reportado por Colizzi.⁸

Un tercio de los participantes de nuestro estudio considera que la alimentación de su hijo/a mejoró durante la pandemia. La evidencia al respecto es contradictoria por diferencias en factores de riesgo y protectores, lo que limita la comparación de resultados. Un estudio mostró que el 50 % de los padres considera que la calidad de la alimentación de sus hijos mejoró en comparación con el período previo a la pandemia,⁷ mientras que otro estudio muestra que el 72 % de los cuidadores no encontró cambios en la conducta alimentaria y que un porcentaje bajo mejoró su nutrición durante la pandemia.⁹

Como una manera de objetivar los problemas conductuales de alimentación, utilizamos la encuesta BPFAS,¹² la cual es un instrumento psicométricamente robusto para evaluar DA. Esta encuesta abarca diferentes dominios y es útil en la práctica clínica por su facilidad en la aplicación y en la interpretación de los resultados por parte del evaluador.²²

BPFAS se ha utilizado en estudios observacionales en los cuales NNA con TEA presentan puntajes altos, lo que se traduce en mayor frecuencia de DA al compararlos con controles. Se ha encontrado asociación entre mayor frecuencia de DA y mayor intensidad y frecuencia de dificultades socio-comunicativas, conductas repetitivas o restrictivas, problemas de comportamiento y trastornos del sueño.^{5,17,20} Nuestros resultados no muestran asociación entre los diferentes puntajes de BPFAS y las variables estudiadas. Aunque las familias describen tiempos difíciles o más difíciles frente a todos los cambios vividos en la pandemia, no encontramos diferencias significativas entre los puntajes de BPFAS antes y durante la pandemia.

En el año 2013, Dovey estableció puntos de corte para definir la presencia de DA para los puntajes de frecuencia y problemas, los cuales se han utilizado extensamente en la literatura.^{12,20,23}

En relación con estos puntajes, Peverill encontró que el 34,8 % de los pacientes pediátricos con TEA estudiados presentan DA en cuanto a FN, el doble de lo que encontramos en el presente estudio.²⁰

Al comparar nuestros resultados con estudios en que se ha aplicado BPFAS en NNA con TEA, nuestra muestra se caracteriza por tener un puntaje de FT menor al reportado y un puntaje de FN similar al descrito.^{5,17}

Un hallazgo interesante, pero que no encontramos descrito en otras publicaciones, es que, al comparar los porcentajes de puntajes anormales entre FT y PT como para FN y PN, hubo diferencia significativa. Fue el doble al responder si es un problema que si es frecuente, frente a las mismas preguntas; es decir, existe una alta valoración de que es un problema pese a que no es una DA que se presente con una frecuencia alta.

Con los ranking de prioridad, se encontró que los ítems que se presentan con mayor frecuencia son “se levanta de la mesa durante la hora de comer” y “demora más de 20 minutos para terminar la comida” –ambos hacen referencia a las dificultades en el tiempo de la comida, acorde con lo descrito en otras publicaciones–,^{1,5,24,25} así como también otros ítems relacionados con la aceptación de los alimentos, como no probar nuevos alimentos y menor ingesta de frutas y verduras.^{5,26-28} Otro ítem con alto puntaje en el ranking de prioridad fue “siento que los hábitos alimentarios perjudican su salud general”, preocupación frecuente de los cuidadores dada la selectividad alimentaria que presentan los NNA con TEA, lo cual conlleva un repertorio menor de alimentos o preparaciones de comidas que ingieren.^{1,3-5,26,28}

El año 2021 se publicó la encuesta *Aut-Eat Questionnaire* sobre DA que comprende diferentes dominios y que fue elaborada a partir de un estudio de casos y controles específico para personas con TEA.²⁸ A la fecha, no existen estudios que comparen la concordancia entre esta encuesta y BPFAS.

Uno de nuestros hallazgos es que las DA encontradas están relacionadas con los tiempos de alimentación y se destaca que ninguno de los NNA de la muestra ha requerido de uso de sonda nasogástrica como apoyo a la alimentación enteral, lo cual es concordante con lo descrito en la literatura.⁵

Dentro de las limitaciones del estudio están que se realizó la traducción reversa de BPFAS

sin hacer previamente una prueba piloto. Por otro lado, las respuestas fueron obtenidas en un momento puntual al comienzo de la pandemia, lo cual puede haberse visto afectado por la memoria o la percepción, y no representar necesariamente lo ocurrido a lo largo de todo el período. La muestra es relativamente pequeña y obtenida por conveniencia, por lo que los resultados no necesariamente reflejan la realidad de la población nacional. Por último, no hubo información del seguimiento clínico.

Las principales fortalezas del estudio radican en que todos los NNA cuentan con diagnóstico por especialista y en que el uso de una encuesta estandarizada y validada en DA en NNA con TEA permite contrastar los resultados con otros estudios. El principal aporte de este estudio es entregar información del comportamiento alimentario de NNA con TEA durante el primer período de confinamiento de pandemia por COVID-19.

En conclusión, en el primer año de la pandemia por COVID-19, los cuidadores de NNA con TEA percibieron aumento en las dificultades en la alimentación aunque no hubo diferencias en los puntajes del BPFAS antes y durante la pandemia; existió mayor puntaje de prioridad en ítems característicos de las DA de NNA con TEA. ■

REFERENCIAS

- Cermak SA, Curtin C, Bandini LG. Food Selectivity and Sensory Sensitivity in Children with Autism Spectrum Disorders. *J Am Diet Assoc.* 2010;110(2):238-46.
- Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet.* 2018;392(10146):508-20.
- Sharp WG, Berry RC, McCracken C, Nuhu NN, et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis and comprehensive review of the literature. *J Autism Dev Disord.* 2013;43(9):2159-73.
- Kral TVE, Eriksen WT, Souders MC, Pinto-Martin JA. Eating behaviors, diet quality, and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorders: a brief review. *J Pediatr Nurs.* 2013;28(6):548-56.
- Ashley K, Steinfeld MB, Young GS, Ozonoff S. Onset, Trajectory, and Pattern of Feeding Difficulties in Toddlers Later Diagnosed with Autism. *J Dev Behav Pediatr.* 2020;41(3):165-71.
- Curtin C, Hubbard K, Anderson SE, Mick E, et al. Food selectivity, mealtime behavior problems, spousal stress, and family food choices in children with and without autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2015;45(10):3308-15.
- Berard M, Rattaz C, Peries M, Loubersac J, et al. Impact of containment and mitigation measures on children and youth with SD during the COVID-19 pandemic: Report from the ELENA cohort. *J Psychiatr Res.* 2021;137:73-80.
- Colizzi M, Sironi E, Antonini F, Ciceri ML, et al. Psychosocial and behavioral impact of COVID-19 in autism spectrum disorder: an online parent survey. *Brain Sci.* 2020;10(6):341.
- Lugo-Marín J, Gisbert-Gustemps L, Setien-Ramos I, Español-Martín G, et al. COVID-19 pandemic effects in people with Autism Spectrum Disorder and their caregivers: Evaluation of social distancing and lockdown impact on mental health and general status. *Res Autism Spectr Disord.* 2021;83:101757.
- Narzisi A. Handle the autism spectrum condition during coronavirus (Covid-19) stay at home period: Ten tips for helping parents and caregivers of young children. *Brain Sci.* 2020;10(4):207.
- Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs.* 2000;32(4):1008-15.
- Crist W, Napier-Phillips A. Mealtime behaviors of young children: a comparison of normative and clinical data. *J Dev Behav Pediatr.* 2001;22(5):279-86.
- Evans M. Administration of the Behavioral Pediatrics Feeding Assessment Scale (BPFAS) to Parents of High-Risk Infants: How to Best Identify Those at Risk for Feeding Difficulties. Thesis. Georgia: State University, 2012. [Consulta: 23 de mayo de 2023]. Disponible en: https://scholarworks.gsu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1034&context=nutrition_theses
- Dovey TM, Jordan C, Aldridge VK, Martin CI. Screening for feeding disorders. Creating critical values using the behavioural pediatrics feeding assessment scale. *Appetite.* 2013;69:108-13.
- Herrera CA, Niklitschek I, Pizarro M, Solís N, et al. Identificación de las necesidades de capacitación docente de los jefes de programa de especialización médica. *Rev Méd Chile.* 2013;141(9):1126-35.
- Carvajal A, Centeno C, Watson R, Martínez M, Sanz Rubiales Á. ¿Cómo validar un instrumento de medida de la salud? *Anales Sis San Navarra.* 2011;34(1):63-72.
- Allen SL, Smith IM, Duku E, Vaillancourt T, et al. Behavioral pediatrics feeding assessment scale in young children with autism spectrum disorder: Psychometrics and associations with child and parent variables. *J Pediatr Psychol.* 2014;40(6):581-90.
- Panjwani AA, Bailey RL, Kelleher BL. COVID-19 and Food-Related Outcomes in Children with Autism Spectrum Disorder: Disparities by Income and Food Security Status. *Curr Dev Nutr.* 2021;5(9):nzab112.
- Summers J, Baribeau D, Mockford M, Goldhopf L, et al. Supporting Children With Neurodevelopmental Disorders During the COVID-19 Pandemic. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2021;60(1):2-6.
- Peverill S, Smith IM, Duku E, Szatmari P, et al. Developmental Trajectories of Feeding Problems in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Pediatr Psychol.* 2019;44(8):988-98.
- Gal E, Gal-Mishaal R, Vissoker RE, Hedley D, et al. Eating Challenges in Children with Autism Spectrum Disorder: Development and Validation of the "Aut-Eat" Questionnaire (AEQ). *J Autism Dev Disord.* 2021;52(2):811-22.
- Sanchez K, Spittle AJ, Allinson L, Morgan A. Parent questionnaires measuring feeding disorders in preschool children: A systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(9):798-807.
- Mehta P, Furuta GT, Brennan T, Henry ML, et al. Nutritional State and Feeding Behaviors of Children with Eosinophilic Esophagitis and Gastroesophageal Reflux Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(4):603-8.
- Ahearn WH, Castine T, Nault K, Green G. An Assessment of Food Acceptance in Children with Autism or Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified. *J Autism Dev Disord.* 2001;31(5):505-11.

25. Emond A, Emmett P, Steer C, Golding J. Feeding symptoms, dietary patterns, and growth in young children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2010;126(2):e337-42.
26. Bandini LG, Anderson SE, Curtin C, Cermak S, et al. Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *J Pediatr*. 2010;157(2):259-64.
27. Lockner DW, Crowe TK, Skipper BJ. Dietary Intake and Parents' Perception of Mealtime Behaviors in Preschool-Age Children with Autism Spectrum Disorder and in Typically Developing Children. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(8):1360-3.
28. Zimmer MH, Hart LC, Manning-Courtney P, Murray DS, et al. Food variety as a predictor of nutritional status among children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(4):549-56.

Impact of the COVID-19 pandemic on the eating behaviors of children and adolescents with autism spectrum disorder

Catalina Le Roy Olivos^{a,b} , Alicia Núñez Farías^c, Mauricio López Espejo^c ,
Elisa Coelho Medeiros^d , Alejandra Gálvez Fuenzalida^d, Eduardo Fuentes López^e ,
Arnoldo Riquelme Pérez^f 

ABSTRACT

Introduction. Children with autism spectrum disorder (ASD) have difficulties adapting to stressful situations, such as the COVID-19 pandemic.

Objective. To assess the impact of the first year of the pandemic on feeding difficulties in children with ASD.

Population and methods. The caregivers of children and adolescents with non-syndromic ASD (age: 2–18 years) from a neurodevelopment unit were invited to participate. Participants completed a questionnaire and the Behavioral Pediatrics Feeding Assessment Scale (BPFAS) online before and during the first year of the pandemic. A priority score (product between the average frequency and the problem) for each BPFAS item was estimated.

Results. Among the caregivers, 56.6% (86/152) completed the survey (mother: 74.4%); children's median age was 6.3 years (p25–p75: 4.7–8.2); 80.2% of children were males; 58.1% continued with their therapy during the pandemic; and 61.6% had behavioral problems before the pandemic. During the first year of the pandemic, children had greater behavioral problems (34.9%) and feeding difficulties (61.6%); however, 31.4% of caregivers referred improvements in feeding. There were no significant differences in the BPFAS scores before and during the pandemic. The following items obtained the highest priority scores: gets up from table during meal, does not try new food, does not eat vegetables, does not eat fruits.

Conclusions. A high frequency of feeding difficulties was noted during the first year of the pandemic. No differences were observed in feeding characteristics before and during the pandemic.

Keywords: autism spectrum disorder; behavioral assessment scale; COVID-19; restrictive diet; eating disorders; food intake disorders.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02982>.eng

To cite: Le Roy Olivos C, Núñez Farías A, López Espejo M, Coelho Medeiros E, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the eating behaviors of children and adolescents with autism spectrum disorder. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202982.

^a Department of Gastroenterology and Child Nutrition, Division of Pediatrics, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ^b Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Campus Centro, School of Medicine, Universidad de Chile, Santiago, Chile; ^c Section of Neurology, Division of Pediatrics, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ^d Department of Psychiatry, Child and Adolescent Psychiatry Unit, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ^e Phonaudiology Career, Department of Health Sciences, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile; ^f Department of Gastroenterology, School of Medicine Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Correspondence to Catalina Le Roy Olivos: catalinaleroy@yahoo.es

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 12-29-2022

Accepted: 4-28-2023



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

Children and adolescents with autism spectrum disorder (ASD) have known feeding difficulties (FDs), which vary in frequency depending on the definition used or the type of assessment done to measure them.^{1–4} FDs may be multiple and diverse; they include food selectivity, rejection of food based on aversions to their sensory properties, acceptance of a reduced number of foods or smaller amounts, fear of trying new food, reduced ability to feed due to impaired motor coordination, and disruptive eating patterns or schedules. All this hinders their possibility of joining the family table and attending social events, which causes behavioral problems at mealtime.^{1,3–6}

In relation to the feeding of children and adolescents with ASD during the COVID-19 pandemic, cross-sectional studies have been conducted based on surveys administered to caregivers and different results have been observed, for example, that 20–23% of parents have had difficulties in managing the feeding of their children and that 28.1% observed greater difficulties during this period compared with the period prior to the lockdown.^{7,8} In contrast, in another study, 49% of caregivers answered that the quality of food eaten by children and adolescents had improved during the pandemic.⁹

In this context, it is interesting to investigate the potential effect of the COVID-19 pandemic on the pediatric population with ASD, both on their eating behaviors and possible behavioral effects; the latter have been described in previous studies.¹⁰ Our objective was to assess the impact of the first year of the pandemic on FDs in children with ASD.

POPULATION AND METHODS

This was a quantitative, observational, analytical study of primary data obtained in participants through prospective recruitment.

All parents or caregivers of children and adolescents with ASD (aged 2–18 years) followed-up at the Unit of Neurodevelopment of Red Salud UC-Chistus, Santiago, Chile, between September and October 2020 were invited to participate. Children and adolescents diagnosed with ASD by a neurologist, a pediatrician, or a child and adolescent psychiatrist, based on the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, version 5 (DSM-5), were included. Children and adolescents with diseases that could be associated with FDs, such as progressive neurological diseases and Down syndrome, were

excluded due to their clinical characteristics. The informed consent was obtained before caregivers completed the questionnaire (online). The identity of children, adolescents, and their caregivers remained anonymous. The study was approved by the Ethics Committee of the School of Medicine of Pontificia Universidad Católica de Chile on July 23rd, 2020 (200617027).

Instruments

The caregiver who spent the most time with the child/adolescent was invited to complete an online questionnaire developed by the investigators in relation to the impact of the COVID-19 pandemic on children and adolescents with ASD. The questionnaire was based on Colizzi's article,⁸ adapting its wording and adding items considered relevant by the team to cover aspects not taken into account in the original publication. An interdisciplinary panel of national experts conducted serial assessments of this questionnaire as per the modified Delphi methodology proposed by Hasson.¹¹ The Delphi panel consisted of 19 experts (1 methodologist, 1 pediatrician, 1 child psychiatrist, 2 psychologists, 2 occupational therapists, 6 pediatric neurologists, and 6 speech therapists). For the first round of consultation, 16 experts (84.2%) answered the questionnaire; all the items were considered important or very important, so they were maintained, while wording changes were made based on suggestions. For the second round, 15 experts (78.9%) answered the questionnaire; one question was eliminated because it was repeated and the wording was adjusted based on suggestions.

They were also invited to complete the Behavioral Pediatrics Feeding Assessment Scale (BPFAS). Two bilingual investigators back-translated the instrument before administering it. The BPFAS assesses FDs based on 35 items; 25 of these correspond to the eating behaviors of children and adolescents observed by their caregivers and 10, to caregivers' feelings or attitudes. For each item, the question asked about frequency (Likert scale: 1–5, from never to always) and whether it is a problem (yes = 1; no = 0).¹² For items whose positive answer does not imply a feeding difficulty, the answer that implies more difficulty was given the maximum score (reverse scoring). The total frequency (TF) score was estimated as the sum of the 35 items (possible value: 35–175), the total problem (TP) score was the sum of the 35 items (possible

value: 0–35); the higher the score, the higher the FD. Four subgroups were also established: frequency among children (FC) was the sum of 25 items (possible value: 25–125); frequency among parents (FP), the sum of 10 items (10–50); problem among children (PC), the sum of 25 items (0–25); and problem among parents (PP), the sum of 10 items (0–10). The following cut-off points were used to define FD: TF > 84, TP > 9, FC > 61, FP > 20, PC > 6, and PP > 2.^{12–14} Caregivers were asked to complete the BPFAS in relation to the period before and during the first year of the pandemic.

For each BPFAS item, a priority score was estimated; this is the product between the average frequency and whether it was considered a problem. The values range between 0 and 5; the higher the value, the greater the FD. This was used to establish an item priority ranking.¹⁵

The STATA v.16 software was used for the statistical analysis. Absolute and relative frequencies were estimated for categorical variables, while average values and standard deviations (SDs) or median and interquartile range (p25–p75) were used for continuous variables based on distribution. The Shapiro-Wilk test was applied to determine whether continuous variables had a normal or skewed distribution. The internal consistency of the BPFAS was assessed using Cronbach's alpha (0.7–0.8: acceptable, 0.8–0.9: adequate; 0.9–1: superior).¹⁶ The differences between the BPFAS scores were assessed using the t test or the Wilcoxon signed-rank test for dependent samples and the McNemar test. The association among variables was assessed using Spearman's correlation coefficient and the χ^2 test. A factor analysis was done to test the construct validity following the factors studied by Allen.¹⁷ Significance: $p < 0.05$.

RESULTS

The main caregivers of 152 children and adolescents were invited to participate; 86 (56.6%) answered. The survey was completed by the mother in 74.4% of cases.

Table 1 shows the sample's demographic characteristics. The median age of children and adolescents was 6.3 years (p25–p75: 4.7–8.2); 69 children and adolescents (80.2%) were males; 94.2% were receiving therapy before the pandemic; of these, 58.1% continued with their therapy during the pandemic.

Table 2 shows the answers given by caregivers regarding children's and adolescents'

behavior: 53 (61.6%) mentioned their child had behavioral problems before the pandemic; 30 (34.9%), that their child's behavioral problems worsened during the pandemic; 53 (61.6%), that their child had feeding difficulties during the pandemic; and 27 (31.4%), that their eating behavior improved during the pandemic. Only 5 caregivers (5.8%) considered this was not a challenging period.

A factor analysis of the following BPFAS domains was done: food acceptance, medical/oral motor problems, and mealtime behavior. The factor analysis evidenced that the sample had a single-factor structure.

Table 3 shows the BPFAS scores. Item 25 (has required supplemental tube feeds to maintain proper nutritional status) was eliminated from the Cronbach's alpha coefficient estimation because it maintained a null frequency answer and was not considered a problem. No significant differences were observed in the BPFAS scores before and during the pandemic. Significant differences were noted for scores considered abnormal between the TF and TP before the pandemic (McNemar $p = 0.01$) and during the pandemic (McNemar $p = 0.002$), as well as between the FC and PC before the pandemic (McNemar $p = 0.001$) and during the pandemic (McNemar $p = 0.004$).

No association was observed between the TF and TP and sex, age at diagnosis, current age, being an only child, receiving therapies before the pandemic, or language skills. No association was seen either when the difference between TF and TP was analyzed before and during the pandemic. For this analysis, the variables shown in *Table 1* were considered because they took into account the impact on the child/adolescent or their caregivers during the pandemic.

Table 4 shows the BPFAS items, the priority score before and during the pandemic, and the priority ranking.

DISCUSSION

This study investigates the FDs of children and adolescents with ASD as observed by their main caregivers during the first year of the COVID-19 pandemic.

Almost all participants considered this period of the pandemic was challenging or very challenging in terms of environmental changes and limitations, which is consistent with previous studies.⁸ This may be related to a decreased access to supportive therapies, greater difficulties in autonomy and adaptation to changing routines, and increased

TABLE 1. Demographic characteristics (n = 86)

Family characteristics		
Person completing the survey, n (%)		
Mother	64 (74.4)	
Both parents	18 (20.9)	
Father	4 (4.7)	
Adults sharing the household during the pandemic, n (%)		
Both parents	47 (54.7)	
Mother and other individuals	16 (18.6)	
Both parents and other individuals	15 (17.4)	
Only the mother	4 (4.7)	
Other individuals	3 (3.4)	
Only the father	1 (1.2)	
Type of housing during the pandemic, n (%)		
House with courtyard	66 (76.7)	
Apartment with terrace	15 (17.4)	
Apartment without courtyard	4 (4.7)	
Apartment with courtyard	1 (1.2)	
Mother's current employment situation, n (%)		
Mother working from home	41 (47.7)	
Mother did not work for a salary before the pandemic	22 (25.6)	
Mother continues going out to work	10 (11.6)	
Mother did not have an employment during the COVID-19 pandemic	4 (4.6)	
Other	8 (9.3)	
Does not answer	1 (1.2)	
Father's current employment situation, n (%)		
Father continues going out to work	32 (37.3)	
Father working from home	31 (36)	
Father did not have an employment during the COVID-19 pandemic	10 (11.6)	
Does not answer	8 (9.3)	
Other	3 (3.5)	
Father did not work for a salary before the pandemic	2 (2.3)	
Household member with COVID-19 during the pandemic, n (%)	5 (5.8)	
Household member diagnosed with depression during the pandemic, n (%)	23 (26.7)	
Child/adolescent characteristics		
Male sex, n (%)	69 (80.2)	
Age (years), median (IQR: p25–p75)	6.3 (4.7–8.2)	
Age at diagnosis (years), median (IQR: p25–p75)	3 (2.5)	
Only child, n (%)	39 (43.4)	
Language skills, n (%)		
Fluent speaker	44 (51.2)	
Uses some phrases	20 (23.3)	
Uses some words	12 (13.9)	
Gestures	7 (8.1)	
Does not speak	3 (3.5)	
Therapy before the pandemic, n (%)	81 (94.2)	
Therapy during the pandemic, n (%)	50 (58.1)	
Attendance to educational facility before the pandemic, n (%)	82 (95.4)	
The child maintained school activities, n (%)	68 (79.1)	

n: number.

TABLE 2. Behaviors before and during the pandemic as reported by the caregiver (n = 86)

Behavioral difficulties before the pandemic, n (%)	
Yes	53 (61.6)
No	33 (38.4)
Severity of child's behavioral difficulties, n (%)	
Same severity	35 (40.7)
Greater severity	30 (34.9)
Lower severity	21 (24.4)
Frequency of child's behavioral difficulties, n (%)	
More frequent	31 (36)
Same frequency	30 (34.9)
Less frequent	25 (29.1)
How do you feel this period has been according to changes and restrictions?, n (%)	
Very challenging	45 (52.3)
Challenging	36 (41.9)
Unchallenging	5 (5.8)
Feeding difficulties during the pandemic, n (%)	
	53 (61.6)
Greater feeding difficulties during the pandemic, n (%)	
	40 (46.5)
My child's eating behavior improved because they are eating at home, n (%)	
Strongly disagree	13 (15.1)
Disagree	11 (12.8)
Neither agree nor disagree	35 (40.7)
Agree	6 (7)
Strongly agree	21 (24.4)
Difficulties with the autonomy of your child during the pandemic, n (%)	
	43 (50)
Greater difficulties with the autonomy of your child during the pandemic, n (%)	
	32 (37.2)
Difficulties adapting to changes in routine during the pandemic, n (%)	
	47 (54.7)
Greater difficulties adapting to changes in routine during the pandemic, n (%)	
	51 (59.3)
My child has benefited from spending more time with the family, n (%)	
Strongly disagree	1 (1.2)
Disagree	3 (3.5)
Neither agree nor disagree	9 (10.5)
Agree	23 (46.7)
Strongly agree	50 (58.1)

n: number.

TABLE 3. Behavioral Pediatrics Feeding Assessment Scale (BPFAS) before and during the COVID-19 pandemic (n = 86)

	Internal consistency Cronbach's alpha		Average (SD)			Abnormal score, n (%)		
	Before	During	Before	During	p	Before	During	p
Total frequency (TF)	0.84	0.84	68.2 (16.6)	67.8 (16.2)	0.73	14 (16.3)	13 (15.1)	0.78
Total problem (TP)	0.86	0.85	7.3 (5.8)	7.3 (5.7)	0.98	24 (27.9)*	26 (30.2)*	0.65
Frequency among children (FC)	0.75	0.75	48.9 (11.2)	48.6 (11.2)	0.7	12 (14)	13 (15.1)	0.79
Problems among children (PC)	0.8	0.76	5 (4)	5 (3.8)	0.97	25 (29.1)**	29 (33.7)**	0.39
Frequency among parents (FP)	0.84	0.8	19.3 (7.8)	19.2 (7.4)	0.92	34 (39.5)	32 (37.2)	0.56
Problems among parents (PP)	0.85	0.83	2.2 (2.7)	2.2 (2.6)	1	30 (34.9)	32 (37.2)	0.65*

* Difference between TF and TP before the pandemic (McNemar p = 0.01), TF and TP during the pandemic (McNemar p = 0.002).

** Difference between FC and PC before the pandemic (McNemar p = 0.001), FC and PC during the pandemic (McNemar p = 0.004).

n: number.

SD: standard deviation.

TABLE 4. Behavioral Pediatrics Feeding Assessment Scale (BPFAS): children's behaviors and parents' feelings based on a priority score (n = 86)

My child	Priority score before the pandemic ^a	Priority score during the pandemic ^a	Priority ranking ^b
1 Eats fruits*	1	0.75	0.75
2 Has problems chewing food	0.6	0.4	0.24
3 Enjoys eating*	0.34	0.32	0.1
4 Chokes or gags at mealtime	0.36	0.34	0.12
5 Will try new food*	1.6	1.12	1.79
6 Eats meat (beef, chicken, turkey, pig and/or fish)*	0.18	0.17	0.03
7 Takes longer than 20 minutes to finish a meal	0.56	0.81	0.45
8 Drinks milk*	0.18	0.17	0.03
9 Comes readily to mealtime*	0.44	0.42	0.18
10 Eats junky snack foods will not eat not eat at mealtime	0.36	0.36	0.12
11 Vomits just before, at, or just after mealtime	0.033	0.077	0.002
12 Eats only ground, strained, or soft food	0.4	0.18	0.07
13 Gets up from table during meal	1.28	1.75	2.24
14 Lets food sit in their mouth and does not swallow	0.36	0.34	0.12
15 Whines or cries at feeding time	0.34	0.34	0.11
16 Eats vegetables*	0.96	0.96	0.92
17 Tantrums at mealtimes	0.32	0.51	0.16
18 Eats starches (for example, potato, noodles)*	0.17	0.17	0.02
19 Has a poor appetite	0.38	0.34	0.12
20 Spits out food	0.14	0.3	0.04
21 Delays eating by talking	0.17	0.34	0.05
22 Would rather drink than eat	0.38	0.38	0.14
23 Refuses to eat meals but requests food immediately after the meal	0.36	0.36	0.12
24 Tries to negotiate what they will eat and what they will not eat	0.46	0.48	0.22
25 Has required supplemental tube feeds to maintain proper nutritional status	0	0	0
The father/mother			
26 I feel frustrated or anxious when I feed my child	0.66	0.66	0.43
27 I trick my child into trying some food	0.48	0.46	0.22
28 I threaten my child to get them to eat	0.34	0.34	0.11
29 I feel confident that my child is eating enough food*	0.36	0.34	0.12
30 I feel confident in my ability to manage my child's behavior at mealtime*	0.4	0.63	0.25
31 If my child does not like what I have served them, I cook something else	0.66	0.44	0.29
32 When my child refuses to eat, I forcefully put food in their mouth if necessary	0.14	0.13	0.018
33 I disagree with other adults (my partner, my child's grandparents) about how I feed my child	0.42	0.42	0.17
34 I feel that my child's eating habits are detrimental to their overall health	0.6	0.66	0.39
35 I get so angry with my child at mealtime that it takes me a while to calm down after the meal	0.14	0.14	0.02*

* Reverse scoring.

^a Priority score: product between the average frequency and whether it was considered a problem (value: 0 to 5).^b Priority ranking: product between priority score before the pandemic and during the pandemic.

severity and frequency of behavioral difficulties observed in children and adolescents with ASD during the pandemic.^{8,10,18,19}

FDs are highly prevalent in children and adolescents with ASD; the way in which they

have been measured varies: questions defined by each research team or surveys previously developed for the general pediatric population described in the bibliography.^{1,3–5,17,20,21} In our sample, more than 60% of respondents reported

having difficulties managing their child's feeding during the pandemic and approximately 50% experienced greater difficulty managing their child's feeding during the pandemic compared to before it. Our results show a high frequency of FDs during the pandemic, which was almost double that reported by Colizzi.⁸

One third of the participants in our study considered that their child's feeding improved during the pandemic. The evidence in this regard is contradictory due to differences in risk and protective factors, which hinders the possibility of comparing results. A study showed that 50% of parents consider that the quality of their children's diet improved compared to before the pandemic,⁷ while another study reported that 72% of caregivers found no change in eating behavior and that only a low percentage improved their diet during the pandemic.⁹

As a way to objectify behavioral eating problems, we used the BPFAS,¹² which is a psychometrically robust instrument that assesses FDs. This survey covers different domains and is useful in clinical practice due to its ease of application and interpretation of the results by the evaluator.²²

The BPFAS has been used in observational studies in which children and adolescents with ASD obtain high scores, which translates into a higher frequency of FDs when compared to controls. An association has been observed between a higher frequency of FDs and greater severity and higher frequency of social communication difficulties, repetitive or restrictive behaviors, behavioral problems, and sleep disorders.^{5,17,20} Our results show no association between the different BPFAS scores and the study variables. Although families describe difficult or more difficult times in the face of all the changes experienced during the pandemic, we found no significant differences between BPFAS scores before and during the pandemic.

In 2013, Dovey established cut-off points to define the presence of FDs for frequency and problem scores, which have been used extensively in the bibliography.^{12,20,23} In relation to these scores, Peverill found that 34.8% of studied pediatric ASD patients had FDs in terms of FC, twice as high than the value observed in our study.²⁰

When comparing our results with those of other studies in which the BPFAS was administered to children and adolescents with ASD, the characteristics of our sample include a

lower TF score than that reported and a FC score similar to the one described.^{5,17}

An interesting finding, but which we did not observe in other publications, is that there was a significant difference when comparing the percentage of abnormal scores between TF and TP, and FC and PC. It was twice as high when answering whether it was a problem rather than if it was frequent, in response to the same questions; i.e., it is highly believed to be a problem despite the fact that it is not a FD that occurs with a high frequency.

Based on priority rankings, it was observed that the higher frequency was related to items "gets up from table during meal" and "takes longer than 20 minutes to finish a meal"—both referring to difficulties at mealtime, consistent with what has been described in other publications—,^{1,5,24,25} as well as other items related to food acceptance, such as trying new food and a lower consumption of fruits and vegetables.^{5,26–28} Another item with a high score in the priority ranking was "I feel that my child's eating habits are detrimental to their overall health," a common concern among caregivers given the food selectivity typical of children and adolescents with ASD, which leads to them having a smaller range of food or preparations options for their consumption.^{1,3–5,26,28}

In 2021, the Aut-Eat Questionnaire about FDs was published, which includes different domains and was developed based on a case-control study specifically focused on people with ASD.²⁸ To date, there are no studies available that compare the consistency between that questionnaire and the BPFAS.

One of our findings is that the FDs observed in this study were related to mealtime, and it is worth noting that none of the children and adolescents in our sample required a nasogastric tube to support enteral feeding, which is consistent with what has been described in the bibliography.⁵

One of the limitations of this study was that the back-translation of the BPFAS was done without a prior pilot test. In addition, the answers were collected at a point in time at the beginning of the pandemic, which may have been affected by memory or perception and may not necessarily represent what occurred throughout the entire period. Our sample was relatively small and selected by convenience; therefore, the results do not necessarily reflect the reality of the national population. Lastly, we did not obtain information about clinical follow-up.

The main strengths of this study lie in the fact

that all children and adolescents have a specialist diagnosis and that the use of a standardized and validated survey on FDs in children and adolescents with ASD allows comparing the results with those of other studies. The main contribution of this study is that it provides information on the eating behaviors of children and adolescents with ASD during the first period of lockdown due to the COVID-19 pandemic.

To conclude, in the first year of the COVID-19 pandemic, caregivers of children and adolescents with ASD perceived greater FDs, although there were no differences in the BPFAS scores before and during the pandemic; priority scores were higher for items typical of the FDs observed in children and adolescents with ASD. ■

REFERENCES

- Cermak SA, Curtin C, Bandini LG. Food Selectivity and Sensory Sensitivity in Children with Autism Spectrum Disorders. *J Am Diet Assoc.* 2010;110(2):238-46.
- Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet.* 2018;392(10146):508-20.
- Sharp WG, Berry RC, McCracken C, Nuhu NN, et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis and comprehensive review of the literature. *J Autism Dev Disord.* 2013;43(9):2159-73.
- Kral TVE, Eriksen WT, Souders MC, Pinto-Martin JA. Eating behaviors, diet quality, and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorders: a brief review. *J Pediatr Nurs.* 2013;28(6):548-56.
- Ashley K, Steinfeld MB, Young GS, Ozonoff S. Onset, Trajectory, and Pattern of Feeding Difficulties in Toddlers Later Diagnosed with Autism. *J Dev Behav Pediatr.* 2020;41(3):165-71.
- Curtin C, Hubbard K, Anderson SE, Mick E, et al. Food selectivity, mealtime behavior problems, spousal stress, and family food choices in children with and without autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2015;45(10):3308-15.
- Berard M, Rattaz C, Peries M, Loubersac J, et al. Impact of containment and mitigation measures on children and youth with SD during the COVID-19 pandemic: Report from the ELENA cohort. *J Psychiatr Res.* 2021;137:73-80.
- Colizzi M, Sironi E, Antonini F, Ciceri ML, et al. Psychosocial and behavioral impact of COVID-19 in autism spectrum disorder: an online parent survey. *Brain Sci.* 2020;10(6):341.
- Lugo-Marín J, Gisbert-Gustemps L, Setien-Ramos I, Español-Martín G, et al. COVID-19 pandemic effects in people with Autism Spectrum Disorder and their caregivers: Evaluation of social distancing and lockdown impact on mental health and general status. *Res Autism Spectr Disord.* 2021;83:101757.
- Narzisi A. Handle the autism spectrum condition during coronavirus (Covid-19) stay at home period: Ten tips for helping parents and caregivers of young children. *Brain Sci.* 2020;10(4):207.
- Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs.* 2000;32(4):1008-15.
- Crist W, Napier-Phillips A. Mealtime behaviors of young children: a comparison of normative and clinical data. *J Dev Behav Pediatr.* 2001;22(5):279-86.
- Evans M. Administration of the Behavioral Pediatrics Feeding Assessment Scale (BPFAS) to Parents of High-Risk Infants: How to Best Identify Those at Risk for Feeding Difficulties. Thesis. Georgia: State University, 2012. [Accessed on: May 23rd, 2023]. Available at: https://scholarworks.gsu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1034&context=nutrition_theses
- Dovey TM, Jordan C, Aldridge VK, Martin CI. Screening for feeding disorders. Creating critical values using the behavioural pediatrics feeding assessment scale. *Appetite.* 2013;69:108-13.
- Herrera CA, Niklitschek I, Pizarro M, Solís N, et al. Identificación de las necesidades de capacitación docente de los jefes de programa de especialización médica. *Rev Méd Chile.* 2013;141(9):1126-35.
- Carvajal A, Centeno C, Watson R, Martínez M, Sanz Rubiales Á. ¿Cómo validar un instrumento de medida de la salud? *Anales Sis San Navarra.* 2011;34(1):63-72.
- Allen SL, Smith IM, Duku E, Vaillancourt T, et al. Behavioral pediatrics feeding assessment scale in young children with autism spectrum disorder: Psychometrics and associations with child and parent variables. *J Pediatr Psychol.* 2014;40(6):581-90.
- Panjwani AA, Bailey RL, Kelleher BL. COVID-19 and Food-Related Outcomes in Children with Autism Spectrum Disorder: Disparities by Income and Food Security Status. *Curr Dev Nutr.* 2021;5(9):nzab112.
- Summers J, Baribeau D, Mockford M, Goldhopf L, et al. Supporting Children with Neurodevelopmental Disorders During the COVID-19 Pandemic. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2021;60(1):2-6.
- Peverill S, Smith IM, Duku E, Szatmari P, et al. Developmental Trajectories of Feeding Problems in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Pediatr Psychol.* 2019;44(8):988-98.
- Gal E, Gal-Mishaal R, Vissoker RE, Hedley D, et al. Eating Challenges in Children with Autism Spectrum Disorder: Development and Validation of the "Aut-Eat" Questionnaire (AEQ). *J Autism Dev Disord.* 2021;52(2):811-22.
- Sanchez K, Spittle AJ, Allinson L, Morgan A. Parent questionnaires measuring feeding disorders in preschool children: A systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(9):798-807.
- Mehta P, Furuta GT, Brennan T, Henry ML, et al. Nutritional State and Feeding Behaviors of Children with Eosinophilic Esophagitis and Gastroesophageal Reflux Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(4):603-8.
- Ahearn WH, Castine T, Nault K, Green G. An Assessment of Food Acceptance in Children with Autism or Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified. *J Autism Dev Disord.* 2001;31(5):505-11.
- Emond A, Emmett P, Steer C, Golding J. Feeding symptoms, dietary patterns, and growth in young children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2010;126(2):e337-42.
- Bandini LG, Anderson SE, Curtin C, Cermak S, et al. Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *J Pediatr.* 2010;157(2):259-64.
- Lockner DW, Crowe TK, Skipper BJ. Dietary Intake and Parents' Perception of Mealtime Behaviors in Preschool-Age Children with Autism Spectrum Disorder and in Typically Developing Children. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(8):1360-3.
- Zimmer MH, Hart LC, Manning-Courtney P, Murray DS, et al. Food variety as a predictor of nutritional status among children with autism. *J Autism Dev Disord.* 2012;42(4):549-56.



Uso de ibuprofeno en el tratamiento de pacientes pediátricos con poliuria y disnatremia. Reporte de una serie de casos

Miguel Liern^a , Florencia Clement^b, Carolina Niell^b, Sebastián Castro^b ,
Sofía Sánchez Cestona^a , Daniela Lis^a , Ignacio Bergadá^b

RESUMEN

Los niños con lesiones selares y/o supraselares pueden presentar diabetes insípida central con posterior secreción inadecuada de hormona antidiurética. Nosotros observamos, en algunos casos, aumento de la incidencia de poliuria, natriuresis e hiponatremia, tríada diagnóstica del síndrome cerebral perdedor de sal.

Aquí comunicamos la evolución de 7 pacientes con antecedentes de daño agudo del sistema nervioso central y diabetes insípida central seguida por síndrome cerebral perdedor de sal.

Como tratamiento aportamos secuencialmente fluidos salinos parenterales, cloruro de sodio oral, desmopresina, mineralocorticoides e incluso tiazidas. Ante la persistencia de poliuria con hiponatremia, agregamos ibuprofeno.

Como resultado de este esquema terapéutico secuencial, este grupo redujo significativamente los valores de diuresis diaria de 10 ml/kg/h a 2 ml/kg/h en un tiempo promedio de 5 días, normalizando también las natremias (de 161 mEq/L a 143 mEq/L) en un tiempo promedio de 9 días. En ningún caso observamos efectos adversos asociados al tratamiento.

Palabras clave: *ibuprofeno; poliuria; desequilibrio hidroelectrolítico; síndrome cerebral perdedor de sal; diabetes insípida.*

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10035>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10035.eng>

Cómo citar: Liern M, Clement F, Niell C, Castro S, et al. Uso de ibuprofeno en el tratamiento de pacientes pediátricos con poliuria y disnatremia. Reporte de una serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202310035.

^a Servicio de Nefrología; ^b Servicio de Endocrinología. Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Miguel Liern: jliern@yahoo.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 14-3-2023

Aceptado: 11-5-2023



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

La disnatremia representa entre un 25 % y un 30 % de los desórdenes hidroelectrolíticos en pacientes pediátricos internados.¹ Además de la asociación establecida entre la lesión encefálica y la diabetes insípida central (DIC)² o la secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD),³ la presencia de patología neuroquirúrgica acompañada de disnatremia con poliuria y pérdida aumentada de sodio urinario puede corresponder a una entidad clínica poco frecuente y no fácilmente diferenciable de la DIC y del SIHAD, llamada síndrome cerebral perdedor de sal (SPS),⁴ cuya fisiopatología aún no fue esclarecida en su totalidad.

Sabemos que la natriuresis aumentada en el SPS por arrastre osmótico genera poliuria e hipovolemia, y conduce a la depleción del sodio corporal con signos clínicos de hipovolemia (descenso agudo del peso corporal, hipotensión arterial, taquicardia, sequedad de mucosas) y evidencias bioquímicas de deshidratación, como el aumento del hematocrito y de la uremia. En este contexto, el ibuprofeno, un inhibidor de la ciclooxigenasa (COX)⁵ y de la prostaglandina E2 (PGE2),^{6,7} ya ha sido empleado anteriormente para reducir la poliuria⁸ y, si bien no es una práctica estandarizada por nosotros, lo hemos usado en situaciones puntuales de poliuria y disnatremia (DIC + SPS) de muy complejo manejo. Por lo tanto, el uso de ibuprofeno para el tratamiento de la poliuria en pacientes con hiponatremia se perfila como una opción terapéutica prometedora.

Reportamos al respecto nuestra experiencia en una serie de 7 casos.

OBJETIVOS

1. Describir en una serie de casos las variaciones del medio interno y de la función renal con el uso del ibuprofeno, en niños poliúricos con enfermedad previa del sistema nervioso central (SNC) asociada a DIC y SPS.
2. Evaluar la aparición de eventos adversos clínicos asociados al uso del ibuprofeno.

MATERIALES Y MÉTODOS

Describimos una serie de casos de pacientes con enfermedad del SNC, tratados en el Hospital de General de Niños Ricardo Gutiérrez (Buenos Aires, Argentina), durante el periodo comprendido entre enero y diciembre de 2021.

Todos tenían antecedentes conocidos de patología neuroquirúrgica y presentaron

secuencialmente DIC (definida por poliuria, hipostenuria con densidades urinarias $<1,005$ e hipernatremia >150 mEq/L,² con respuesta positiva a la administración de desmopresina) y SPS (diagnosticado ante la presencia de poliuria osmótica >3 ml/kg/h o 90 ml/m²/h o 2 L/día, sodio sérico <130 mmol/L, sodio urinario >20 mmol/L, osmolaridad plasmática <280 mOsm/L e inferior a la osmolaridad urinaria).¹

El total de los pacientes incluidos mostraban filtrado glomerular superior a 60 ml/min/1,73 m², tensión arterial media sistodiastólica menor al Pc 95 y concentraciones séricas normales de magnesio, calcio, fósforo y ácido úrico.

Fueron excluidos los pacientes con antecedentes de enfermedad renal tubulointersticial, acidosis tubular renal, tubulopatías complejas (síndrome de Bartter, síndrome de Gittelman, etc.), SIHAD,³ discrasias sanguíneas (plaquetopenia, tromboastenia, déficit absoluto o funcional de factores de coagulación), gastritis crónica, enfermedad gástrica sangrante e insuficiencia cardíaca.

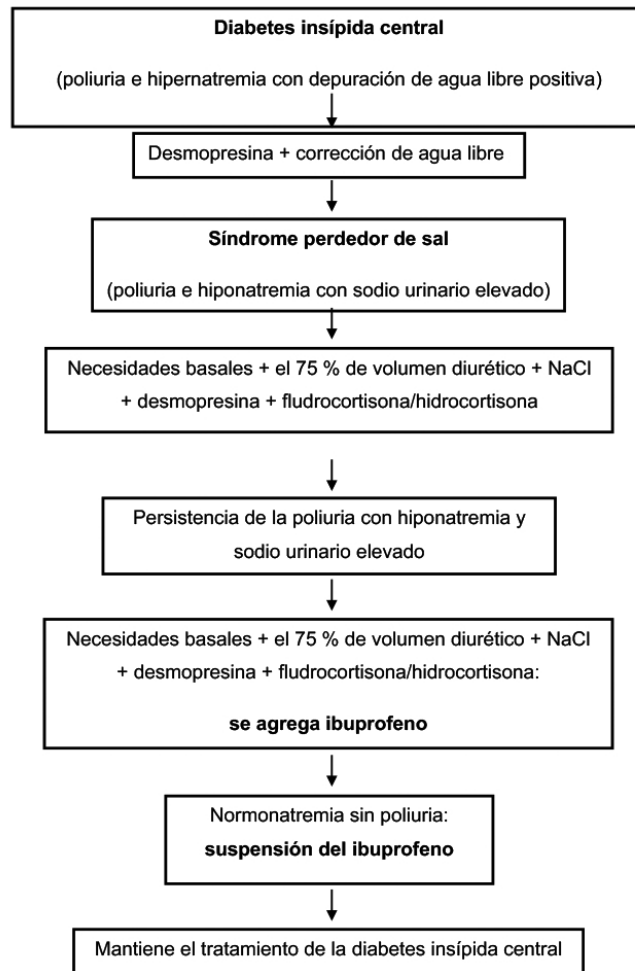
Los 7 pacientes recibieron un esquema terapéutico secuencial con aportes hídricos correspondientes a la suma del 75 % de sus pérdidas concurrentes por poliuria (diuresis mayor a 2 ml/kg/h) más las pérdidas insensibles; aportes de cloruro de sodio por vía enteral, comenzando con 6 mEq/kg/día fraccionado e incrementando la dosis según requerimientos hasta normalizar la natremia (se evitaron incrementos diarios mayores a 12 mEq/L/día); desmopresina según requerimientos previos al comienzo del SPS (entre $0,05$ - $0,2$ mg/día); hidrocortisona (10 - 40 mg/m²/día) o fludrocortisona ($0,2$ mg/día); tiazidas (1 a 2 mg/kg/día) e ibuprofeno (10 a 30 mg/kg/día) (Figura 1).

Monitoreos clínico, bioquímico y por imágenes realizados

Controles clínicos. Peso (kg), tensión arterial (mmHg), balance hídrico de ingresos y egresos con ritmo diurético (ml/kg/hora).

Controles de laboratorio. En sangre: hemograma, creatinina, uremia, ionograma, gasometría, osmolaridad sérica calculada, uricemia, calcio, magnesio, fósforo. En orina (muestra única o recolección de 24 horas): ionograma, osmolaridad calculada, densitometría, ácido úrico, creatinina, urea.

Controles radiológicos y ecográficos. Telerradiografía de tórax (índice cardiotorácico

FIGURA 1. Flujograma de tratamiento de acuerdo al diagnóstico y a la evolución clínica

normal: 0,4), ecografía renal y eco-doppler de vena cava (índice de colapso normal: 8-11,5 mm/m²).

Variables del estudio

Consideramos para su análisis, como variables independientes, el aporte hidroelectrolítico regulado y la dosis de ibuprofenos; y como variables dependientes, el ritmo diurético, la diselectrolitemia, las osmolaridades plasmáticas y urinarias, y la variación del filtrado glomerular.

Análisis estadístico

Utilizamos como fórmula estadística el análisis de varianza de una vía (ANOVA de un factor entre-grupos) para comparar las varianzas e inferir entre tres grupos de nuestro estudio la potencial existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las medias de cada variable continua dependiente analizada

(sodio urinario y plasmático, osmolaridad plasmática y ritmo diurético) en sus diferentes niveles con la variable cualitativa o factor independiente (ibuprofeno). Se empleó el programa estadístico GRAPHPAD PRISM 8.0.

Los resultados se presentaron como medias +/- DE.

Consideraciones éticas

Todos los pacientes y sus progenitores aprobaron el consentimiento informado y el asentimiento (cuando correspondió) para la implementación de los tratamientos expuestos, así como también para informar sobre los datos clínicos relacionados con lo expuesto en el estudio.

El trabajo cumplió con los lineamientos éticos y regulatorios establecidos en la Declaración de Helsinki, y fue aprobado por el Comité de Ética

institucional para ser publicado como estudio observacional de serie de casos. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

El tiempo medio que abarcó el estudio desde su inicio hasta el último control clínico fue de 6 meses.

RESULTADOS

Estudiamos una serie de casos de 7 pacientes, 5 de sexo femenino, mediana de edad de 6,2 años (r: 5 años a 19 años), todos con poliuria, disnatremia y antecedentes de patología neuroquirúrgica (Tabla 1).

El tiempo medio entre la DIC y el diagnóstico de SPS fue de 7 días (DE 2). El tiempo medio que

permanecieron internados fue de 20 días (DE 5), luego continuaron con controles ambulatorios hasta completar los 6 meses.

Los valores medios del ritmo diurético fueron en la DIC de 7,2 ml/kg/h (DE 4,2), en la DIC + SPS de 10 ml/kg/h (DE 3,3) y en la DIC + SPS posibuprofeno de 2 ml/kg/h (DE 0,3) (Figura 2).

Los valores medios del sodio plasmático fueron en la DIC de 161 mEq/L (DE 18), en la DIC + SPS de 119 mEq/L (DE 6,5) y en la DIC + SPS posibuprofeno de 143 mEq/L (DE 2,9) (Figura 3a).

Los valores medios del sodio urinario fueron en la DIC de 25 mEq/L (DE 2,7), en la DIC + SPS de 308 mEq/L (DE 3,3) y en la DIC + SPS

TABLA 1. Descripción de la población estudiada

Sexo	Edad (años)	FG (ml/min/1,73 m ²)		Valores medios durante el estudio			Lesión encefálica	Ca/P/Mg		Albuminuria (ucg/min)		Excreción fraccional de ácido úrico (%)(1)
		Ibuprofeno pre	Ibuprofeno pos	GB (cel/mm ³)	Hcto (%)	Plaquetas (mil/mm ³)		Ibuprofeno pre	Ibuprofeno pos	Ibuprofeno pre	Ibuprofeno pos	
F	7	101	99	9900	38	170	Cráneo-fingioma	8/4,1/1,7	8/3,9/1,8	18	14	14
F	6	99	101	11 100	35	220	Astrocitoma	9/5,5/1,9	8,1/4/1,7	11	8	13
M	19	112	110	10 830	40	312	Quiste bolsa ratcke	8,8/4/1,8	8,6/3,9/2,1	5,5	6,3	15
F	4	104	105	7560	29	360	Cráneo-faringioma	10/4/1,8	9,3/4,9/1,7	14	12,5	13
F	8	107	102	5690	33	228	Glioma	8,7/6/1,8	10/5,5/2,1	3,5	7,4	16
M	6	112	107	6280	28	190	Adenoma hipófisis	10,2/5,5/2	9,6/5,3/1,8	11	9	14
F	5	106	105	7792	37	322	Glioma	9/6,1/1,9	8,5/4,6/1,7	9,2	11,5	13

F: femenino; M: masculino.

Ca: calcio; P: fósforo, Mg: magnesio.

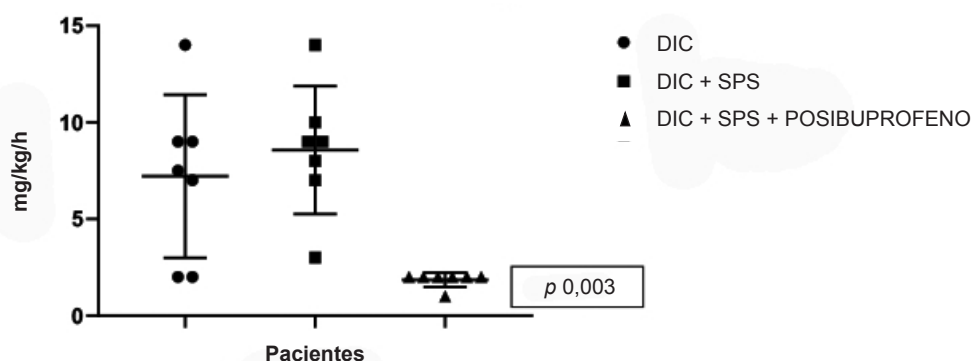
FG: filtración glomerular.

GB: glóbulos blancos.

Hcto: hematocrito.

(1): la extracción fraccional de ácido úrico en los 7 pacientes fue superior al 11 % durante todo el estudio, antes y después de la intervención terapéutica.

FIGURA 2. Variaciones del ritmo diurético durante el estudio en los tres estadios clínicos



DIC: diabetes insípida central.

SPS: síndrome cerebral perdedor de sal.

FIGURA 3a. Variación del sodio plasmático

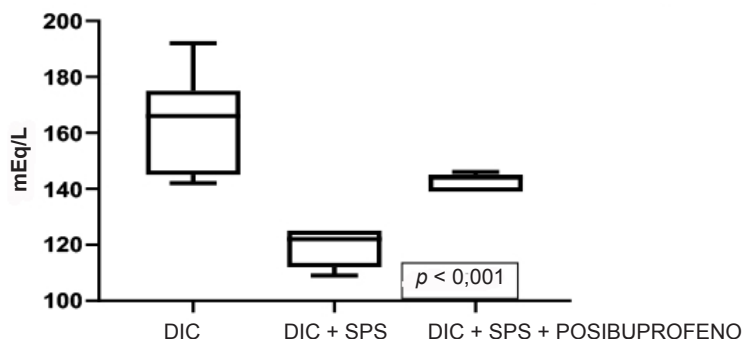
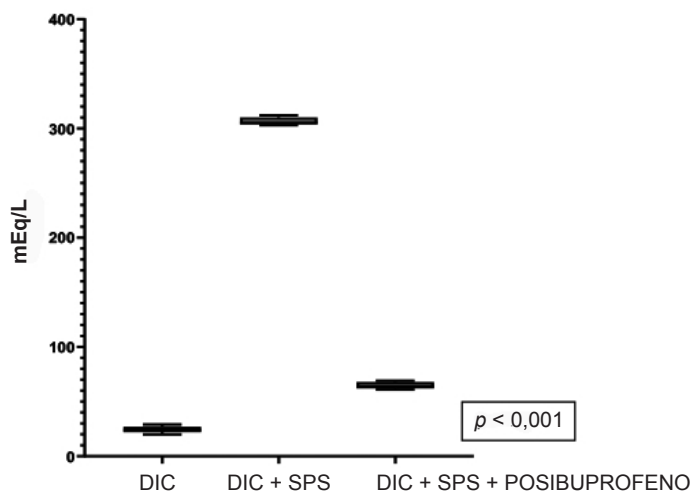


FIGURA 3b. Variación del sodio urinario



Por la mínima variación en los valores se observa un conjunto apiñado de pacientes en cada grupo.

DIC: diabetes insípida central.

SPS: síndrome cerebral perdedor de sal.

posibuprofeno de 64 mEq/L (DE 2,8) (Figura 3b).

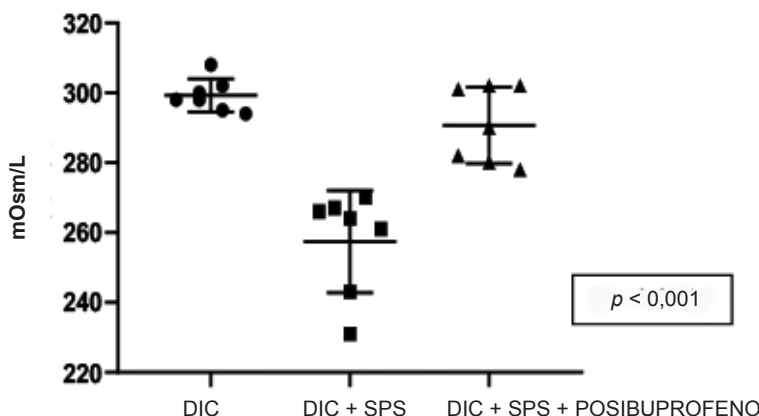
Finalmente, los valores medios de la osmolaridad plasmática fueron en la DIC de 300 mOsm/L (DE 4,7), en la DIC + SPS de 257 mOsm/L (DE 14) y en la DIC + SPS posibuprofeno de 290 mOsm/L (DE 10) (Figura 4).

Observamos en el ritmo diurético un incremento porcentual entre la DIC y la DIC + SPS del 42 % y un descenso porcentual entre la DIC + SPS pre- y posibuprofeno del 80 %; (ANOVA, F: 9,153, p : 0,018, R^2 : 0,504). El sodio plasmático tuvo una reducción porcentual entre la DIC y la DIC + SPS del 26 % y un incremento entre la DIC + SPS pre- y posibuprofeno del 20 % (ANOVA, F: 23,7, p : <0,0001, R^2 : 0,72). Por su parte, para el sodio urinario el aumento promedio entre la DIC y la DIC + SPS fue del 52 %, en tanto que entre la DIC + SPS pre- y posibuprofeno su

descenso promedio fue del 77 % (ANOVA, F: 161, p : <0,0001, R^2 : 0,99). La reducción promedio observada en la osmolaridad plasmática entre la DIC y la DIC + SPS fue del 14 %, mientras que entre la DIC + SPS pre- y posibuprofeno tuvo un aumento del 13 % (ANOVA, F: 28,8, p : <0,0001, R^2 : 0,76). En los 3 estadios clínicos (DIC, DIC + SPS y DIC + SPS posibuprofeno), las diferencias entre los valores promedios enumerados con sus variaciones porcentuales resultaron estadísticamente significativas.

La dosis media de desmopresina fue de 0,2 mg/día (DE 0,1) y la de cloruro de sodio fue de 4,5 mEq/kg/día (DE 0,7). La dosis de hidrocortisona promedio fue de 1,5 mg/kg (DE 0,5) y, en los 4 pacientes que recibieron fludrocortisona, la dosis media fue de 0,2 mg/día (DE 0,1).

FIGURA 4. Variaciones de la osmolaridad plasmática durante el estudio en los tres estadios clínicos



DIC: diabetes insípida central.

SPS: síndrome cerebral perdedor de sal.

Finalmente, la dosis media de ibuprofeno fue 10,7 mg/kg/dosis (DE 1,8) y el tiempo medio de administración de ibuprofeno fue de 55 días (r: 15-60 días). En las fases de poliuria, la media del aporte de líquidos correspondió al 80 % (r: 77-85 %) de las necesidades basales + el ritmo diurético.

Los pacientes presentaron telerradiografías de tórax normales sin signos de hiperflujo, con índices cardiorrespiratorios medios del 40 % (DE 5 %). Las ecografías renales mostraron el tamaño renal en percentiles adecuados para cada niño, con ubicación y ecoestructuras renales conservadas. Se realizó eco-doppler de vena cava en 4 pacientes con índice de colapso medio de 8 mm/m² (DE 1).

El valor medio del filtrado glomerular antes de recibir el ibuprofeno fue de 92 ml/min/1,73m² y al finalizar el tratamiento fue de 90 ml/min/1,73m² (p: 0,7). La albuminuria media durante todo el estudio fue de 11 mcg/min (DE 5).

En ningún paciente observamos cambios permanentes en las concentraciones séricas ni en las excreciones urinarias de otros electrolitos diferentes al sodio (*Tabla 1*). Tampoco presentaron manifestaciones clínicas compatibles con gastritis, alteraciones cardiovasculares y/o hematológicas en los controles de laboratorio, ni detectamos la aparición de micro- o macrohematuria.

DISCUSIÓN

Los 7 pacientes con DIC y SPS fueron tratados con el esquema terapéutico secuencial, disminuyeron su ritmo diurético y corrigieron sus disnatremias. Sabemos que existe una asociación

por lesión cerebral entre DIC, SPS⁷ (caracterizada por poliuria e hiponatremia por pérdida urinaria secundaria a factores natriuréticos circulantes)^{8,9} y SIHAD.¹⁰

En primer lugar, establecimos el diagnóstico diferencial entre DIC y SPS a partir de la hipernatremia seguida de hiponatremia.¹¹ Por otra parte, para distinguir entre SIADH y SPS, centramos las comparaciones en el ritmo diurético y en la estimación de la volemia¹² inferidas a partir de las mediciones indirectas del estado de hidratación (evaluación clínica, telerradiografía de tórax, eco-doppler de vena cava, registro de la tensión arterial). Por razones operativas, no utilizamos otros parámetros de registro de la volemia más sensibles y específicos, como la medición de la presión venosa central o la cardioimpedanciometría.

Finalmente, evaluamos las tubulopatías renales adquiridas como diagnóstico diferencial frente a un cuadro de poliuria con deshidratación hiponatémica; sin embargo, la natriuresis exclusiva sin la pérdida de otros electrolitos (fosforo, potasio, calcio, magnesio) o alteraciones gasométricas descartó la lesión tubular como el evento fisiopatológico principal.¹³

A continuación, y para la elección del tratamiento, fue importante conocer el patrón fisiológico hemodinámico intrarrenal, donde la COX-1 actúa principalmente sobre el control del filtrado glomerular, mientras que la COX-2 juega un papel en la excreción de sodio y agua. Ambas enzimas estimulan la síntesis de PGI₂; PGE₂, causan vasodilatación y mejoría de la oxigenación en la médula renal.^{5,14}

Además, la PGE₂ aumenta la diuresis y la

excreción de sodio activando los receptores tubulares, bloqueando el transporte de sodio y cloro en el asa ascendente de Henle y en los conductos colectores, donde también antagoniza los efectos sobre el tráfico de AQP2 a través del receptor EP3.¹⁵

Frente a la coexistencia de DIC y SPS, nosotros implementamos un tratamiento secuencial sintomático destinado a restaurar el equilibrio hidroelectrolítico, considerando que la poliuria prolongada, en la DIC y en el SPS, puede “lavar” el gradiente túbulo intersticial medular^{16,17} y promover incluso la aparición de un tipo de diabetes insípida nefrogénica secundaria y no asociada a la producción y/o la expresión de la acuaporina.¹⁸ Para contrarrestar esta secuencia fisiopatogénica, indicamos reducciones progresivas del ingreso de líquidos con la intención de restaurar el gradiente osmótico renal y restablecer la eficacia de la vasopresina.¹⁹ Sin embargo, cuando persistió la poliuria y la disnatremia grave, añadimos el ibuprofeno;²⁰ este antiinflamatorio no esteroide inhibe de forma no específica la COX-1 y COX-2, e impide la conversión del ácido araquidónico a PGE2, prostaciclina y tromboxanos E2. Además, como parte del efecto antinatriurético, regula positivamente el co-transportador de Na-K-2Cl en la rama ascendente del asa de Henle.²¹

La bibliografía cita también la utilización de otros inhibidores selectivos de la COX-2, como el rofecoxib y el celecoxib,^{5,22} y no selectivos, como la indometacina, especialmente en el síndrome de Bartter y en el síndrome nefrótico congénito.²³ Nosotros, no obstante, optamos por el ibuprofeno por razones de disponibilidad operativa y porque, si bien ambos fármacos pueden afectar el filtrado glomerular, en general la recuperación de este es más lenta en los casos tratados con indometacina.^{24,25}

En nuestros pacientes, el antiinflamatorio no esteroide (AINE) redujo la poliuria y la excreción total de sodio urinario, sin evidencias de afectación sobre la función cardiovascular ni el filtrado glomerular. Este potencial efecto beneficioso sobre el ritmo diurético podría causar retención de sodio, generar edema e hipertensión arterial e incluso SIHAD,²⁶ no obstante, en nuestra experiencia, ninguno de estos eventos adversos estuvo presente.

Otra forma de lesión renal inducida por AINE es la nefritis intersticial aguda y, si bien su diagnóstico es básicamente histológico,²⁷ nosotros no justificamos la realización de la

biopsia renal al no observar cambios significativos en el filtrado glomerular y ante la ausencia de hematuria y/o albuminuria patológica persistente posterior al inicio del ibuprofeno. Por otra parte, los efectos a largo plazo del ibuprofeno sobre el desarrollo de la nefropatía crónica ocurren con el uso diario mayor a un año y con dosis superiores a 100 mg/kg/día.^{28,29}

A nivel extrarrenal, al inhibir la producción de PGE2, el ibuprofeno bloquea varias acciones, como la protección de la mucosa gastrointestinal (perforación y ulceración gástrica), la activación plaquetaria (eventos trombóticos), la función hepática (cirrosis), etc.³⁰ Ninguna de estas alteraciones fue detectada en nuestro grupo.

La originalidad del estudio se afirma en el uso efectivo del ibuprofeno, con la posología antitérmica y analgésica habitualmente empleada, para controlar una alteración hidroelectrolítica refractaria a las terapéuticas generalmente utilizadas. Sin embargo, el trabajo presenta algunas debilidades marcadas. Por tratarse de una serie de casos, las observaciones conforman hasta el momento un informe preliminar y queda para el futuro poder realizar un estudio clínico aleatorizado que permita establecer en forma significativa la seguridad y eficacia del tratamiento. Por otra parte, son también limitaciones del estudio su diseño retrospectivo, el bajo número de pacientes incluidos (por ese motivo únicamente nos referimos al estudio como una serie de casos) y el tiempo limitado de seguimiento de 6 meses, el cual, si bien podría considerarse apto para evaluar los efectos agudos del AINE sobre la función renal, en especial el filtrado glomerular y las alteraciones tubulares, no parece suficiente para evaluar lesiones tisulares a nivel renal, especialmente intersticiales. No obstante, para reducir el riesgo de esta eventualidad, contamos a nuestro favor con la reducida dosis utilizada y el tiempo breve de administración.

CONCLUSIONES

1. El uso de ibuprofeno en dosis terapéuticas y por periodos limitados de tiempo contribuyó a reducir la poliuria y corregir la disnatremia en paciente pediátricos con alteraciones hidroelectrolíticas de origen neurológico sin afectar el filtrado glomerular, de este grupo de niños.
2. No se observaron efectos adversos relevantes asociados al tratamiento.
3. La realización de estudios clínicos

aleatorizados podrán permitir conclusiones significativas sobre el manejo clínico de ambas patologías. ■

REFERENCIAS

- Jiménez R, Casado-Flores J, Nieto M, García-Teresa MA. Cerebral salt wasting syndrome in children with acute central nervous system injury. *Pediatr Neurol*. 2006; 35(4):261-3.
- Garrahy A, Thompson CJ. Management of central diabetes insipidus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020; 34(5):101385.
- Mentrastrì G, Scortichini L, Torniai M, Giampieri R, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH): Optimal Management. *Ther Clin Risk Manag*. 2020; 16: 663-72.
- Singh S, Bohn D, Carlotti AP, Cusimano M, et al. Cerebral salt wasting: truths, fallacies, theories, and challenges. *Crit Care Med*. 2002; 30(11):2575-9.
- Gilbert S, Zuo C, Epstein FH. Effect of Specific and Non-Specific Inhibition of COX-2 on Renal Oxygenation before and after water Diuresis. *Nephron Physiol*. 2005; 99(4):101-4.
- Tobin G, Chacko AG, Simon R. Evaluation of NT-ProBNP as a marker of the volume status of neurosurgical patients developing hyponatremia and natriuresis: A pilot study. *Neurol India*. 2018; 66(5):1383-8.
- Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, et al. Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J*. 2009; 85(1002):171-5.
- Hochberg Z, Even L, Danon A. Amelioration of polyuria in nephrogenic diabetes insipidus due to aquaporin-2 deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 49(1):39-44.
- Nelson PB, Seif SM, Maroon JC, Robinson AG. Hyponatremia in intracranial disease: perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg*. 1981; 55(6):938-41.
- Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ. Diagnosis and treatment of hyponatraemia in neurosurgical patients. *Endocrinol Nutr*. 2016; 63(5):230-8.
- Costa MM, Esteves C, Castedo JL, Pereira J, Carvalho D. A challenging coexistence of central diabetes insipidus and cerebral salt wasting syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2018; 12(1):212.
- Shen B, Li L, Li T. Concurrence of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Cerebral Salt Wasting Syndromes after Traumatic Brain Injury. *Front Neurosci*. 2017; 11:499.
- Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13(8):2160-70.
- Steinmetz-Späh J, Arefin S, Larsson K, Jahan J, et al. Effects of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) inhibition on resistance artery tone in patients with end stage kidney disease. *Br J Pharmacol*. 2022; 179(7):1433-49.
- Olesen ET, Rützler MR, Moeller HB, Praetorius HA, Fenton RA. Vasopressin-independent targeting of aquaporin-2 by selective E-prostanoid receptor agonists alleviates nephrogenic diabetes insipidus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(31):12949-54.
- Chang N, Mariano K, Ganesan L, Cooper H, Kuo K. Gradient washout and secondary nephrogenic diabetes insipidus after brain injury in an infant: a case report. *J Med Case Rep*. 2020; 14(1):183.
- Sands JM, Layton HE. Advances in understanding the urine-concentrating mechanism. *Annu Rev Physiol*. 2014; 76:387-409.
- Danziger J, Zeidel ML. Osmotic homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(5):852-62.
- Gómez de la F CL, Novoa PJM, Caviedes RN. Síndrome de Bartter: una tubulopatía infrecuente de inicio antenatal. *Rev Chil Pediatr*. 2019; 90(4):437-42.
- Lauridsen TG, Vas H, Starklint J, Graffe CC, et al. Increased renal sodium absorption by inhibition of prostaglandin synthesis during fasting in healthy man. A possible role of the epithelial sodium channels. *BMC Nephrol*. 2010; 11:28.
- Soylu A, Kasap B, Ogun N, Ozturk Y, et al. Efficacy of COX-2 inhibitors in a case of congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20(12):1814-7.
- Aguirre Meñica M, Luis Yanes MI. Tubulopatías. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2014; 1:135-53.
- Boyer O, Schaefer F, Haffner D, Bockenhauer D, et al. Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. *Nat Rev Nephrol*. 2021; 17(4):277-89.
- Allegaert K, De Hoon J, Debeer A, Gewillig M. Renal Side Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Neonates. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010; 3(2):393-405.
- Fanos V, Benini D, Verlato G, Errico G, Cuzzolin L. Efficacy and renal tolerability of ibuprofen vs. indomethacin in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005; 19(2):187-93.
- Martínez López A, Álvarez Blanco O, Luque de Pablos A, Morales San-José MD, Rodríguez Sánchez de la Blanca A. Nefritis intersticial aguda por ibuprofeno en población pediátrica. *Nefrología*. 2016; 36(1):69-71.
- Bender WL, Whelton A, Beschoner WE, Darwish MO, et al. Interstitial nephritis, proteinuria, and renal failure caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Immunologic characterization of the inflammatory infiltrate. *Am J Med*. 1984; 76(6):1006-12.
- Roche C, Ragot C, Moalic J-L, Simon F, Oliver M. Ibuprofen can induce syndrome of inappropriate diuresis in healthy young patients. *Case Rep Med*. 2013; 2013:167267.
- Hall AH, Smolinske SC, Conrad FL, Wruk KM, et al. Ibuprofen Overdose: 126 cases. *Ann Emerg Med*. 1986; 15(11):1308-13.
- Volans G, Monaghan J, Colbridge M. Ibuprofen overdose. *Int J Clin Pract Suppl*. 2003; (135):54-60.

Ibuprofen use for the treatment of pediatric patients with polyuria and dysnatremia. A case series report

Miguel Liern^a , Florencia Clement^b, Carolina Niell^b, Sebastián Castro^b ,
Sofía Sánchez Cestona^a , Daniela Lis^a , Ignacio Bergadá^b 

ABSTRACT

Children with sellar and/or suprasellar lesions may develop central diabetes insipidus with subsequent inappropriate antidiuretic hormone secretion. An increased incidence of polyuria, natriuresis, and hyponatremia has been reported in some cases, which make up the diagnostic triad of cerebral salt wasting syndrome.

Here we report the clinical course of 7 patients with a history of acute central nervous system injury and central diabetes insipidus followed by cerebral salt wasting syndrome.

Treatment included the sequential use of parenteral saline solution, oral sodium chloride, desmopressin, mineralocorticoids, and even thiazides. Due to persistent polyuria and hyponatremia, ibuprofen was added.

As a result of this sequential therapeutic regimen, daily urine output reduced significantly from 10 mL/kg/h to 2 mL/kg/h over an average period of 5 days, together with a normalization of natremia (from 161 mEq/L to 143 mEq/L) over an average period of 9 days. No treatment-related adverse effects were observed in any case.

Keywords: *ibuprofen; polyuria; electrolyte imbalance; cerebral salt wasting syndrome; diabetes insipidus.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10035.eng>

To cite: Liern M, Clement F, Niell C, Castro S, et al. Ibuprofen use for the treatment of pediatric patients with polyuria and dysnatremia. A case series report. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202310035.

^a Department of Nephrology; ^b Department of Endocrinology. Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Miguel Liern: jliern@yahoo.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-14-2023

Accepted: 5-11-2023



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

INTRODUCTION

Dysnatremia accounts for 25-30% of electrolyte disorders in hospitalized pediatric patients.¹ In addition to the established association between brain lesions and central diabetes insipidus (CDI)² or syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH),³ the presence of neurosurgical conditions accompanied by dysnatremia with polyuria and increased urinary sodium loss may correspond to a rare clinical condition not easily differentiated from CDI and SIADH, called cerebral salt wasting syndrome (CSWS),⁴ whose pathophysiology has not yet been fully established.

We know that increased natriuresis in CSWS by osmotic diuresis causes polyuria and hypovolemia, and leads to body sodium depletion with clinical signs of hypovolemia (acute reduction in body weight, arterial hypotension, tachycardia, dry mucous membranes) and biochemical evidence of dehydration, such as increased hematocrit and uremia. In this context, ibuprofen—an inhibitor of cyclooxygenase (COX)⁵ and prostaglandin E2 (PGE2)—^{6,7} has been used previously to reduce polyuria⁸ and, although it is not standard practice in our hospital, we have used it in specific situations of polyuria and dysnatremia (CDI + CSWS) of very complex management. Therefore, the use of ibuprofen for the treatment of polyuria in patients with hyponatremia is emerging as a promising therapeutic option.

Here we report our experience with a series of 7 cases.

OBJECTIVES

To describe the variations caused by ibuprofen in the internal milieu and kidney function of children with polyuria and underlying central nervous system (CNS) conditions associated with CDI and CSWS in a case series.

To assess the occurrence of clinical adverse events associated with the use of ibuprofen.

MATERIALS AND METHODS

Here we describe a case series of patients with CNS disease seen at Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez (Buenos Aires, Argentina) between January and December 2021.

All patients had a known history of neurosurgical conditions and presented sequentially with CDI (defined by polyuria, hyposthenuria with urinary density < 1005, and hyponatremia > 150 mEq/L,² and positive

response to desmopressin administration) and CSWS (diagnosed in the presence of osmotic polyuria > 3 mL/kg/h or 90 mL/m²/h or 2 L/day, serum sodium < 130 mmol/L, urinary sodium > 20 mmol/L, plasma osmolality < 280 mOsm/L, and lower than urinary osmolality).¹

All patients included had a glomerular filtration rate greater than 60 mL/min/1.73 m², mean systolic blood pressure lower than the 95th percentile, and normal magnesium, calcium, phosphorus, and uric acid serum levels.

Patients with a history of tubulointerstitial kidney disease, renal tubular acidosis, complex tubulopathies (Bartter syndrome, Gittelmann syndrome, etc.), SIADH,³ blood dyscrasias (thrombocytopenia, thrombasthenia, absolute or functional deficiency of coagulation factors), chronic gastritis, gastrointestinal bleeding, and heart failure were excluded.

The 7 patients received a sequential therapeutic regimen with fluids corresponding to the sum of 75% of their concurrent urinary losses (diuresis greater than 2 mL/kg/h) plus insensible fluid losses; enteral sodium chloride supplementation, starting with 6 mEq/kg/day fractionated and increasing the dose as per the patient's requirements until normalization of natremia (daily increases greater than 12 mEq/L/day were avoided); desmopressin as per requirements prior to the start of CSWS (0.05–0.2 mg/day); hydrocortisone (10–40 mg/m²/day) or fludrocortisone (0.2 mg/day); thiazides (1–2 mg/kg/day), and ibuprofen (10–30 mg/kg/day) (Figure 1).

Clinical, biochemical, and imaging monitoring

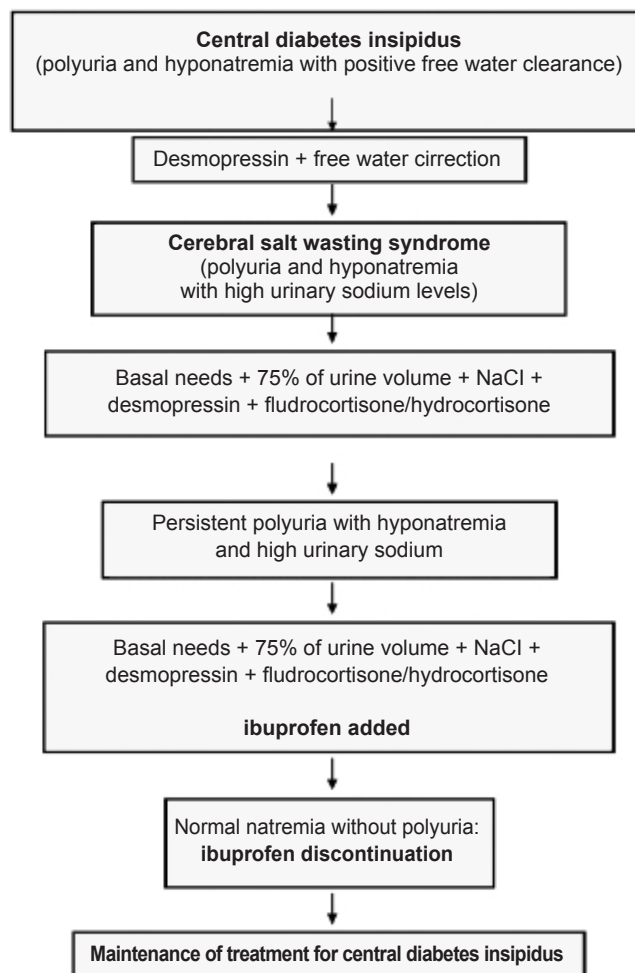
Clinical controls. Weight (kg), blood pressure (mmHg), electrolyte balance of intake and output with urine output (mL/kg/hour).

Lab controls. Blood: blood count, creatinine, urea, ionogram, gases, estimated serum osmolality, uric acid, calcium, magnesium, phosphate. Urine (single collection or 24-hour collection): ionogram, estimated osmolality, density, uric acid, creatinine, urea.

X-ray and ultrasound controls. Chest teleradiograph (normal cardiothoracic ratio: 0.4), kidney ultrasound, and vena cava Doppler ultrasound (normal collapsibility index: 8–11.5 mm/m²).

Study variables

For analysis, independent variables were

FIGURE 1. Flow chart of treatment based on diagnosis and clinical course

regulated electrolyte intake and ibuprofen dose; and dependent variables were urine output, electrolyte imbalance, plasma and urinary osmolarities, and variation in glomerular filtration rate.

Statistical analysis

A one-way analysis of variance (one-factor between-group ANOVA) was used as a statistical formula to compare variances and infer the potential presence of statistically significant differences between the means of each continuous dependent variable analyzed (urinary and plasma sodium, plasma osmolarity, and urine output) at their different levels with the qualitative variable or independent factor (ibuprofen) among our 3 study groups. The GRAPHPAD PRISM 8.0 statistical software was used.

Results were described as mean $\pm$ SD.

Ethical considerations

All patients and their parents signed the informed consent and assent (when applicable) for the implementation of the treatments described, as well as to report clinical data related to what was done in the study.

The study adhered to the ethical and regulatory guidelines established in the Declaration of Helsinki and was approved by the hospital's Ethics Committee for publication as an observational case series study. The authors state that they have no conflicts of interest to disclose.

The mean study period since its initiation until the last clinical control was 6 months.

RESULTS

We studied a case series of 7 patients (5 girls); their median age was 6.2 years (r: 5 to 19 years); all had polyuria, dysnatremia, and history of

neurosurgical conditions (*Table 1*).

The mean time between CDI and CSWS diagnosis was 7 days (SD: 2). The mean length of hospitalization was 20 days (SD: 5); then patients continued with outpatient controls until completing 6 months.

Mean urine output values in patients with CDI were 7.2 mL/kg/h (SD: 4.2); CDI + CSWS, 10 mL/kg/h (SD: 3.3); and CDI + CSWS post-ibuprofen, 2 mL/kg/h (SD: 0.3) (*Figure 2*).

Mean plasma sodium values in patients with CDI were 161 mEq/L (SD: 18); CDI + CSWS, 119 mEq/L (SD: 6.5); and CDI + CSWS post-ibuprofen, 143 mEq/L (SD: 2.9) (*Figure 3a*).

Mean urinary sodium values in patients with

CDI were 25 mEq/L (SD: 2.7); CDI + CSWS, 308 mEq/L (SD: 3.3); and CDI + CSWS post-ibuprofen, 64 mEq/L (SD: 2.8) (*Figure 3b*).

Lastly, mean plasma osmolarity in patients with CDI was 300 mOsm/L (SD: 4.7); CDI + CSWS, 257 mOsm/L (SD: 14); and CDI + CSWS post-ibuprofen, 290 mOsm/L (SD: 10) (*Figure 4*).

In relation to urine output, a 42% increase was observed between CDI and CDI + CSWS, while an 80% reduction was noted between CDI + CSWS pre- and post-ibuprofen (ANOVA, $F: 9153$, $p: 0.018$, $R^2: 0.504$). In relation to plasma sodium, a 26% reduction was observed between CDI and CDI + CSWS, while a 20% increase was noted between CDI + CSWS pre- and post-

TABLE 1. Description of the study population

Sex	Age (years)	GFR (ml/min/ 1.73 m ²)		Mean values during the study			Brain injury	Ca/P/Mg		Albuminuria (ucg/min)		Fractional excretion of uric acid (%)(1)
		ibuprofen pre-	ibuprofen post-	WBC (cel/mm ³)	Hct (%)	Platelets (mil/mm ³)		ibuprofen pre-	ibuprofen post-	ibuprofen pre-	ibuprofen post-	
F	7	101	99	9900	38	170	Craniopharyngioma	8/4.1/1.7	8/3.9/1.8	18	14	14
F	6	99	101	11 100	35	220	Astrocytoma	9/5.5/1.9	8.1/4/1.7	11	8	13
M	19	112	110	10 830	40	312	Rathke cleft cyst	8.8/4/1.8	8.6/3.9/2.1	5.5	6.3	15
F	4	104	105	7560	29	360	Craniopharyngioma	10/4/1.8	9.3/4.9/1.7	14	12.5	13
F	8	107	102	5690	33	228	Glioma	8.7/6/1.8	10/5.5/2.1	3.5	7.4	16
M	6	112	107	6280	28	190	Pituitary adenoma	10.2/5.5/2	9.6/5.3/1.8	11	9	14
F	5	106	105	7792	37	322	Glioma	9/6.1/1.9	8.5/4.6/1.7	9.2	11.5	13

F: female; M: male.

Ca: calcium; P: phosphorus, Mg: magnesium.

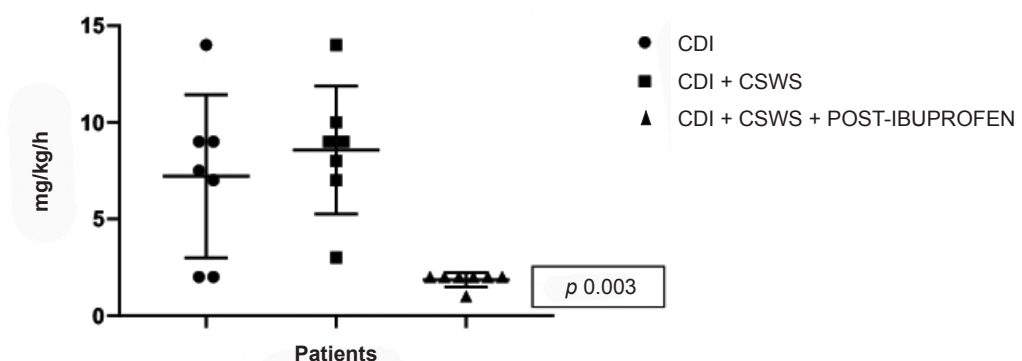
GFR: glomerular filtration rate.

WBC: white blood cells.

Hct: hematocrit.

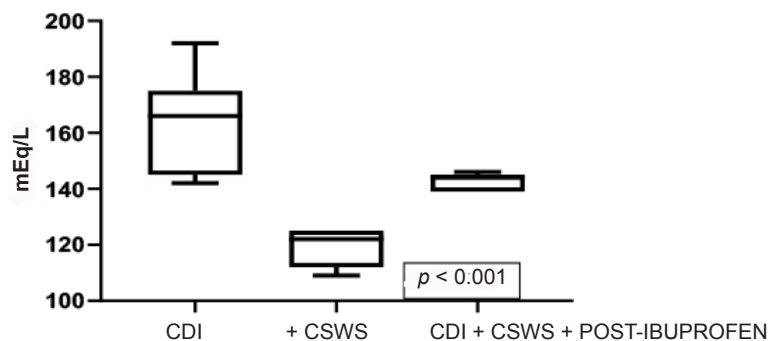
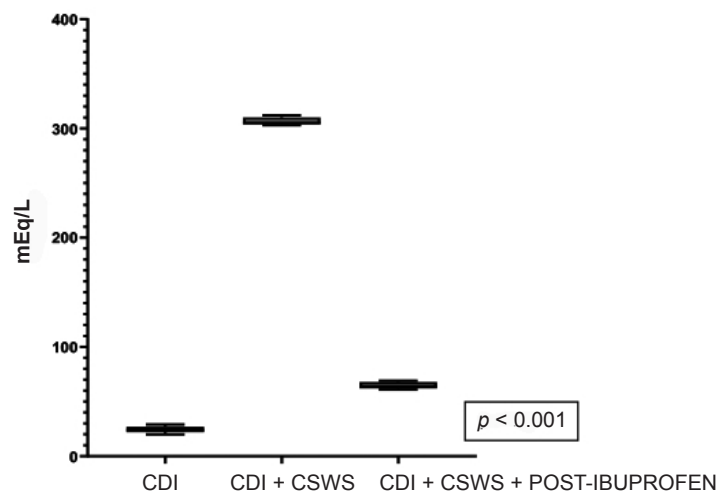
(1): the fractional extraction of uric acid in the 7 patients was higher than 11% during the entire study, before and after the therapeutic intervention.

FIGURE 2. Variations in urine output during the three clinical stages of the study



CDI: central diabetes insipidus.

CSWS: cerebral salt wasting syndrome.

FIGURE 3a. Variation in plasma sodium**FIGURE 3b. Variation in urinary sodium**

Given the minimum variation in values, a cluster of patients is observed in each group.

CDI: central diabetes insipidus.

CSWS: cerebral salt wasting syndrome.

ibuprofen (ANOVA, $F: 23.7$, $p: 0.0001$, $R^2: 0.72$). In addition, urinary sodium increased by 52% in average between CDI and CDI + CSWS, while it was reduced by 77% in average between CDI + CSWS pre- and post-ibuprofen (ANOVA, $F: 161$, $p: < 0.0001$, $R^2: 0.99$). In average, a 14% reduction was observed between CDI and CDI + CSWS, while a 13% increase was noted between CDI + CSWS pre- and post-ibuprofen (ANOVA, $F: 28.8$, $p: < 0.0001$, $R^2: 0.76$). The differences among the average values across the 3 clinical stages (CDI, CDI + CSWS, and CDI + CSWS post-ibuprofen) and their percent variations mentioned above were statistically significant.

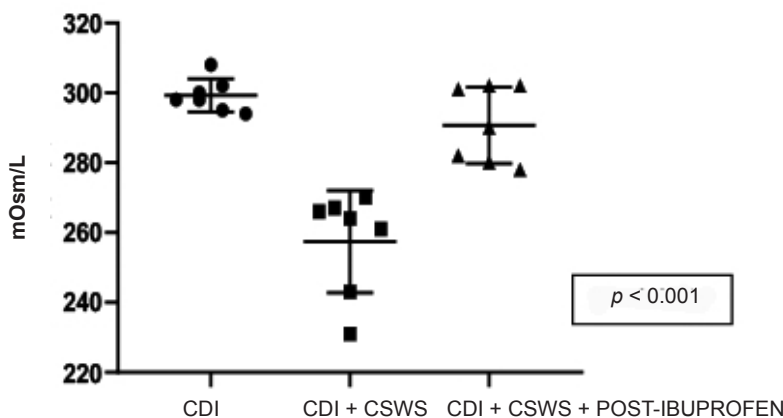
The mean desmopressin dose was 0.2 mg/day (SD: 0.1) and the mean sodium chloride dose was 4.5 mEq/kg/day (SD: 0.7). The average

hydrocortisone dose was 1.5 mg/kg (SD: 0.5), and the mean fludrocortisone dose in the 4 patients who received it was 0.2 mg/day (SD: 0.1).

Lastly, the mean ibuprofen dose was 10.7 mg/kg/dose (SD: 1.8), and the mean period of ibuprofen use was 55 days ($r: 15$ –60 days). In the polyuria phases, the mean fluid intake corresponded to 80% ($r: 77$ –85%) of basal needs + urine output.

Patients had normal chest teleradiographs with no signs of hyperflow, with mean cardiothoracic ratios of 40% (SD: 5%). Kidney ultrasounds showed that all patients had normal kidney size, with preserved kidney location and echotexture. A Doppler ultrasound of the vena cava was done in 4 patients with a mean collapsibility index of 8 mm/m² (SD: 1).

The mean glomerular filtration rate was 92 mL/

FIGURE 4. Variations in plasma osmolality during the three clinical stages of the study

CDI: central diabetes insipidus.

CSWS: cerebral salt wasting syndrome.

min/1.73 m² before ibuprofen administration and 90 mL/min/1.73 m² after it (p : 0.7). Mean albuminuria was 11 μ cg/min (SD: 5) throughout the study period.

No permanent changes in serum levels or urinary electrolyte excretions other than sodium were observed in any patient (Table 1). There were also no clinical manifestations compatible with gastritis, cardiovascular and/or hematological alterations in the laboratory controls and we did not observe the development of microscopic or macroscopic hematuria.

DISCUSSION

Our 7 patients with CDI and CSWS were treated with the sequential therapeutic regimen; their urine output reduced and dysnatremia was corrected. It is known that there is a brain injury association among CDI, CSWS⁷ (characterized by polyuria and hyponatremia due to urinary leakage secondary to circulating natriuretic factors),^{8,9} and SIADH.¹⁰

Firstly, we established the differential diagnosis between CDI and CSWS on the basis of hypernatremia followed by hyponatremia.¹¹ Secondly, to establish the difference between SIADH and CSWS, we focused comparisons on urine output and the estimation of blood volume¹² inferred from indirect measurements of hydration status (clinical assessment, chest teleradiography, Doppler ultrasound of the vena cava, blood pressure recording). For operational reasons, we did not use other more sensitive and specific parameters to record blood volume, such as central venous pressure or impedance cardiography.

Finally, we assessed acquired renal tubulopathies as a differential diagnosis in the presence of polyuria with hyponatremic dehydration; however, exclusive natriuresis without loss of other electrolytes (phosphorus, potassium, calcium, magnesium) or blood gas alterations ruled out tubular injury as the main pathophysiological event.¹³

Next, and for treatment selection, it was important to know the intrarenal hemodynamic physiological pattern, where COX-1 acts mainly on the control of glomerular filtration, while COX-2 plays a role in the excretion of sodium and water. Both enzymes stimulate the synthesis of PGI₂; PGE₂ and cause vasodilatation and improved oxygenation in the renal medulla.^{5,14}

In addition, PGE₂ increases urine output and sodium excretion by activating tubular receptors, blocking sodium and chloride transport in the ascending loop of Henle and collecting ducts, where it also antagonizes the effects on AQP2 trafficking through the EP3 receptor.¹⁵

In the presence of both CDI and CSWS, we administered a sequential treatment aimed at managing symptoms and restoring the electrolyte balance, considering that prolonged polyuria, in CDI and CSWS, may “wash” the medullary interstitial tubular gradient^{16,17} and even promote the onset of a type of secondary nephrogenic diabetes insipidus not associated with aquaporin production and/or expression.¹⁸ To counteract this pathophysiological sequence, progressive reductions in fluid intake were indicated to restore the kidney’s osmotic gradient and reestablish vasopressin effectiveness.¹⁹ However, when polyuria and severe dysnatremia persisted,

ibuprofen was added;²⁰ this non-steroidal anti-inflammatory drug nonspecifically inhibits COX-1 and COX-2 and prevents the conversion of arachidonic acid into PGE₂, prostacyclins, and thromboxane E₂. In addition, as part of its antinatriuretic effect, it positively regulates the Na-K-2Cl cotransporter in the ascending limb of the loop of Henle.²¹

According to the bibliography, other selective COX-2 inhibitors have been used, such as rofecoxib and celecoxib,^{5,22} as well as non-selective inhibitors, such as indomethacin, especially in Bartter syndrome and congenital nephrotic syndrome.²³ However, we opted for ibuprofen for reasons of operational availability and because, although both drugs affect the glomerular filtration rate, in general the recovery of glomerular filtration rate is slower in patients treated with indomethacin.^{24,25}

In our patients, the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) ibuprofen reduced polyuria and total urinary sodium excretion, without evidence of effects on cardiovascular function or glomerular filtration rate. This potential benefit on urine output may cause sodium retention and the development of edema, arterial hypertension, and even SIADH;²⁶ however, in our experience, none of these events was observed.

Another form of NSAID-induced kidney injury is acute interstitial nephritis and, although its diagnosis is usually based on histology,²⁷ we do not think performing a kidney biopsy is sufficiently justified in the absence of significant changes in glomerular filtration rate and in the absence of persistent pathological hematuria and/or albuminuria after starting ibuprofen. Moreover, the long-term effects of ibuprofen on the development of chronic kidney disease occur with daily use for more than 1 year and with doses greater than 100 mg/kg/day.^{28,29}

At the extrarenal level, ibuprofen inhibits PGE₂ production, thus blocking several actions, such as gastrointestinal mucosal protection (gastric perforation and ulceration), platelet activation (thrombotic events), liver function (cirrhosis), etc.³⁰ None of these alterations was detected in our group.

The novelty of this study lies in the effective use of ibuprofen, with the antipyretic and analgesic dosage routinely administered, to control an electrolyte disorder refractory to the treatment generally used. However, this study has some marked weaknesses. Since this is a case series, the observations so far are a preliminary

report and future randomized clinical studies will be required that will make it possible to significantly establish the safety and effectiveness of the treatment. In addition, another limitation of this study is its retrospective design, the low number of patients included (for this reason we only refer to the study as a case series), and the limited follow-up time of 6 months, which, although it could be considered suitable for assessing the acute effects of NSAIDs on kidney function, especially glomerular filtration rate and tubular alterations, does not seem sufficient to assess tissue lesions at the kidney level, especially interstitial lesions. However, to reduce the risk of this event, the fact that we used a reduced dose for a short period of time is in our favor.

CONCLUSIONS

The use of ibuprofen in therapeutic doses and for limited periods of time helped to reduce polyuria and correct dysnatremia in pediatric patients with electrolyte alterations of neurological origin without affecting the glomerular filtration rate in this group of children.

No relevant treatment-associated adverse effects were observed.

The conduct of randomized clinical trials may allow to reach significant conclusions on the clinical management of both diseases. ■

REFERENCES

1. Jiménez R, Casado-Flores J, Nieto M, García-Teresa MA. Cerebral salt wasting syndrome in children with acute central nervous system injury. *Pediatr Neurol*. 2006; 35(4):261-3.
2. Garrahy A, Thompson CJ. Management of central diabetes insipidus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020; 34(5):101385.
3. Mentrasti G, Scortichini L, Torniai M, Giampieri R, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH): Optimal Management. *Ther Clin Risk Manag*. 2020; 16: 663-72.
4. Singh S, Bohn D, Carlotti AP, Cusimano M, et al. Cerebral salt wasting: truths, fallacies, theories, and challenges. *Crit Care Med*. 2002; 30(11):2575-9.
5. Gilbert S, Zuo C, Epstein FH. Effect of Specific and Non-Specific Inhibition of COX-2 on Renal Oxygenation before and after water Diuresis. *Nephron Physiol*. 2005; 99(4):101-4.
6. Tobin G, Chacko AG, Simon R. Evaluation of NT-ProBNP as a marker of the volume status of neurosurgical patients developing hyponatremia and natriuresis: A pilot study. *Neurol India*. 2018; 66(5):1383-8.
7. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, et al. Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J*. 2009; 85(1002):171-5.
8. Hochberg Z, Even L, Danon A. Amelioration of polyuria in nephrogenic diabetes insipidus due to aquaporin-2 deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 49(1):39-44.
9. Nelson PB, Seif SM, Maroon JC, Robinson AG.

- Hyponatremia in intracranial disease: perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg.* 1981; 55(6):938-41.
10. Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ. Diagnosis and treatment of hyponatraemia in neurosurgical patients. *Endocrinol Nutr.* 2016; 63(5):230-8.
 11. Costa MM, Esteves C, Castedo JL, Pereira J, Carvalho D. A challenging coexistence of central diabetes insipidus and cerebral salt wasting syndrome: a case report. *J Med Case Rep.* 2018; 12(1):212.
 12. Shen B, Li L, Li T. Concurrence of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Cerebral Salt Wasting Syndromes after Traumatic Brain Injury. *Front Neurosci.* 2017; 11:499.
 13. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(8):2160-70.
 14. Steinmetz-Späh J, Arefin S, Larsson K, Jahan J, et al. Effects of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) inhibition on resistance artery tone in patients with end stage kidney disease. *Br J Pharmacol.* 2022; 179(7):1433-49.
 15. Olesen ET, Rützler MR, Moeller HB, Praetorius HA, Fenton RA. Vasopressin-independent targeting of aquaporin-2 by selective E-prostanoid receptor agonists alleviates nephrogenic diabetes insipidus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(31):12949-54.
 16. Chang N, Mariano K, Ganesan L, Cooper H, Kuo K. Gradient washout and secondary nephrogenic diabetes insipidus after brain injury in an infant: a case report. *J Med Case Rep.* 2020; 14(1):183.
 17. Sands JM, Layton HE. Advances in understanding the urine-concentrating mechanism. *Annu Rev Physiol.* 2014; 76:387-409.
 18. Danziger J, Zeidel ML. Osmotic homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10(5):852-62.
 19. Gómez de la F CL, Novoa PJM, Caviedes RN. Síndrome de Bartter: una tubulopatía infrecuente de inicio antenatal. *Rev Chil Pediatr.* 2019; 90(4):437-42.
 20. Lauridsen TG, Vas H, Starklint J, Graffe CC, et al. Increased renal sodium absorption by inhibition of prostaglandin synthesis during fasting in healthy man. A possible role of the epithelial sodium channels. *BMC Nephrol.* 2010; 11:28.
 21. Soyulu A, Kasap B, Ogun N, Ozturk Y, et al. Efficacy of COX-2 inhibitors in a case of congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20(12):1814-7.
 22. Aguirre Meñica M, Luis Yanes MI. Tubulopatías. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014; 1:135-53.
 23. Boyer O, Schaefer F, Haffner D, Bockenbauer D, et al. Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. *Nat Rev Nephrol.* 2021; 17(4):277-89.
 24. Allegaert K, De Hoon J, Debeer A, Gewillig M. Renal Side Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Neonates. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010; 3(2):393-405.
 25. Fanos V, Benini D, Verlato G, Errico G, Cuzzolin L. Efficacy and renal tolerability of ibuprofen vs. indomethacin in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005; 19(2):187-93.
 26. Martínez López A, Álvarez Blanco O, Luque de Pablos A, Morales San-José MD, Rodríguez Sánchez de la Blanca A. Nefritis intersticial aguda por ibuprofeno en población pediátrica. *Nefrología.* 2016; 36(1):69-71.
 27. Bender WL, Whelton A, Beschoner WE, Darwish MO, et al. Interstitial nephritis, proteinuria, and renal failure caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Immunologic characterization of the inflammatory infiltrate. *Am J Med.* 1984; 76(6):1006-12.
 28. Roche C, Ragot C, Moalic J-L, Simon F, Oliver M. Ibuprofen can induce syndrome of inappropriate diuresis in healthy young patients. *Case Rep Med.* 2013; 2013:167267.
 29. Hall AH, Smolinske SC, Conrad FL, Wruk KM, et al. Ibuprofen Overdose: 126 cases. *Ann Emerg Med.* 1986; 15(11):1308-13.
 30. Volans G, Monaghan J, Colbridge M. Ibuprofen overdose. *Int J Clin Pract Suppl.* 2003; (135):54-60.

Escenarios lácteos y microbiota intestinal en los primeros 1000 días

Guadalupe Benavidez^a , Ingrid Gerold^b , Omar Tabacco^c , Gabriel Vinderola^d 

RESUMEN

La leche humana es el estándar de oro para la nutrición del bebé y debe iniciarse en la primera hora de vida. La leche de vaca, de otros mamíferos o las bebidas vegetales no se deben ofrecer antes del año de vida. Sin embargo, algunos niños requieren, al menos en parte, de fórmulas infantiles. Aun con las sucesivas mejoras a lo largo de la historia mediante la incorporación de oligosacáridos, probióticos, prebióticos, sinbióticos y postbióticos, las fórmulas infantiles siguen siendo perfectibles para reducir la brecha de salud entre los bebés amamantados y aquellos alimentados con fórmula. En este sentido, se espera que la complejidad de las fórmulas siga aumentando a medida que se conozca mejor cómo modular el desarrollo de la microbiota intestinal. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión no sistemática del efecto de los diferentes escenarios lácteos sobre la microbiota intestinal.

Palabras clave: microbiota; leche humana; fórmulas infantiles; leche de vaca; suplementos dietéticos.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02851>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02851.eng>

Cómo citar: Benavidez G, Gerold I, Tabacco O, Vinderola G. Escenarios lácteos y microbiota intestinal en los primeros 1000 días. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202851.

^a Grupo de Trabajo de Microbiota Intestinal y Enfermedades Crónicas, Sociedad Argentina de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^b Servicio de Pediatría, Grupo Médico Lomas de San Isidro, San Isidro, Argentina; ^c Sanatorio de Niños de Rosario, Rosario, Argentina; ^d Instituto de Lactología Industrial (INLAIN, CONICET-UNL), Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Correspondencia para Gabriel Vinderola: gvinde@fiq.unl.edu.ar

Financiamiento y conflicto de intereses: Nutricia-Bagó facilitó los encuentros para la organización del trabajo mediante plataformas digitales. El manuscrito fue escrito de forma independiente con la colaboración de todos los autores, sin tener la empresa control editorial alguno con respecto al resultado final. Los autores declaran que su única relación con Nutricia-Bagó fue haber participado como disertantes en conferencias o simposios organizados por la empresa.

Gabriel Vinderola es miembro del cuerpo de directores de la International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP).

Recibido: 11-9-2022

Aceptado: 4-1-2023



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

La expresión *microbiota humana* refiere a las bacterias, levaduras, hongos, virus, arqueas y protozoarios que colonizan el cuerpo humano, mientras que *microbioma* refiere a su material genético. Los primeros 1000 días son una ventana de oportunidades para desarrollar una microbiota intestinal saludable,¹ la programación y maduración inmunológica, y la prevención de enfermedades crónicas.² La composición de la microbiota del nacido por parto vaginal difiere del nacido por cesárea.³ El nacimiento vaginal implica la deglución de lactobacilos vaginales.⁴ Las bifidobacterias, por su parte, son prevalentes en la leche materna,⁵ favorecidas, además, por sus oligosacáridos y son el principal grupo microbiano intestinal de un lactante saludable.⁶

La alimentación durante el embarazo es decisiva para el establecimiento de la microbiota intestinal.⁷ La actividad física regular, no fumar y evitar el consumo de alcohol y psicofármacos promueven un mejor desarrollo fetal. El sobrepeso y la obesidad durante el embarazo son factores negativos para la microbiota neonatal.⁸ Los embarazos acompañados de sobrepeso y obesidad tienen mayor tasa de cesáreas y uso de antibióticos.⁸

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión no sistemática del efecto sobre la microbiota intestinal de los diferentes escenarios

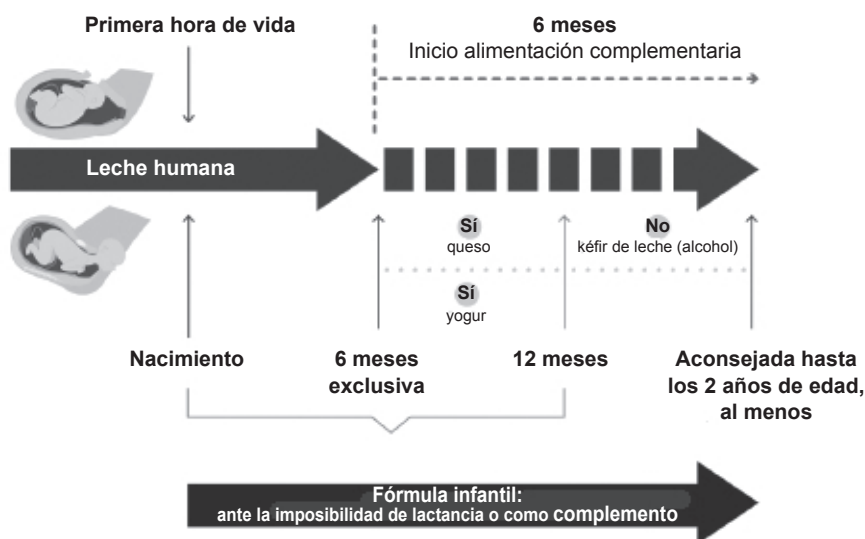
lácteos: lactancia materna, leche humana, leches de mamíferos, bebidas vegetales erróneamente denominadas “leches” y fórmulas infantiles.

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES PARA LA ALIMENTACIÓN INFANTIL

El momento del inicio de la lactancia, idealmente dentro de la primera hora de vida (hora sagrada), es determinante para su continuidad y la reducción del riesgo de mortalidad.⁹ Cuando la lactancia no es posible, se sugiere utilizar leche humana de bancos.¹⁰ Si tampoco es posible, los sucedáneos de la leche materna deben ser utilizados bajo prescripción médica.¹¹ Hasta el momento, no ha sido desarrollada ninguna fórmula que pueda igualar a la leche materna y que promueva una microbiota intestinal similar.¹² La Organización Mundial de la Salud (OMS),¹² UNICEF¹³ y el Ministerio de Salud de la Nación Argentina¹⁴ recomiendan no ofrecer a los niños menores de 1 año leche sin modificar. Los lactantes alimentados con leche presentan una baja ingesta de hierro, ácido linoleico y vitamina E, y una ingesta excesiva de sodio, potasio y proteínas (Ministerio de Salud, Argentina, 2021).¹⁴ Las fórmulas deben regirse por los estándares del *Codex Alimentarius* (UNICEF, 2003).¹⁵

La Figura 1 representa los posibles escenarios lácteos en los primeros 2 años de vida. Se recomienda la lactancia materna o leche

FIGURA 1. Escenarios lácteos y alimentación en los primeros 1000 días



Quesos y yogur se pueden comenzar a ofrecer a partir de los 6 meses de vida, mientras que el kéfir de leche no se debería ofrecer por su contenido variable de alcohol.

Fuente: elaboración propia.

humana dentro de la primera hora de vida, a libre demanda y exclusiva hasta los 6 meses. Cuando se inicia la alimentación complementaria, se sugiere sostener la lactancia hasta al menos los 2 años. En relación con otros productos dentro del escenario lácteo, las guías de práctica clínica sobre alimentación complementaria del Ministerio de Salud de la Argentina¹⁶ estipulan: “Se concluyó que incorporar el queso a partir de los 6 meses en lugar de los 9 meses podría tener beneficios nutricionales por sobre la incertidumbre en los riesgos. Sin embargo, su implementación podría llevar a la utilización de mayores recursos, impactando negativamente sobre la equidad. Por esta razón, se decidió recomendar condicionalmente que el queso, en sus variedades blandas y semiblandas, por tener menor contenido de sodio, pueda ser incorporado a partir de los 6 meses de acuerdo con las posibilidades y preferencias de las familias”. En relación con los yogures, las mismas guías establecen: “En el caso de incorporar yogur a partir de los 6 meses de edad, se sugiere elegir las variedades con menor contenido de azúcar, sin colorantes y enteros. Se concluyó que la incorporación de yogur desde los 6 meses podría tener beneficios nutricionales por sobre la incertidumbre en los riesgos. Sin embargo, su implementación podría llevar a la utilización de mayores recursos, impactando negativamente en la equidad y en el ambiente. Por esta razón, se decidió recomendar condicionalmente que el yogur pueda ser incorporado a partir de los 6 meses, de acuerdo con las posibilidades y preferencias de las familias”. El kéfir de leche no se debería ofrecer por su contenido variable de alcohol (0,6-3,5 % p/v).¹⁷ Ante la imposibilidad de la lactancia, las fórmulas deben ser las adaptadas a la edad y condición del niño. Algunas pueden estar suplementadas, además, con probióticos, prebióticos, sinbióticos y/o postbióticos. La leche de vaca no es recomendada en el primer año de vida debido al exceso y déficit de ciertos nutrientes.

Hacia los 6 meses de vida, los requerimientos nutricionales comienzan a ser superiores a los aportados por la leche humana o una fórmula, por lo que se hace necesario el inicio de la alimentación complementaria (AC).

Solo en emergencia (desastres naturales), podría utilizarse leche de vaca para niños menores a 6 meses, pasteurizada, diluida 1/2 o leche en polvo reconstituida al 6 %, con 5 % de azúcar y 2 % de aceite (puro de girasol, maíz, soja).^{14,18} Para los niños de 6 a 12 meses, debería diluirse a

2/3, o reconstituirse al 10 % en el caso de la leche en polvo.¹⁴ La ESPGHAN (Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica Hepatología y Nutrición) tampoco recomienda el uso de leches de otros mamíferos (oveja, búfala, yegua o cabra) ni bebidas vegetales (soja, almendras, avena, arroz, u otras) por su inadecuada composición.¹⁹

La incorporación temprana (4 a 6 meses), de AC con ciertos potenciales alérgenos en lactantes con antecedentes familiares de alergias, podría inducir el desarrollo de tolerancia oral.²⁰ Dada la incertidumbre sobre los riesgos de iniciarla a los 4 meses, así como del potencial beneficio, se recomienda mantener la lactancia exclusiva hasta los 6 meses.²¹ Esto es un objetivo deseable, pero, cuando no es posible, la lactancia materna exclusiva durante períodos más breves también resulta valiosa.²²

Microorganismos y oligosacáridos de la leche materna

El contenido de oligosacáridos de la leche materna (HMO, por su sigla en inglés) es de 5 a 15 g/l, mientras que el de la leche de vaca es de 0,05 g/l. Al no ser recomendada esta última, no se realizaron investigaciones de su impacto en la microbiota intestinal utilizando metagenómica, una herramienta de secuenciación masiva del material genético de la microbiota que permite identificar los microorganismos presentes. No obstante, si se considera que el contenido de oligosacáridos de la leche de vaca es significativamente menor al de la leche humana,²³ es probable que su consumo genere una microbiota diferente a la generada por la leche humana, y muy probablemente menos funcional.

Los estudios metagenómicos de la leche materna indican que puede contener más de 200 especies bacterianas, contribuyendo con más del 30 % de las bacterias de la microbiota del bebé.²⁴ Los HMO son moléculas de 5 azúcares, incluida la lactosa,²⁵ y son el alimento de las bifidobacterias del lactante, responsables de guiar la colonización intestinal, la maduración del sistema inmune y el desarrollo de la tolerancia oral.²⁶

La lactosa, el principal hidrato de carbono de la leche materna y de las fórmulas, cumple un rol prebiótico,²⁷ ya que está presente en la mayoría de los HMO. La acidez que genera su fermentación en el intestino facilita la absorción de calcio,²⁸ constituye una fuente energética muy importante a nivel hepático y representa un componente estructural del cerebro en el desarrollo del lactante.²⁹

BIÓTICOS EN FÓRMULAS INFANTILES

Si bien la composición microbiológica y fisicoquímica, y el dinamismo en la sucesión de nutrientes y microorganismos, de la leche materna es imposible de reproducir en una fórmula, en los últimos 30 años se avanzó en el desarrollo de compuestos bioactivos (bióticos) capaces de otorgar algunas de las funcionalidades de la leche materna.

Los bióticos consisten en probióticos, prebióticos, sinbióticos y postbióticos. Los probióticos son microorganismos vivos capaces de conferir un efecto benéfico cuando se administran en cantidades adecuadas.³⁰ Los prebióticos son ingredientes selectivamente fermentados por la microbiota del huésped.³¹ La combinación de probióticos y prebióticos se denomina sinbióticos,³² mientras que los postbióticos son preparaciones de microorganismos inanimados y/o sus componentes celulares que confieren un efecto benéfico en la salud.³³ También se han logrado sintetizar, o producir por fermentación microbiana, algunos de los HMO de la leche materna para ser adicionados a algunas fórmulas.³⁴

IMPACTO DEL TIPO DE ALIMENTACIÓN TEMPRANA SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL

El tipo de alimentación durante el primer año es esencial en el desarrollo de la microbiota intestinal. Al comparar la microbiota de lactantes alimentados con fórmulas, se observa un patrón de colonización diferente, dominado por las bifidobacterias y con menor cantidad de clostridios en niños que toman leche humana. Los alimentados con fórmulas tienen una composición microbiana más heterogénea, con menores niveles de bifidobacterias.

El perfil microbiano inducido por la leche humana se ha asociado con menor incidencia de infecciones. Además, la leche humana aporta anticuerpos, que evitan la translocación de bacterias intestinales aeróbicas, disminuyen el riesgo de desarrollo de enfermedades inflamatorias y promueven la homeostasis intestinal con efectos superiores sobre la integridad de barrera.³⁵

El género *Bifidobacterium* es el más abundante y relevante en el ecosistema intestinal en el primer año de vida, modula el sistema inmune,²⁶ produce vitaminas, disminuye la infección por rotavirus, previene el sobrepeso y la obesidad, entre otros efectos benéficos.³⁶

Las diferencias en la microbiota intestinal de niños que reciben leche humana o fórmulas se asocian a una mayor predisposición a desarrollar dermatitis atópica en los bebés alimentados con fórmulas.³⁷

Diversos trabajos con bióticos combinados con leche humana o fórmula, y nacimiento por parto vaginal o por cesárea han demostrado un desarrollo en el lactante de una microbiota más parecida a la inducida por leche humana, con predominio de bifidobacterias, cuando se utilizan fórmulas con bióticos. Esto ha ocurrido aun en situaciones iniciales desfavorables, como la cesárea, contribuyendo en estos casos a corregir parcialmente la disbiosis generada.³⁸⁻⁴⁰

Luego de la lactancia, la siguiente gran influencia sobre el desarrollo de la microbiota es la AC. Con ella, se observa un aumento en el número de *Bacteroidetes*, quienes descomponen polisacáridos complejos vegetales, acelerando la maduración de la comunidad microbiana intestinal.⁴¹ Las diferencias entre la microbiota del bebé alimentado con leche humana vs. fórmulas infantiles disminuyen progresivamente luego de la introducción de la AC, entonces la composición de la dieta afecta también la salud de los niños a corto y largo plazo.

Un alto aporte de proteínas, un bajo aporte de frutas, vegetales y pescado, y una mala relación de grasas saturadas e insaturadas se asocian con obesidad, diabetes tipo 2 y dislipemias. La recomendación actual sugiere una dieta con menor aporte proteico (30 % menos, comparado con las guías anteriores), con incorporación de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA, por su sigla en inglés) y bajo aporte de ácidos grasos saturados. Estos LCPUFA, presentes en pescados y sus aceites, han sido asociados con un menor riesgo de asma, enfermedad atópica e infecciones durante la infancia.⁴²

Una alimentación rica en fibras (frutas, raíces y tubérculos) y baja en grasa promueve una microbiota más diversa y abundante, con mayor producción de ácidos grasos de cadena corta, en la que predominan microorganismos adaptados a obtener energía y nutrientes de las fibras vegetales.⁴³ Por su lado, la comida industrializada –rica en grasas de baja calidad, proteínas, azúcares y almidones, y pobre en fibras– deriva en una microbiota con predominio de microorganismos menos beneficiosos y disminuyen las especies anaerobias estrictas productoras de ácidos grasos de cadena corta

que metabolizan los carbohidratos complejos de los vegetales. Estos patrones alimentarios promueven un intestino más permeable.

CONCLUSIÓN

La alimentación y los hábitos de la persona gestante, la posibilidad de recibir leche humana y el tipo y calidad de AC son determinantes para la configuración de una microbiota intestinal saludable. La leche humana es un tejido biológico dinámico adaptado a las necesidades cambiantes del bebé. La nutrición temprana puede tener efectos metabólicos e inmunológicos duraderos en la infancia y en la adultez. La leche materna es el estándar de oro, no obstante, algunos niños requieren, al menos en parte, de fórmulas infantiles. La leche de vaca y las fórmulas a base de vegetales se desaconsejan en el primer año de vida. Se espera que la complejidad de las fórmulas siga aumentando a medida que se conozca mejor cómo modular la microbiota intestinal mediante probióticos, prebióticos, sinbióticos y postbióticos. ■

REFERENCIAS

1. Victora C. Los mil días de oportunidad para intervenciones nutricionales. De la concepción a los dos años de vida. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(4):311-7.
2. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017; 81(4):e00036-17.
3. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: A systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016; 16(1):86.
4. Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(3):294-307.
5. Selma-Royo M, Tarrazó M, García-Mantrana I, Gómez-Gallego C, et al. Shaping Microbiota During the First 1000 Days of Life. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1125:3-24.
6. Underwood MA, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis*: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res*. 2015; 77(1-2):229-35.
7. Calatayud M, Koren O, Collado MC. Maternal Microbiome and Metabolic Health Program Microbiome Development and Health of the Offspring. *Trends Endocrinol Metab*. 2019; 30(10):735-44.
8. García-Mantrana I, Collado MC. Obesity and overweight: Impact on maternal and milk microbiome and their role for infant health and nutrition. *Mol Nutr Food Res*. 2016; 60(8):1865-75.
9. Edmond KM, Zandoh C, Quigley MA, Amenga-Etego S, et al. Delayed breastfeeding initiation increases risk of neonatal mortality. *Pediatrics*. 2006; 117(3):e380-6.
10. Haiden N, Ziegler EE. Human Milk Banking. *Ann Nutr Metab*. 2016; 69(Suppl 2):8-15.
11. Dávila de Campagnaro E. Bebidas vegetales y leches de otros mamíferos. *Arch Venez Puer Ped*. 2017; 80(3):96-101.
12. World Health Organization. Guiding principles for feeding infants and young children during emergencies. [Acceso: 4 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9241546069>.
13. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). Alimentación de lactantes, niñas y niños pequeños: recomendaciones básicas para proveedores de salud. [Acceso: 4 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.unicef.org/dominicanrepublic/media/6036/file/Alimentaci%C3%B3n%20de%20lactantes,%20ni%C3%B1as%20y%20ni%C3%B1os%20peque%C3%B1os%20-%20PUBLICACI%C3%93N.pdf>
14. Mangialavori G, Biglieri A, Figueroa G, Guisande S, et al. Guía de práctica clínica sobre Alimentación complementaria para los niños y niñas menores de 2 años. 2021. [Acceso: 4 de enero de 2023]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/350000-354999/350423/res1533.pdf>
15. de Carvalho MFP, Morais TB, de Morais MB. Home-made feeding bottles have inadequacies in their nutritional composition regardless of socioeconomic class. *J Trop Pediatr*. 2013; 59(4):286-91.
16. Guías alimentarias para la población infantil: orientación para padres y cuidadores. 2009. [Acceso: 4 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.msal.gov.ar/images/stories/ryc/graficos/0000000562cnt-guias-alimentarias-familia.pdf>
17. Gao X, Li B. Chemical and microbiological characteristics of kefir grains and their fermented dairy products: A review. *Cogent Food Agric*. 2016; 2(1).
18. Grupo Medular para la Alimentación de Lactantes y Niños/as Pequeños/as en Emergencias. Alimentación de lactantes y niños/as pequeños/as en emergencias: guía operativa para personal de mitigación de emergencias y administradores/as del programa. Versión 3.0 Octubre 2017. [Acceso: 4 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.enonline.net/attachments/3218/Ops_IFE_Spanish_WEB.pdf
19. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41(5):584-99.
20. Dipsquale V, Romano C. Complementary feeding: new styles versus old myths. *Minerva Med*. 2020; 111(2):141-52.
21. Westerfield KL, Koenig K, Oh R. Breastfeeding: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2018; 98(6):368-73.
22. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46(1):99-110.
23. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012; 22(9):1147-62.
24. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients*. 2020; 12(4):1039.
25. Yi DY, Kim SY. Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs. *Nutrients*. 2021; 13(9):3094.
26. Henrick BM, Rodríguez L, Lakshmikanth T, Pou C, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell*. 2021; 184(15):3884-98.e11.
27. Romero-Velarde E, Delgado-Franco D, García-Gutiérrez M, Gurrola-Díaz C, et al. The Importance of Lactose in the Human Diet: Outcomes of a Mexican Consensus Meeting. *Nutrients*. 2019; 11(11):2737.
28. Forsgård RA. Lactose digestion in humans: Intestinal lactase

- appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *Am J Clin Nutr.* 2019; 110(2):273-9.
29. Coelho AI, Berry GT, Rubio-Gozalbo ME. Galactose metabolism and health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015; 18(4):422-7.
 30. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11(8):506-14.
 31. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14(8):491-502.
 32. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17(11):687-701.
 33. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18(9):649-67.
 34. Pérez-Escalante E, Alatorre-Santamaría S, Castañeda-Ovando A, Salazar-Pereda V, et al. Human milk oligosaccharides as bioactive compounds in infant formula: recent advances and trends in synthetic methods. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022; 62(1):181-214.
 35. Janzon A, Goodrich JK, Koren O, Waters JL, Ley RE. Interactions between the Gut Microbiome and Mucosal Immunoglobulins A, M, and G in the Developing Infant Gut. *mSystems.* 2019; 4(6):e00612-19.
 36. Huda MN, Lewis Z, Kalanetra KM, Rashid M, et al. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics.* 2014; 134(2):e362-72.
 37. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107(1):129-34.
 38. Hascoët JM, Hubert C, Rochat F, Lagagneur H, et al. Effect of formula composition on the development of infant gut microbiota. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52(6):756-62.
 39. Ma J, Li Z, Zhang W, Zhang C, et al. Comparison of the Gut Microbiota in Healthy Infants with Different Delivery Modes and Feeding Types: A Cohort Study. *Front Microbiol.* 2022; 13:868227.
 40. Béghin L, Tims S, Roelofs M, Rougé C, et al. Fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus* O65) with prebiotic oligosaccharides is safe and modulates the gut microbiota towards a microbiota closer to that of breastfed infants. *Clin Nutr.* 2021; 40(3):778-87.
 41. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(Suppl 1):4578-85.
 42. Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS, Diaper ND, et al. Atopy risk in infants and children in relation to early exposure to fish, oily fish, or long-chain omega-3 fatty acids: a systematic review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011; 41(1):36-66.
 43. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, Centanni M, et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun.* 2014; 5:3654.

Milk scenarios and gut microbiota in the first 1000 days of life

Guadalupe Benavidez^a , Ingrid Gerold^b , Omar Tabacco^c , Gabriel Vinderola^d 

ABSTRACT

Human milk is the gold standard for infant nutrition, and breastfeeding should be started within the first hour of life. Cow's milk, other mammalian milk, or plant-based beverages should not be offered before 1 year of age. However, some infants require, at least in part, infant formulas. Even with subsequent enhancements throughout history, with the addition of oligosaccharides, probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics, infant formulas still have room for improvement in reducing the health gap between breastfed and formula-fed infants. In this regard, the complexity of infant formulas is expected to continue to increase as the knowledge of how to modulate the development of the gut microbiota is better understood. The objective of this study was to perform a non-systematic review of the effect of different milk scenarios on the gut microbiota.

Keywords: *microbiota; human milk; infant formulas; cow's milk; dietary supplements.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02851.eng>

To cite: Benavidez G, Gerold I, Tabacco O, Vinderola G. Milk scenarios and gut microbiota in the first 1000 days of life. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202851.

^a Task Force for Gut Microbiota and Chronic Diseases, Sociedad Argentina de Nutrición, City of Buenos Aires, Argentina;

^b Department of Pediatrics, Grupo Médico Lomas de San Isidro, San Isidro, Argentina; ^c Sanatorio de Niños de Rosario, Rosario, Argentina; ^d Institute of Industrial Dairy Science (Instituto de Lactología Industrial [INLAIN], National Scientific and Technical Research Council [Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET], Universidad Nacional del Litoral [UNL]), School of Chemical Engineering, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Correspondence to Gabriel Vinderola: gvinde@fiq.unl.edu.ar

Funding and conflict of interest: Meetings to organize the work were held through digital platforms provided by Nutricia-Bagó. The manuscript was written with the help of all authors in an autonomous manner; the company did not interfere with the editorial management or the final article. The authors state that their only relationship with Nutricia-Bagó was their participation as lecturers in conferences and symposiums organized by the company.

Gabriel Vinderola is a member of the board of directors of the International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP).

Received: 9-11-2022

Accepted: 1-4-2023



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 expression *human microbiota* refers to the bacteria, yeasts, fungi, viruses, archaea, and protozoa that colonize the human body, whereas *microbiome* refers to their genetic material. The first 1000 days of life are a window of opportunity for the development of a healthy gut microbiota,¹ immune programming and maturation, and prevention of chronic diseases.² The composition of the microbiota of vaginally delivered infants differs from that of those born via C-section.³ Vaginal birth involves the swallowing of vaginal lactobacilli.⁴ On their part, bifidobacteria are prevalent in breast milk,⁵ also favored by oligosaccharides, and are the main gut microbial group of a healthy infant.⁶

Eating habits during pregnancy are decisive for the establishment of the gut microbiota.⁷ Doing physical activity regularly, not smoking, and avoiding alcohol and psychotropic drugs promote a better fetal development. Overweight and obesity during pregnancy are negative factors for the neonatal microbiota.⁸ A pregnancy in an overweight or obese woman has a higher rate of C-section and antibiotic use.⁸

The objective of this study was to perform a non-systematic review of the effect of different milk scenarios on the gut microbiota: breastfeeding, human milk, mammalian milk,

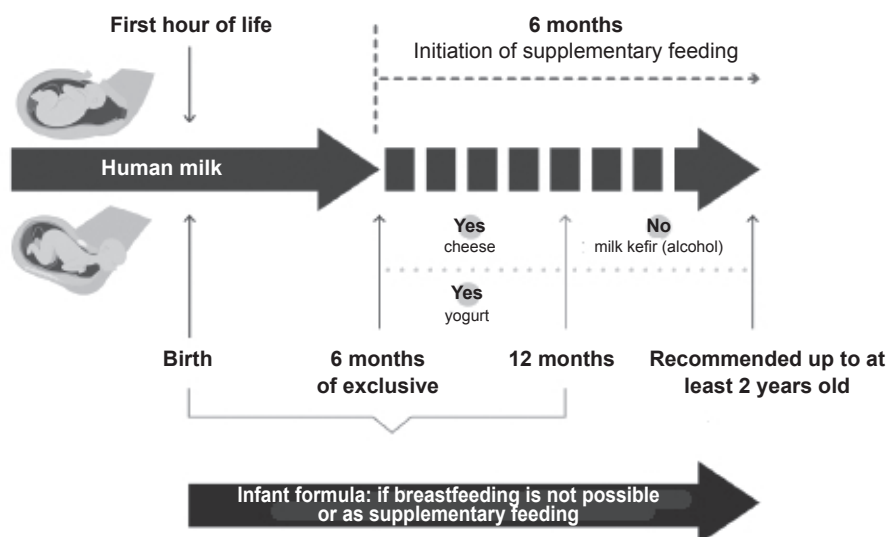
plant-based beverages –wrongly defined as “milks”–, and infant formulas.

NUTRITIONAL RECOMMENDATIONS FOR INFANT FEEDING

The timing of breastfeeding initiation, ideally within the first hour of life (the sacred hour), is critical for its continuation and to reduce the mortality risk.⁹ If breastfeeding is not possible, the recommendation is to use banked human milk.¹⁰ If this is also not possible, breast milk substitutes should be used under medical prescription.¹¹ To date, no formula has been developed that matches breast milk and promotes a similar gut microbiota.¹² The World Health Organization (WHO),¹² UNICEF,¹³ and the National Ministry of Health of Argentina¹⁴ recommend not offering unmodified milk to infants younger than 1 year. Low intakes of iron, linoleic acid, and vitamin E and excessive intakes of sodium, potassium, and protein have been observed in milk-fed infants (Ministry of Health, Argentina, 2021).¹⁴ Infant formulas should be subject to the Codex Alimentarius standards (UNICEF, 2003).¹⁵

Figure 1 depicts the possible milk scenarios in the first 2 years of life. Breastfeeding or human milk is recommended within the first hour of life, on demand and exclusively until 6 months of

FIGURE 1. Milk scenarios and feeding in the first 1000 days of life



Cheese and yogurt may be offered as of 6 months old, while milk kefir should not be offered because of its variable alcohol content. Source: Developed by the authors.

age. Once supplementary feeding is initiated, it is suggested to continue breastfeeding until at least 2 years of age. In relation to other products within the milk scenario, the clinical practice guidelines on supplementary feeding by the National Ministry of Health of Argentina¹⁶ establish: "It was concluded that introducing cheese as of 6 months old instead of 9 months old may have nutritional benefits over uncertain risks. However, its implementation could lead to the use of greater resources, with a negative impact on equity. For this reason, it was decided to conditionally recommend the introduction of soft and semi-soft cheese, because of its lower sodium content, as of 6 months old, based on family possibilities and preferences." In relation to yogurts, the same guidelines state: "If yogurt is introduced as of 6 months old, whole-milk yogurt, with lower sugar content and no artificial colors should be chosen. It was concluded that introducing yogurt as of 6 months old may have nutritional benefits over uncertain risks. However, its implementation could lead to the use of greater resources, with a negative impact on equity and the environment. For this reason, it was decided to conditionally recommend the introduction of yogurt as of 6 months old, based on family possibilities and preferences." Milk kefir should not be offered because of its variable alcohol content (0.6–3.5% w/v).¹⁷ If breastfeeding is not possible, infant formulas should be adapted to the child's age and condition. Some formulas may also be supplemented with probiotics, prebiotics, synbiotics and/or postbiotics. Cow's milk is not recommended in the first year of life due to its excess and deficit of certain nutrients.

At approximately 6 months of age, nutritional requirements begin to exceed those provided by human milk or infant formula, making it necessary to start supplementary feeding (SF).

Only during emergencies (natural disasters), cow's milk could be given to children under 6 months of age, as long as it is pasteurized, diluted 1:2 or 6% reconstituted powdered milk, with 5% sugar and 2% oil (pure sunflower, corn, soybean oil).^{14,18} For children aged 6–12 months, it should be diluted 2:3 or reconstituted to 10% in the case of powdered milk.¹⁴ Also, the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) does not recommend the use of other mammalian milks (sheep, buffalo, mare, or goat) or plant-based beverages (soy, almond, oat, rice, or others) due to their inadequate composition.¹⁹

The early introduction (4–6 months of age)

of supplementary feeding with certain potential allergens in infants with a family history of allergy may induce the development of oral tolerance.²⁰ Given the uncertain risks of initiating supplementary feeding at 4 months old, as well as its potential benefit, it is recommended to maintain exclusive breastfeeding until 6 months old.²¹ This is a desirable goal, but if it is not possible, exclusive breastfeeding for shorter periods is also valuable.²²

Microorganisms and oligosaccharides in breast milk

The oligosaccharide content of breast milk (human milk oligosaccharides, HMO) is 5 to 15 g/L, while that of cow's milk is 0.05 g/L. As the latter is not recommended, no studies of its impact on the gut microbiota have been carried out using metagenomics, a massive sequencing tool of the genetic material of the microbiota that makes it possible to identify the microorganisms present. However, considering that the oligosaccharide content of cow's milk is significantly lower than that of human milk,²³ it is likely that its consumption results in a microbiota different from that generated by human milk, and most likely, less functional.

Metagenomic studies of breast milk indicate that it may contain more than 200 bacterial species, contributing more than 30% of the bacteria to the infant's microbiota.²⁴ HMOs are molecules of 5 monosaccharides, including lactose,²⁵ and are the food of bifidobacteria in infants, responsible for guiding gut colonization, immune system maturation, and development of oral tolerance.²⁶

Lactose, the main carbohydrate in breast milk and infant formulas, plays a prebiotic role,²⁷ as it is present in most HMOs. The acidity generated by its fermentation in the gut facilitates calcium absorption,²⁸ is a very important source of energy at the hepatic level, and represents a structural component of the brain during infant development.²⁹

BIOTICS IN INFANT FORMULAS

Although it is impossible to reproduce the microbiological and physicochemical composition and the dynamic succession of nutrients and microorganisms found in breast milk in an infant formula, in the past 30 years, there have been advances in the development of bioactive compounds (biotics) capable of providing some of the functions of breast milk.

Biotics consist of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics. Probiotics are live microorganisms capable of having a beneficial effect when administered in adequate amounts.³⁰ Prebiotics are ingredients selectively fermented by the host's microbiota.³¹ The combination of probiotics and prebiotics is called synbiotics,³² whereas postbiotics are preparations of inanimate microorganisms and/or their cellular components that confer a health benefit.³³ It has also been possible to synthesize, or produce by microbial fermentation, some of the HMOs found in breast milk so that they can be added to some infant formulas.³⁴

IMPACT OF THE TYPE OF EARLY FEEDING ON THE GUT MICROBIOTA

The type of feeding during the first year of life is critical in the development of the gut microbiota. The microbiota of formula-fed infants shows a different colonization pattern dominated by bifidobacteria and with fewer *Clostridia* when compared to infants who are fed with human milk. Formula-fed infants have a more heterogeneous microbial composition, with lower levels of bifidobacteria.

The microbial profile induced by human milk has been associated with a lower incidence of infections. In addition, human milk provides antibodies, which prevent the translocation of aerobic bacteria in the gut, decrease the risk of inflammatory disease, and promote intestinal homeostasis with superior effects on the intestinal barrier integrity.³⁵

The *Bifidobacterium* genus is the most abundant and relevant in the gut ecosystem in the first year of life, since it modulates the immune system,²⁶ produces vitamins, reduces rotavirus infection, and prevents overweight and obesity, among other benefits.³⁶ Differences in the gut microbiota of infants fed with human milk or formula are associated with a greater predisposition to develop atopic dermatitis in formula-fed infants.³⁷

Several studies on biotics combined with human milk or infant formula and on birth by vaginal delivery or C-section have demonstrated that the gut microbiota developed in infants is more similar to that induced by human milk, with a predominance of bifidobacteria when infant formulas with added biotics are used. This has been observed even in unfavorable initial situations, such as C-section, which in these cases contributes to a partial correction of the

resulting dysbiosis.^{38–40}

After breastfeeding, the next major influence on the development of the microbiota is supplementary feeding. With it, the number of *Bacteroidetes* increases, which break down complex plant polysaccharides, thus accelerating the maturation of the gut microbial community.⁴¹ The differences between the microbiota of infants fed with human milk versus those fed with formula decrease progressively after the introduction of supplementary feeding, so the composition of diet also affects the short- and long-term health of infants.

A high protein intake, a low consumption of fruits, vegetables, and fish, and a poor ratio of saturated to unsaturated fats are associated with obesity, type 2 diabetes, and dyslipidemia. The current recommendation suggests a diet with a lower protein intake (30% less, compared to previous guidelines), the introduction of long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs), and a low intake of saturated fatty acids. These LCPUFAs, found in fish and fish oils, have been associated with a lower risk of asthma, atopic disease, and infections during childhood.⁴²

A high-fiber (fruits and root vegetables) and low-fat diet promotes a more diverse and abundant microbiota, with a greater production of short-chain fatty acids, in which microorganisms adapted to obtain energy and nutrients from plant fibers predominate.⁴³ In addition, industrialized food—rich in low-quality fats, proteins, sugars, and starches and poor in fiber content—causes the microbiota to have a predominance of less beneficial microorganisms and a decrease in strict anaerobic species that produce short-chain fatty acids that metabolize complex carbohydrates from vegetables. This eating pattern promotes a more patent gut.

CONCLUSION

The diet and habits of pregnant women, the possibility of receiving human milk, and the type and quality of supplementary feeding are the factors that determine the configuration of a healthy gut microbiota. Human milk is a dynamic biological tissue adapted to the changing needs of the baby. Early feeding may have long-lasting metabolic and immunologic effects during childhood and adulthood. Breast milk is the gold standard; however, some infants require, at least in part, infant formulas. Cow's milk and plant-based formulas are discouraged in the first year of life. The complexity of infant formulas

is expected to continue to advance as more is learned about how to modulate the gut microbiota through probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics. ■

REFERENCES

1. Victora C. Los mil días de oportunidad para intervenciones nutricionales. De la concepción a los dos años de vida. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(4):311-7.
2. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017; 81(4):e00036-17.
3. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: A systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016; 16(1):86.
4. Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(3):294-307.
5. Selma-Royo M, Tarrazó M, García-Mantrana I, Gómez-Gallego C, et al. Shaping Microbiota During the First 1000 Days of Life. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1125:3-24.
6. Underwood MA, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. *Bifidobacterium longum* subspecies infantis: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res*. 2015; 77(1-2):229-35.
7. Calatayud M, Koren O, Collado MC. Maternal Microbiome and Metabolic Health Program Microbiome Development and Health of the Offspring. *Trends Endocrinol Metab*. 2019; 30(10):735-44.
8. García-Mantrana I, Collado MC. Obesity and overweight: Impact on maternal and milk microbiome and their role for infant health and nutrition. *Mol Nutr Food Res*. 2016; 60(8):1865-75.
9. Edmond KM, Zandoh C, Quigley MA, Amenga-Etego S, et al. Delayed breastfeeding initiation increases risk of neonatal mortality. *Pediatrics*. 2006; 117(3):e380-6.
10. Haiden N, Ziegler EE. Human Milk Banking. *Ann Nutr Metab*. 2016; 69(Suppl 2):8-15.
11. Dávila de Campagnaro E. Bebidas vegetales y leches de otros mamíferos. *Arch Venez Puer Ped*. 2017; 80(3):96-101.
12. World Health Organization. Guiding principles for feeding infants and young children during emergencies. [Accessed on: January 4th, 2023]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9241546069>.
13. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). Alimentación de lactantes, niñas y niños pequeños: recomendaciones básicas para proveedores de salud. [Accessed on: January 4th, 2023]. Available at: <https://www.unicef.org/dominicanrepublic/media/6036/file/Alimentaci%C3%B3n%20de%20lactantes,%20ni%C3%B1as%20y%20ni%C3%B1os%20peque%C3%B1os%20-%20PUBLICACI%C3%93N.pdf>
14. Mangialavori G, Biglieri A, Figueroa G, Guisande S, et al. Guía de práctica clínica sobre Alimentación complementaria para los niños y niñas menores de 2 años. 2021. [Accessed on: January 4th, 2023]. Available at: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/350000-354999/350423/res1533.pdf>
15. de Carvalho MFP, Morais TB, de Morais MB. Home-made feeding bottles have inadequacies in their nutritional composition regardless of socioeconomic class. *J Trop Pediatr*. 2013; 59(4):286-91.
16. Guías alimentarias para la población infantil: orientación para padres y cuidadores. 2009. [Accessed on: January 4th, 2023]. Available at: <https://www.msal.gov.ar/images/stories/ryc/graficos/0000000562cnt-guias-alimentarias-familia.pdf>
17. Gao X, Li B. Chemical and microbiological characteristics of kefir grains and their fermented dairy products: A review. *Cogent Food Agric*. 2016; 2(1).
18. Grupo Medular para la Alimentación de Lactantes y Niños/as Pequeños/as en Emergencias. Alimentación de lactantes y niños/as pequeños/as en emergencias: guía operativa para personal de mitigación de emergencias y administradores/as del programa. Versión 3.0 Octubre 2017. [Accessed on: January 4th, 2023]. Available at: https://www.ennonline.net/attachments/3218/Ops_IFE_Spanish_WEB.pdf
19. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41(5):584-99.
20. Dipasquale V, Romano C. Complementary feeding: new styles versus old myths. *Minerva Med*. 2020; 111(2):141-52.
21. Westerfield KL, Koenig K, Oh R. Breastfeeding: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2018; 98(6):368-73.
22. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46(1):99-110.
23. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012; 22(9):1147-62.
24. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients*. 2020; 12(4):1039.
25. Yi DY, Kim SY. Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs. *Nutrients*. 2021; 13(9):3094.
26. Henrick BM, Rodriguez L, Lakshmikanth T, Pou C, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell*. 2021; 184(15):3884-98.e11.
27. Romero-Velarde E, Delgado-Franco D, García-Gutiérrez M, Gurrola-Díaz C, et al. The Importance of Lactose in the Human Diet: Outcomes of a Mexican Consensus Meeting. *Nutrients*. 2019; 11(11):2737.
28. Forsgård RA. Lactose digestion in humans: Intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *Am J Clin Nutr*. 2019; 110(2):273-9.
29. Coelho AI, Berry GT, Rubio-Gozalbo ME. Galactose metabolism and health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18(4):422-7.
30. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8):506-14.
31. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14(8):491-502.
32. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17(11):687-701.
33. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, et al. The International Scientific Association of Probiotics and

- Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18(9):649-67.
34. Pérez-Escalante E, Alatorre-Santamaría S, Castañeda-Ovando A, Salazar-Pereda V, et al. Human milk oligosaccharides as bioactive compounds in infant formula: recent advances and trends in synthetic methods. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022; 62(1):181-214.
 35. Janzon A, Goodrich JK, Koren O, Waters JL, Ley RE. Interactions between the Gut Microbiome and Mucosal Immunoglobulins A, M, and G in the Developing Infant Gut. *mSystems*. 2019; 4(6):e00612-19.
 36. Huda MN, Lewis Z, Kalanetra KM, Rashid M, et al. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics*. 2014; 134(2):e362-72.
 37. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107(1):129-34.
 38. Hascoët JM, Hubert C, Rochat F, Lagagneur H, et al. Effect of formula composition on the development of infant gut microbiota. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52(6):756-62.
 39. Ma J, Li Z, Zhang W, Zhang C, et al. Comparison of the Gut Microbiota in Healthy Infants with Different Delivery Modes and Feeding Types: A Cohort Study. *Front Microbiol*. 2022; 13:868227.
 40. Béghin L, Tims S, Roelofs M, Rougé C, et al. Fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus* O65) with prebiotic oligosaccharides is safe and modulates the gut microbiota towards a microbiota closer to that of breastfed infants. *Clin Nutr*. 2021; 40(3):778-87.
 41. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(Suppl 1):4578-85.
 42. Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS, Diaper ND, et al. Atopy risk in infants and children in relation to early exposure to fish, oily fish, or long-chain omega-3 fatty acids: a systematic review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011; 41(1):36-66.
 43. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, Centanni M, et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun*. 2014; 5:3654.



Adecuación del esfuerzo terapéutico: retos en pediatría

Andrea De León-García^a , Mónica Manrique Díaz^b 

RESUMEN

La adecuación del esfuerzo terapéutico reemplaza la expresión *limitación terapéutica* y se define como la decisión de no iniciar medidas diagnósticas y terapéuticas o de suspenderlas en respuesta a la condición del paciente, para evitar conductas potencialmente inapropiadas y redireccionar los objetivos de tratamiento hacia el confort y el bienestar. En la población pediátrica, esta decisión es aún más desafiante debido a la naturaleza de la relación médico-paciente-familia y a la escasez de guías que orienten su implementación.

La adecuación del esfuerzo terapéutico está enmarcada en principios éticos y legales, pero existen diversos retos a nivel práctico. Cada proceso de adecuación es único y dinámico, y debe abordarse contemplando a quién realizarlo, cuándo, cómo y con qué medidas.

Palabras clave: *pediatría; cuidados paliativos; inutilidad médica; privación de tratamiento; planificación anticipada de atención.*

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-03004>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-03004.eng>

Cómo citar: De León-García A, Manrique Díaz M. Adecuación del esfuerzo terapéutico: retos en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202303004.

^a Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia; ^b Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Correspondencia para Andrea De León-García: deleona@javeriana.edu.co

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 17-1-2023

Aceptado: 11-4-2023



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 avances tecnológicos en salud han permitido un aumento significativo en la sobrevivencia de los pacientes pediátricos y, con ello, de enfermedades que limitan o amenazan la vida. La tecnología que prolonga la vida no es inocua y suele conllevar consecuencias en la funcionalidad y la calidad de vida, por lo que los profesionales de la salud deben considerar si todo lo técnicamente posible es éticamente apropiado.¹ En los últimos años, se ha propuesto reemplazar la expresión *limitación terapéutica* por *adecuación del esfuerzo terapéutico*, partiendo de que este cambia en respuesta a la trayectoria de la enfermedad y que no se limita ni se suspende, sino que se redirecciona hacia el confort y el bienestar.^{2,3}

La adecuación del esfuerzo terapéutico en pediatría es especialmente compleja por la naturaleza única de la relación médico-paciente-familia.^{4,5} El imaginario de que los pacientes pediátricos gozan de buena salud y no padecen enfermedades catastróficas convierte una decisión difícil en un desafío moral y emocional. Otras barreras incluyen la ausencia de nomenclatura universal para estas prácticas y la escasez de guías que orienten su implementación. Entendiendo la importancia del respeto a la vida y la prevención del sufrimiento que generan los extremos terapéuticos, se propone una revisión actualizada en materia de adecuación del esfuerzo terapéutico, explorando sus retos y proponiendo un esquema práctico para su implementación a partir de preguntas.

¿LIMITACIÓN O ADECUACIÓN DEL ESFUERZO TERAPÉUTICO?

La población candidata a atención paliativa y potencialmente a una adecuación terapéutica es amplia y heterogénea, pero se caracteriza por padecer patologías limitantes o amenazantes de la vida. En las primeras, no hay esperanza razonable de cura, mientras que las segundas son aquellas potencialmente mortales para las que puede ser factible el tratamiento curativo, pero puede fallar.⁶

La expresión *limitación terapéutica* describe el no inicio o el retiro del tratamiento orientado a prolongar la vida.³ Recientemente, se ha propuesto reemplazarla por *adecuación o reorientación del esfuerzo terapéutico*, definido como el ajuste del tratamiento a la situación clínica del paciente, partiendo de que los cuidados cambian y se redireccionan al confort y

el bienestar.^{2,3} Las dos principales herramientas —el retiro y la no instauración de medidas— buscan evitar intervenciones potencialmente inapropiadas que no ofrezcan posibilidad razonable de supervivencia, o de calidad de vida o que no estén a favor del interés superior del menor.^{7,8} La implementación de estos términos permite su uso en un contexto clínico más amplio y podría facilitar la comunicación con el menor y su familia, evitando interpretaciones erróneas de abandono, ya que la atención y el cuidado suelen intensificarse.^{3,9,10}

BASES ÉTICAS Y LEGALES

La adecuación del esfuerzo terapéutico está enmarcada en los fines de la Medicina del Hastings Center de 1996, destacando la curación de los enfermos curables, el cuidado de los incurables, el alivio del dolor y el sufrimiento.¹¹ Desde el principialismo de Beauchamp y Childress, se respeta la beneficencia con la atención de las necesidades y el confort, la no maleficencia, al evitar la desproporcionalidad, la autonomía, al promover la participación en la toma de decisiones sobre su salud, y la justicia, al promover un uso razonable de recursos.^{3,12}

En pediatría, donde resalta la naturaleza única de la relación médico-paciente-familia, la toma de decisiones difíciles forma parte del quehacer diario. El menor participa a medida que su desarrollo cognitivo y psicosocial le permite comprender la enfermedad, y en la mayoría de los casos las decisiones recaen en los padres, partiendo del deseo del bien para el menor. El médico debe favorecer siempre el interés superior del paciente, promoviendo la autonomía en formación mediante el consentimiento o asentimiento informado según la edad y la legislación nacional.^{4,5,13} La participación puede no ser posible y se requerirá del consenso entre padres y médicos, respetando la autonomía parenteral y teniendo como meta común ese interés superior del menor y el respeto de sus derechos fundamentales.¹⁴

En Colombia, la resolución 229 de 2020 define la adecuación del esfuerzo terapéutico como el “ajuste de tratamientos y objetivos de cuidado a la situación clínica de la persona, en casos en que esta padezca una enfermedad incurable avanzada, degenerativa, irreversible o terminal, cuando estos no cumplan con los principios de proporcionalidad terapéutica o no sirvan para el mejor interés”. Además, describe que supone el “retiro o no instauración de actividades,

intervenciones, insumos, medicamentos, dispositivos, servicios, procedimientos o tratamientos, donde la continuidad de estos pudiera generar daño y sufrimiento, o resultar desproporcionados".¹⁵

El equipo tratante debe ser defensor de los intereses del niño y estar preparado para manejar las diferencias con los padres desde esta perspectiva. El *Nuffield Council on Bioethics* recomienda evaluar ciertos aspectos para determinar si una conducta se alinea con el mejor interés: el nivel de sufrimiento, dolor o angustia mental que puede producir; los beneficios esperados; la posibilidad de vivir sin medidas de soporte avanzado y relacionarse con su entorno; qué tanto prolongará la vida efectiva; el apoyo que recibirá el menor en su cuidado, y los deseos y sentimientos del paciente y su familia.¹⁶

RESPUESTA A LAS PREGUNTAS PRÁCTICAS

La decisión de adecuar el esfuerzo terapéutico es desafiante para el equipo tratante no solo a nivel moral, sino también práctico. Se acepta que la decisión debe estar basada en la evidencia, ser consensuada y registrada detalladamente en la historia clínica.^{2,17} A nivel terapéutico, las medidas más recomendadas incluyen la no reanimación, el retiro de ventilación mecánica y la optimización de analgesia, mientras que medidas como la alimentación y realización de estudios diagnósticos son menos claras.^{18,19}

Aunque existen múltiples artículos enfocados en aspectos éticos y legales de la adecuación del esfuerzo terapéutico, son pocos los que describen sus aspectos prácticos y guían su implementación. La búsqueda de la literatura es obstaculizada por la ausencia de nomenclatura universal que agrupe estas medidas; se encuentran múltiples publicaciones recientes que usan la expresión *limitación terapéutica* a pesar de su obsolescencia.

¿A quién?

En 2015 el *Royal College of Pediatrics and Child Health* planteó tres circunstancias en las que la adecuación del esfuerzo terapéutico es éticamente permisible: cuando la vida está limitada en cantidad y el tratamiento no es capaz de prolongar la vida significativamente; cuando la vida está limitada en calidad y el tratamiento podría prolongar la vida, pero no aliviar la carga de la enfermedad y su tratamiento, y en casos de rechazo al tratamiento.²⁰ Estas

reemplazan los cinco escenarios propuestos por la misma institución en 2004: muerte cerebral, estado vegetativo permanente, situaciones de no posibilidad, situaciones de no propósito o situaciones insoportables.²¹

Otros autores proponen iniciar la discusión del esfuerzo terapéutico en dos escenarios: en pacientes que de forma aguda presentan una condición crítica irreversible y en pacientes crónicos con patologías amenazantes o limitantes de la vida.¹⁸ En este último escenario, lo ideal sería discutirlo progresivamente a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, aunque suele realizarse cuando el paciente supera el punto de inflexión, al requerir con mayor frecuencia intervenciones más agresivas y hospitalizaciones más prolongadas, al tiempo que su calidad de vida disminuye.¹⁰

¿Cuándo?

No hay un momento específico; la adecuación del esfuerzo terapéutico implica un proceso complejo y dinámico determinado por las necesidades y el curso de la enfermedad de cada paciente. Posterior a esta, hay dos posibilidades: la muerte prematura o que el paciente sobrepase el evento. En este último escenario, se deben reevaluar las metas del tratamiento, continuando con las medidas proporcionales a su condición de base.²⁰

Teniendo en cuenta la gravedad de sus consecuencias, cuando predomina la incertidumbre se deben continuar las medidas mientras se recoge la información necesaria para tomar una decisión. Es necesario contemplar en cada caso la condición del paciente, la trayectoria de la enfermedad y la evidencia científica, teniendo en mente un plazo temporal prudente.²⁰ Se recomienda hacer un análisis basado en hechos (diagnósticos, pronóstico, indicaciones y efectos adversos) y valores individuales (deseos, comprensión y aceptación de la enfermedad del paciente y su familia), ponderando el beneficio y la proporcionalidad de cada medida.²²

¿Cómo?

La adecuación del esfuerzo terapéutico puede ser planteada por el paciente, por sus cuidadores o por cualquier profesional de la salud, incluso sin experiencia en cuidado paliativo pediátrico.²² López-Sánchez *et al.*, describen que casi el 40 % de los profesionales de unidades de cuidado intensivo pediátrico de Madrid no se siente capacitado para tomar esta decisión,

por lo que podría ser beneficioso capacitar al personal médico, especialmente en centros de alta complejidad pediátrica.²³

El Plan Andaluz de Cuidados Paliativos sugiere que, al considerar que el paciente pueda beneficiarse de la adecuación terapéutica, se comunique al equipo tratante y, si hay consenso, registrarlo en la historia clínica.¹⁹ Se recomienda conformar un equipo en que se involucren todos los especialistas que participen significativamente en la atención del paciente, incluidos enfermeros y profesionales del área psicosocial.²² Hay que resaltar la importancia de incluir a los padres en la conversación y llegar a una decisión acordada, siempre basada en el grado de participación que estos deseen tener y entendiendo que la responsabilidad de la toma de decisiones debe recaer sobre el personal médico.^{20,22} El respaldo de agentes externos, como el Comité de Ética, líderes religiosos o espirituales e incluso equipos de apoyo legal, puede ser necesario y debe contemplarse en cada caso.

Un concepto ético útil para compaginar los deseos de padres y personal de salud cuando no se logra el consenso es la zona de discreción parental, que protege la autonomía de los padres y su derecho a decidir en beneficio del menor. Acogiéndose al principio de daño y reconociendo la amplia brecha existente entre lo que se considera óptimo para el paciente y lo que podría generarle daño, esta herramienta permite tolerar decisiones subóptimas siempre y cuando no sean lesivas para el paciente.^{24,25}

El registro de las directrices en la historia clínica actúa como mapa de ruta y permite garantizar la continuidad de la atención. Esto disminuye la incertidumbre en la atención de pacientes complejos, especialmente para el personal a cargo de forma ocasional, equipos extrahospitalarios y en situaciones de emergencia.²⁶ Se debe incluir un resumen de la condición del paciente, quiénes participaron en la decisión y el plan detallado con las medidas para mantener, implementar y evitar, anotando vías de administración y lugar preferido de atención.²²

¿Qué?

La adecuación del esfuerzo terapéutico implica definir qué objetivos se espera alcanzar con el plan de cuidado individual. Estos pueden ser la curación, la prolongación de la vida, la calidad de vida y el confort, o evitar futuras hospitalizaciones, entre otros.²² Se recomienda evaluar la indicación de cada intervención dentro del plan para definir

su beneficio real, contemplando si pudieran tratarse de intervenciones potencialmente inapropiadas, si es improbable que la intervención ofrezca esperanza razonable de recuperación, cuando el paciente no se beneficia de una terapia que solo conseguiría posponer la muerte inevitable o aumentaría su supervivencia en condiciones no aceptables para el paciente y su familia.^{3,12,22,27}

La Academia Americana de Pediatría recomienda que, con la adecuación terapéutica, se suspendan medidas de soporte vital, entendidas como aquellas que puedan prolongar la vida del paciente. Esto abarca la reanimación, la ventilación mecánica, fármacos vasoactivos, diálisis y trasplante de órganos, pero también medidas menos demandantes, como la antibioticoterapia, la quimioterapia, la nutrición y la hidratación.¹⁰ La reanimación cardiopulmonar no está indicada en la adecuación del esfuerzo terapéutico debido a la baja tasa de éxito, sus efectos adversos y alta probabilidad de secuelas a nivel funcional. Sin embargo, debe quedar siempre bajo criterio médico e individualizada para cada paciente.²⁰

Debido a su significado social y cultural, la nutrición y la hidratación son medidas muy controversiales. Incluso los pacientes en condición crítica necesitan cubrir requerimientos nutricionales, pero suspender estas medidas en aquellos con alto riesgo de mortalidad a corto plazo podría ser beneficioso para mejorar el malestar secundario a secreciones, vómito, tos y broncoaspiración. Garantizar la alimentación y la hidratación puede verse como una medida de cuidado básico o como tratamiento médico que puede suspenderse de forma moralmente aceptable. Para tomar la decisión, se recomienda evaluar factores a favor y en contra, y preguntarse si con su retiro la muerte ocurriría como parte de la evolución natural de su condición o como consecuencia de la deshidratación e inanición.^{19,20,28}

En todos los casos, se debe garantizar el alivio del dolor, optimizando la analgesia y brindando medidas de confort, que incluyan el acompañamiento permanente y el apoyo espiritual y/o psicológico durante el duelo.¹² Se recomienda hacer uso de opciones farmacológicas y no farmacológicas para el control de síntomas físicos, emocionales y psicosociales, y considerar la sedación paliativa ante síntomas refractarios.¹⁹

En condiciones neurológicas graves, se pueden requerir distintos grados de soporte

vital, incluida la ventilación mecánica. Se recomienda implementar la adecuación del esfuerzo terapéutico de forma progresiva, evitando la reanimación cardiopulmonar, diálisis, catéteres centrales y antibioticoterapia empírica de amplio espectro. La ventilación mecánica puede continuarse en miras a su retiro, definiendo parámetros ventilatorios estables y evitando el aumento o ajuste del modo de ventilación, excepto en presencia de hipercapnia. En todos los casos se deben proporcionar medidas de confort y analgesia, así como anticonvulsivantes. Los episodios de deterioro clínico, como las exacerbaciones respiratorias, deben invitar a replantearse los objetivos terapéuticos.²⁹

En recién nacidos se deben contemplar situaciones en que pudiera ser oportuna una adecuación temprana del esfuerzo terapéutico, incluidos pretérminos en el límite de la viabilidad o con malformaciones que prevean expectativas de vida corta, como las trisomías 18, 13 y 9, anomalías cardíacas graves (como formas graves de anomalía de Ebstein e hipoplasia de cavidades izquierdas), hernia diafragmática grave o alteraciones estructurales graves del sistema nervioso central. Se recomienda llevar un proceso de comunicación prenatal con la familia, proponiendo un plan para garantizar el acompañamiento y confort.¹⁹

Durante todo el proceso de adecuación del esfuerzo terapéutico, el equipo tratante debe procurar mantener la comunicación con el paciente y su familia de forma abierta, clara y honesta, dedicando atención al lugar, tiempo y disponibilidad.¹² Las conversaciones con el paciente crónicamente enfermo y su familia usualmente se desarrollan de manera periódica a través del tiempo, lo que no es posible en circunstancias clínicas agudas e inesperadas, en las que se recomienda la comunicación dosificada.²² La participación del menor variará según la edad y madurez teniendo en cuenta la autonomía en formación, que refleja que las capacidades de entendimiento y decisión se desarrollan progresivamente durante la infancia.¹³

CONCLUSIÓN

La adecuación del esfuerzo terapéutico cuenta con bases éticas, morales y legales que respaldan su implementación en la población pediátrica con condiciones amenazantes y limitantes de la vida. Recientemente, algunos artículos han intentado dilucidar los aspectos prácticos que esta conlleva, aunque aún hay muchas preguntas sin resolver.

Es claro que esto es un proceso que debe realizarse de forma meticulosa, con un análisis individualizado en el que se contemple cada una de las medidas del plan de tratamiento no solo desde los aspectos técnicos, sino también desde los valores y deseos del paciente y su familia. ■

REFERENCIAS

- Restrepo Bernal D, Cossio Uribe C. Limitación de esfuerzos terapéuticos: mucho más que dejar de hacer. *Rev Colomb Psiquiat.* 2013; 42(1):97-107.
- Pérez Pérez FM. Adecuación del esfuerzo terapéutico, una estrategia al final de la vida. *Semergen.* 2016; 42(8):566-74.
- Peiró Peiró AM, Ausina Gómez A, Tasso Cereceda M. Limitación bioética del esfuerzo terapéutico en pediatría. *Rev Clin Esp.* 2012; 212(6):305-7.
- Dadalto L, de Araújo Affonseca C. Consideraciones médicas, éticas y jurídicas sobre decisiones de fin de la vida en pacientes pediátricos. *Rev Bioét.* 2018; 26(1):12-21.
- Rezzónico CA. Bioética y derechos de los niños. *Arch Argent Pediatr.* 2004; 102(3):214-9.
- Chambers L. A Guide to Children's Palliative Care. 4th ed. Bristol: Together for Short Lives; 2018. [Consulta: 12 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.togetherforshortlives.org.uk/app/uploads/2018/03/TfSL-A-Guide-to-Children's-Palliative-Care-Fourth-Edition-5.pdf>
- Wellesley H, Jenkins IA. Withholding and withdrawing life-sustaining treatment in children. *Paediatr Anaesth.* 2009; 19(10):972-8.
- Cambra Lasaosa FJ. Limitación del esfuerzo terapéutico. *Rev Esp Pediatr.* 2016; 72(Supl 1):76-9.
- Yugüero O, Esquerda M, Pifarre J. To limit or to adapt the therapeutical effort? *Med Clin (Barc).* 2019; 152(5):e27.
- Bernadà M. Limitación/adequación del esfuerzo terapéutico en pediatría. *Arch Pediatr Urug.* 2015; 86(2):121-5.
- Hastings Center. The Goals of Medicine. Setting New Priorities. *Hastings Cent Rep.* 1996; 26(6):S1-27.
- Simón Lorda P, Esteban López MS, Cruz Piqueras M. Limitación del Esfuerzo Terapéutico en Cuidados Intensivos: recomendaciones para la elaboración de protocolos. Sevilla: Junta de Andalucía; 2014. [Acceso: 12 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyconsumo/areas/calidad-investigacion-conocimiento/calidad-sistema-sanitario/paginas/limitacion-cuidados-intensivos.html>
- Pinto Bustamante BJ, Gulfo Díaz R. Asentimiento y consentimiento informado en pediatría: aspectos bioéticos y jurídicos en el contexto colombiano. *Rev Colomb Bioet.* 2013; 8(1):144-65.
- Lotz JD, Jox RJ, Borasio GD, Führer M. Pediatric advance care planning from the perspective of health care professionals: A qualitative interview study. *Palliat Med.* 2015; 29(3):212-22.
- Resolución N° 0000229 de 2020: Por la cual se definen los lineamientos de la carta de derechos y deberes de la persona afiliada y del paciente en el Sistema General de Seguridad Social en Salud y de la carta de desempeño de las Entidades Promotoras de Salud -EPS de los Regímenes Contributivo y Subsidiado. Diario Oficial No. 51.234, Bogotá, Colombia, 21 de febrero de 2020.
- Nuffield Council on Bioethics. Critical care decisions in fetal and neonatal medicine: ethical issues. London: Nuffield Council on Bioethics; 2006. [Acceso: 12 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.nuffieldbioethics.org/publications/neonatal-medicine-and-care>

17. Morales Valdés G. Limitación del esfuerzo terapéutico en cuidados intensivos pediátricos. *Rev Chil Pediatr*. 2015; 86(1):56-60.
18. Fortune PM. Limiting and rationing treatment in paediatric and neonatal intensive care. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006; 20(4):577-88.
19. Escudero Carretero MJ, Simón Lorda P. El final de la vida en la infancia y la adolescencia, aspectos éticos y jurídicos en la atención sanitaria. Sevilla: Junta de Andalucía; 2011. [Acceso: 12 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyconsumo/areas/calidad-investigacion-conocimiento/calidad-sistema-sanitario/paginas/final-vida-infancia.html>
20. Larcher V, Craig F, Bhogal K, Wilkinson D, et al. Making decisions to limit treatment in life-limiting and life-threatening conditions in children: a framework for practice. *Arch Dis Child*. 2015; 100(Suppl 2):s3-23.
21. Royal College of Paediatrics and Child Health. Withholding or withdrawing life sustaining treatment in children: a framework for practice. 2nd ed. London: Royal college of Paediatrics and Child Health; 2004.
22. Bernadà M, Notejane M. Planificación avanzada del cuidado y adecuación del esfuerzo terapéutico en pediatría. Fundamento y procedimiento. *Arch Pediatr Urug*. 2022; 93(1):e603.
23. López-Sánchez R, Jiménez-García E, Osorio-Álvarez S, Riestra-Rodríguez MR, et al. Adecuación del esfuerzo terapéutico en unidades de cuidados intensivos pediátricos: opinión y actitud de los profesionales. *Enferm Intensiva*. 2020; 31(4):184-91.
24. Gillam L. The zone of parental discretion: An ethical tool for dealing with disagreement between parents and doctors about medical treatment for a child. *Clin Ethics*. 2015; 11(1):1-8.
25. McDougall R, Gillam L, Spriggs M, Delany C. The zone of parental discretion and the complexity of paediatrics: A response to Alderson. *Clin Ethics*. 2018; 13(4):172-4.
26. Bernadà M, Notejane M, Martínez R, Campos C. Opinión de los profesionales de la salud sobre un documento de registro de directivas de adecuación de esfuerzo terapéutico en pediatría. *Rev Med Urug*. 2020; 36(2):36-58.
27. Wilkinson DJC, Savulescu J. Knowing when to stop: futility in the intensive care unit. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011; 24(2):160-5.
28. Moreno Villares JM. Hidratación y alimentación en recién nacidos: adecuación del esfuerzo terapéutico. *Cuad Bioet*. 2015; 26(87):241-9.
29. Cerda B, Hugo A. Aproximación en torno a adecuación del esfuerzo terapéutico en pacientes pediátricos con patología neurológica grave y dependientes de ventilación mecánica crónica (II parte). *Rev Chil Enferm Respir*. 2015; 31(2):121-6.

Adequacy of therapeutic effort: Challenges in pediatrics

Andrea De León-García^a , Mónica Manrique Díaz^b 

ABSTRACT

The term “therapeutic limitation” has been replaced by “adequacy of therapeutic effort” and is defined as the decision to withhold or withdraw diagnostic and therapeutic measures in response to the patient’s condition, avoiding potentially inappropriate behaviors and redirecting treatment goals towards comfort and well-being. In the pediatric population, this decision is even more challenging given the nature of the physician-patient-family relationship and the paucity of guidelines to address treatment goals.

The adequacy of therapeutic effort is framed by ethical and legal principles, but, in practice, there are several challenges. Each adequacy process is unique and dynamic, and should be addressed by taking into account with what measures, how, when, and in whom it should be implemented.

Keywords: *pediatrics; palliative care; medical futility; withholding treatment; advance care planning.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-03004.eng>

To cite: De León-García A, Manrique Díaz M. Adequacy of therapeutic effort: Challenges in pediatrics. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202303004.

^a Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia; ^b Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Correspondence to Andrea De León-García: deleona@javeriana.edu.co

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 1-17-2023

Accepted: 4-11-2023



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

INTRODUCTION

Technological advances in health care have led to a significant increase in pediatric patients' survival and, consequently, in the prevalence of life-limiting and life-threatening diseases. Life-prolonging technology is not exempt from harm and often has an impact on function and quality of life; therefore, health care providers must consider whether anything technically possible is ethically adequate.¹ In recent years, it has been proposed to have the concept of "therapeutic limitation" replaced by "adequacy of therapeutic effort" reflecting that care changes response to the course of disease and that it is neither limited nor discontinued, but redirected towards comfort and well-being.^{2,3}

The adequacy of therapeutic effort in pediatrics is especially complex because of the unique nature of the physician-patient-family relationship.^{4,5} The assumption that pediatric patients are in good health and do not suffer from catastrophic illness turns a difficult decision into a moral and emotional challenge. Other barriers include the absence of universal standards for these practices and the paucity of guidelines to address treatment goals. Understanding the importance of respect for life and the prevention of suffering resulting from extreme treatments, we propose an updated review of the adequacy of therapeutic effort, exploring its challenges and suggesting a practical plan for its implementation based on questions.

LIMITATION OR ADEQUACY OF THERAPEUTIC EFFORT?

The population candidate for palliative care and possibly for an adequacy of therapeutic effort is broad and heterogeneous, but is characterized by presenting life-limiting or -threatening conditions. In the former, there is no reasonable hope of cure, while the latter includes life-threatening conditions for which curative treatment may be feasible, but could fail.⁶

The term "therapeutic limitation" describes the withholding or withdrawal of life-prolonging treatment.³ Recently, it has been proposed to have it replaced by *adequacy or redirection of therapeutic effort*, defined as the adjustment of treatment to the patient's clinical situation, based on the assumption that care changes and is redirected towards comfort and well-being.^{2,3} The two main strategies—withdrawal and withholding of measures—seek to avoid potentially inappropriate procedures that do not offer a reasonable chance

of survival or quality of life or that are not in the best interests of the child.^{7,8} The implementation of this novel term allows its use in a broader clinical context and could facilitate communication with the child and family, avoiding misconceptions about neglect, as assistance and care is often intensified.^{3,9,10}

ETHICAL AND LEGAL FOUNDATIONS

The adequacy of therapeutic effort is framed in the 1996 Hastings Center Goals of Medicine, emphasizing the cure of the diseased, the care of those who cannot be cured, and the relief of pain and suffering.¹¹ From Beauchamp and Childress' principlism, beneficence is respected with attention to needs and comfort; nonmaleficence, by avoiding disproportionality; autonomy, by promoting participation in decision making about their health; and justice, by promoting a reasonable use of resources.^{3,12}

In pediatrics, where the unique nature of the physician-patient-family relationship is emphasized, making difficult decisions is part of the daily practice. Children become involved to the extent that their cognitive and psychosocial development allows them to understand the disease and, in most cases, the decisions are left to the parents, based on their desire for the best interest of the child. Physicians should always favor the best interests of patients, encouraging their evolving autonomy through an informed consent or assent according to the age and national laws.^{4,5,13} Participation may not be possible and will require consensus between parents and physicians, respecting parental autonomy and having, as a common goal, the best interests of the child and respect for their fundamental rights.¹⁴

In Colombia, Resolution no. 229 of 2020 defines the adequacy of therapeutic effort as the "adjustment of treatments and care goals to the individual's clinical situation if they suffer from an advanced incurable, degenerative, irreversible, or terminal disease and when these do not comply with the principles of proportionality in therapy or do not serve their best interest." The resolution further describes that the adequacy of therapeutic effort involves the "withdrawal or non-initiation of activities, surgeries, supplies, drugs, devices, services, procedures or treatments, where the continuation of these could result in harm and suffering, or be disproportionate."¹⁵

The cre team must be advocate for the child's best interests and be prepared to discuss

differences with parents from such perspective. The Nuffield Council on Bioethics recommends assessing certain aspects to determine whether a course of conduct is in the best interest of the child: the degree of suffering, pain or mental distress it may cause; the expected benefits; the possibility of living without advanced support measures and interacting with the environment; how long it will effectively prolong life; the health care support the child will receive; and the wishes and feelings of the patient and their family.¹⁶

ANSWERING PRACTICAL QUESTIONS

The decision to implement the adequacy of therapeutic effort is challenging for the care team, not only at a moral, but also at a practical level. It is generally accepted that the decision should be based on scientific evidence and consensus and recorded in detail in the medical record.^{2,17} Regarding treatment, measures most commonly recommended include non-resuscitation, withdrawal of mechanical ventilation, and pain management optimization, while measures such as nutrition and diagnostic studies are less clear.^{18,19}

Although several articles have focused on the ethical and legal aspects of the adequacy of therapeutic effort, only a few have described its practical aspects and provided guidance on its implementation. Literature search is hindered by the absence of standardized terms that group these measures; multiple recent publications still use the expression therapeutic limitation despite its obsolescence.

In whom?

In 2015, the Royal College of Pediatrics and Child Health proposed 3 situations in which the adequacy of therapeutic effort is ethically approved: when life is limited in quantity and treatment is not capable of significantly prolonging life; when life is limited in quality and treatment could prolong life, but not alleviate the burden of the disease and its treatment; and in cases of treatment refusal.²⁰ These replace the 5 scenarios proposed by the same institution in 2004: brain death, persistent vegetative state, no chance situations, no purpose situations, or unbearable situations.²¹

Other authors propose initiating the discussion on adequacy of therapeutic effort in 2 scenarios: in patients with an acute onset of an irreversible critical condition and for chronic patients with life-threatening or -limiting diseases.¹⁸ In the

latter scenario, it would be ideal to discuss it progressively throughout the course of the disease, although it is usually done when the patient is beyond the inflection point, when more aggressive procedures and longer hospital stays are frequently required, while the quality of life decreases.¹⁰

When?

There is no specific timing; the adequacy of therapeutic effort involves a complex and dynamic process determined by the needs and the course of the disease of each patient. After this, there are two scenarios: premature death or the patient overcoming the event. In the latter, treatment goals should be re-assessed, continuing with measures proportional to the patient's baseline condition.²⁰

Taking into account the severity of the consequences, when uncertainty prevails, measures should be continued while the necessary information is collected to make a decision. In each case, it is necessary to consider the patient's condition, the course of the disease, scientific evidence, keeping in mind a reasonable period of time.²⁰ It is advised to make an analysis based on facts (diagnoses, prognosis, indications, and adverse events) and individual values (wishes, understanding and acceptance of the disease by the patient and their family), weighing the benefit and proportionality of each measure.²²

How?

The discussion on adequacy of therapeutic effort can be started by the patient, their caregivers, or any health care provider, even without experience in pediatric palliative care.²² López-Sánchez *et al.*, described that almost 40% of pediatric intensive care unit providers in Madrid do not feel qualified to make this decision, so it may be beneficial to train medical staff, especially in pediatric tertiary care centers.²³

The Andalusian Palliative Care Plan suggests that, when a patient is considered to possibly benefit from the adequacy of therapeutic effort, the care team should be informed and, if consensus is met, this should be recorded in the medical record.¹⁹ The team should be made up of all specialists with significant participation in the patient's care, including nurses and psychosocial care providers.²² The importance of including the parents in the conversation and agreeing on a decision should be emphasized, always basing it on the degree of participation they wish to have

and with the understanding that decision-making responsibility lies in the medical team.^{20,22} The support of external agents, such as the Ethics Committee, religious or spiritual leaders, and even legal advisors, may be necessary and should be considered in each case.

A useful ethical concept to reconcile the wishes of parents and health care staff when consensus cannot be reached is the zone of parental discretion, which protects the parental autonomy and their right to decide in the best interest of their child. By adhering to the harm principle and recognizing the wide gap between what is considered optimal for the patient and what could result in harm, this tool allows suboptimal decisions to be tolerated as long as they do not cause any harm to the patient.^{24,25}

Recording the decisions in the medical record acts as a road map and ensures continuity of care. This reduces uncertainty in the care of complex patients, especially for casual health care staff, community-based teams, and in emergency situations.²⁶ A summary of the patient's condition, healthcare professionals involved in the decision, and a comprehensive plan including the measures to maintain, implement, and avoid should be provided, noting routes of administration and preferred site of care.²²

What?

The adequacy of therapeutic effort implies defining the goals to be achieved with an individual care plan. These goals include curing a disease, prolongation of life, quality of life and comfort, or avoidance of future hospitalizations, among others.²² It is recommended to assess the indication of each measure within the plan to define its actual benefit, considering whether the interventions could be potentially inappropriate, if they are unlikely to offer reasonable hope of recovery, if the patient would not benefit from a therapy that would only postpone inevitable death or increase survival in conditions that are not acceptable to the patient and their family.^{3,12,22,27}

The American Academy of Pediatrics recommends that, with the adequacy of therapeutic effort, life support measures, understood as those that may prolong the patient's life, should be withheld. This includes resuscitation, mechanical ventilation, vasoactive drugs, dialysis, and organ transplantation, but also less demanding measures, such as antibiotic therapy, chemotherapy, nutrition, and hydration.¹⁰ Cardiopulmonary resuscitation is not indicated as

part of the adequacy of therapeutic effort due to its low success rate, adverse events, and high probability of functional sequelae. However, this decision should always be made according to medical criteria and tailored for each patient.²⁰

Due to their social and cultural significance, nutrition and hydration are very controversial measures. Even critically ill patients need to meet nutritional requirements, but withholding these measures in those at high risk of mortality in the short term may be beneficial to ameliorate discomfort secondary to secretions, vomiting, coughing, and bronchial aspiration. Ensuring nutrition and hydration may be seen as a basic care measure or as a medical treatment that may be withheld in a morally acceptable manner. To make the decision, the recommendation is to weigh the pros and cons and to consider whether withdrawal would result in death as part of the natural course of the patient's condition or as a consequence of dehydration and starvation.^{19,20,28}

In all cases, pain relief should be warranted by optimizing analgesia and providing comfort measures, including ongoing companionship and spiritual and/or psychological support during bereavement.¹² The use of drugs and non-pharmacological treatments to control physical, emotional, and psychosocial symptoms is recommended, and palliative sedation should be considered in case of refractory symptoms.¹⁹

In patients with severe neurological conditions, varying degrees of life support, including mechanical ventilation, may be required. The recommendation is to implement the adequacy of therapeutic effort in a progressive manner, avoiding cardiopulmonary resuscitation, dialysis, central catheters, and empiric broad-spectrum antibiotic therapy. Mechanical ventilation may be continued considering its withdrawal, defining stable ventilatory parameters, and avoiding increasing or adjusting ventilation modes, except in the presence of hypercapnia. Comfort and pain management measures, as well as anticonvulsants, should be provided in all cases. Episodes of clinical deterioration, such as respiratory exacerbations, should be an invitation to reconsider the therapeutic goals.²⁹

In the case of newborn infants, it is necessary to consider situations in which an early adequacy of therapeutic effort might be appropriate, including preterm infants at the limit of viability or with malformations with a short life expectancy, such as trisomies 18, 13, and 9, severe cardiac anomalies (such as

severe forms of Ebstein's anomaly and left heart hypoplasia), severe diaphragmatic hernia, or severe structural alterations of the central nervous system. Antenatal communication with the family is recommended, proposing a birth plan to ensure support and comfort.¹⁹

Throughout the process of adequacy of therapeutic effort, the care team should strive to maintain communication with the patient and their family in an open, clear, and honest manner, paying attention to location, time, and availability.¹² Conversations with chronically ill patients and their families usually take place on a regular basis over time, which is not possible in the case of acute and unexpected clinical circumstances, in which a progressive communication is recommended.²² The child's involvement will vary according to age and maturity, taking into account their developing autonomy, which reflects that the capacities of understanding and decision making develop progressively during childhood.¹³

CONCLUSION

The adequacy of therapeutic effort has ethical, moral, and legal bases that support its implementation in the pediatric population with life-threatening and -limiting conditions. Recently, some articles have attempted to shed light on the practical aspects that this entails, although there are still many unanswered questions.

It is clear that this process must be thoroughly performed, with an individualized analysis in which each of the measures of the treatment plan is considered not only in terms of technical aspects, but also in relation to the values and wishes of the patients and their family. ■

REFERENCES

- Restrepo Bernal D, Cossio Uribe C. Limitación de esfuerzos terapéuticos: mucho más que dejar de hacer. *Rev Colomb Psiquiat*. 2013; 42(1):97-107.
- Pérez Pérez FM. Adecuación del esfuerzo terapéutico, una estrategia al final de la vida. *Semergen*. 2016; 42(8):566-74.
- Peiró Peiró AM, Ausina Gómez A, Tasso Cereceda M. Limitación bioética del esfuerzo terapéutico en pediatría. *Rev Clin Esp*. 2012; 212(6):305-7.
- Dadalto L, de Araújo Affonseca C. Consideraciones médicas, éticas y jurídicas sobre decisiones de fin de la vida en pacientes pediátricos. *Rev Bioét*. 2018; 26(1):12-21.
- Rezzónico CA. Bioética y derechos de los niños. *Arch Argent Pediatr*. 2004; 102(3):214-9.
- Chambers L. A Guide to Children's Palliative Care. 4th ed. Bristol: Together for Short Lives; 2018. [Accessed on: April 12th, 2023]. Available at: <https://www.togetherforshortlives.org.uk/app/uploads/2018/03/TfSL-A-Guide-to-Children's-Palliative-Care-Fourth-Edition-5.pdf>
- Wellesley H, Jenkins IA. Withholding and withdrawing life-sustaining treatment in children. *Paediatr Anaesth*. 2009; 19(10):972-8.
- Cambrá Lasasa FJ. Limitación del esfuerzo terapéutico. *Rev Esp Pediatr*. 2016; 72(Supl 1):76-9.
- Yuguero O, Esquerda M, Pifarre J. To limit or to adapt the therapeutical effort? *Med Clin (Barc)*. 2019; 152(5):e27.
- Bernadà M. Limitación/adequación del esfuerzo terapéutico en pediatría. *Arch Pediatr Urug*. 2015; 86(2):121-5.
- Hastings Center. The Goals of Medicine. Setting New Priorities. *Hastings Cent Rep*. 1996; 26(6):S1-27.
- Simón Lorda P, Esteban López MS, Cruz Piqueras M. Limitación del Esfuerzo Terapéutico en Cuidados Intensivos: recomendaciones para la elaboración de protocolos. Sevilla: Junta de Andalucía; 2014. [Accessed on: April 12th, 2023]. Available at: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyconsumo/areas/calidad-investigacion-conocimiento/calidad-sistema-sanitario/paginas/limitacion-cuidados-intensivos.html>
- Pinto Bustamante BJ, Gulfo Díaz R. Asentimiento y consentimiento informado en pediatría: aspectos bioéticos y jurídicos en el contexto colombiano. *Rev Colomb Bioet*. 2013; 8(1):144-65.
- Lotz JD, Jox RJ, Borasio GD, Führer M. Pediatric advance care planning from the perspective of health care professionals: A qualitative interview study. *Palliat Med*. 2015; 29(3):212-22.
- Resolución N° 0000229 de 2020: Por la cual se definen los lineamientos de la carta de derechos y deberes de la persona afiliada y del paciente en el Sistema General de Seguridad Social en Salud y de la carta de desempeño de las Entidades Promotoras de Salud -EPS de los Regímenes Contributivo y Subsidiado. Diario Oficial No. 51.234, Bogotá, Colombia, 21 de febrero de 2020.
- Nuffield Council on Bioethics. Critical care decisions in fetal and neonatal medicine: ethical issues. London: Nuffield Council on Bioethics; 2006. [Accessed on: April 12th, 2023]. Available at: <https://www.nuffieldbioethics.org/publications/neonatal-medicine-and-care>
- Morales Valdés G. Limitación del esfuerzo terapéutico en cuidados intensivos pediátricos. *Rev Chil Pediatr*. 2015; 86(1):56-60.
- Fortune PM. Limiting and rationing treatment in paediatric and neonatal intensive care. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006; 20(4):577-88.
- Escudero Carretero MJ, Simón Lorda P. El final de la vida en la infancia y la adolescencia, aspectos éticos y jurídicos en la atención sanitaria. Sevilla: Junta de Andalucía; 2011. [Accessed on: April 12th, 2023]. Available at: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyconsumo/areas/calidad-investigacion-conocimiento/calidad-sistema-sanitario/paginas/final-vida-infancia.html>
- Larcher V, Craig F, Bhogal K, Wilkinson D, et al. Making decisions to limit treatment in life-limiting and life-threatening conditions in children: a framework for practice. *Arch Dis Child*. 2015; 100(Suppl 2):s3-23.
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Withholding or withdrawing life sustaining treatment in children: a framework for practice. 2nd ed. London: Royal college of Paediatrics and Child Health; 2004.
- Bernadà M, Notejane M. Planificación avanzada del cuidado y adecuación del esfuerzo terapéutico en pediatría. Fundamento y procedimiento. *Arch Pediatr Urug*. 2022; 93(1):e603.
- López-Sánchez R, Jiménez-García E, Osorio-Álvarez S, Riestra-Rodríguez MR, et al. Adecuación del esfuerzo terapéutico en unidades de cuidados intensivos pediátricos: opinión y actitud de los profesionales. *Enferm Intensiva*.

-
- 2020; 31(4):184-91.
24. Gillam L. The zone of parental discretion: An ethical tool for dealing with disagreement between parents and doctors about medical treatment for a child. *Clin Ethics*. 2015; 11(1):1-8.
25. McDougall R, Gillam L, Spriggs M, Delany C. The zone of parental discretion and the complexity of paediatrics: A response to Alderson. *Clin Ethics*. 2018; 13(4):172-4.
26. Bernadà M, Notejane M, Martínez R, Campos C. Opinión de los profesionales de la salud sobre un documento de registro de directivas de adecuación de esfuerzo terapéutico en pediatría. *Rev Med Urug*. 2020; 36(2):36-58.
27. Wilkinson DJC, Savulescu J. Knowing when to stop: futility in the intensive care unit. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011; 24(2):160-5.
28. Moreno Villares JM. Hidratación y alimentación en recién nacidos: adecuación del esfuerzo terapéutico. *Cuad Bioet*. 2015; 26(87):241-9.
29. Cerda B, Hugo A. Aproximación en torno a adecuación del esfuerzo terapéutico en pacientes pediátricos con patología neurológica grave y dependientes de ventilación mecánica crónica (II parte). *Rev Chil Enferm Respir*. 2015; 31(2):121-6.



Tratamiento con TRIAC en pacientes pediátricos con deficiencia de MCT8

Natalia Gazek^a , Ana L. Feller^a , Elisa Vaiani^a , Isabel Di Palma^a , Andrea Savransky^b , Pablo Ramírez^c , Roxana Marino^c , Natalia Pérez Garrido^c , Juan M. Lazzati^d , Viviana Herzovich^a , Noelia Dujovne^a

RESUMEN

Los transportadores de monocarboxilatos (MCT) permiten el ingreso celular de hormonas tiroideas, especialmente en el sistema nervioso central (SNC), donde son indispensables para el neurodesarrollo. La deficiencia de MCT8 produce la combinación de hipotiroidismo en SNC e hipertiroidismo periférico, caracterizada por T3 elevada.

El único tratamiento actualmente disponible es el ácido 3,3',5-triyodotiroacético (TRIAC), un análogo de hormonas tiroideas que tiene como objetivo mejorar la tirotoxicosis periférica y prevenir la progresión del deterioro neurológico.

En el presente artículo, se evalúan las características clínicas, imagenológicas, bioquímicas y genéticas de 4 pacientes con deficiencia de MCT8 tratados con TRIAC hasta la fecha, las dosis utilizadas y la respuesta al tratamiento.

Palabras clave: hipotiroidismo; sistema nervioso central; tirotoxicosis; transportadores de ácidos monocarboxílicos; ácido 3,3',5-triyodotiroacético.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02968>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02968.eng>

Cómo citar: Gazek N, Feller AL, Vaiani E, Di Palma I, et al. Tratamiento con TRIAC en pacientes pediátricos con deficiencia de MCT8. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202968.

^a Servicio de Endocrinología; ^b Servicio de Neurología; ^c Servicio de Biología Molecular; ^d Servicio de Laboratorio de Endocrinología; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Noelia Dujovne: noedujovne@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 15-12-2022

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

Los transportadores de monocarboxilatos (MCT) son proteínas transmembrana que permiten el flujo de hormonas tiroideas a través de membranas celulares, especialmente en el sistema nervioso central (SNC), donde son indispensables para el neurodesarrollo.

MCT8 es el más específico para tetrayodotironina (T4) y triyodotironina (T3).¹ Está codificado por el gen *SLC16A2* en el brazo largo del cromosoma X(Xq13.2) y su deficiencia produce síndrome de Allan Herndon Dudley (AHDS), retardo mental con hipotonía ligado a X o resistencia a T3 (OMIM 300523). Produce enfermedad en el 100 % de los hombres (prevalencia de 1:70 000),² mientras que las mujeres pueden ser portadoras o presentar síntomas leves.

El cuadro clínico está caracterizado por la combinación de hipotiroidismo en SNC e hipertiroidismo periférico.

Fisiopatológicamente, la disminución de la entrada celular de T4 y T3 genera respuestas en diferentes tejidos.¹⁻³ A nivel del SNC, se producen síntomas de hipotiroidismo central, como hipotonía axial, espasticidad y retraso grave en la adquisición de pautas neuromadurativas. Durante la evolución, en la resonancia magnética (RM) se manifiesta alteración de la sustancia blanca cerebral (hipomielinización).²

A nivel del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, se altera la retroalimentación negativa, con hormona liberadora de tirotropina (TRH) y tirotropina (TSH) normales o ligeramente elevadas. La T4 intratiroidea es baja porque es rápidamente convertida a T3 que se encuentra elevada, siendo este el principal marcador bioquímico.

A nivel periférico, la T3 puede ingresar a los tejidos por transportadores alternativos y generar hipertiroidismo periférico, manifestado por piel caliente, taquicardia, hipertensión arterial (HTA) y mala progresión pondoestatural.

Existe un aumento de la síntesis de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y disminución de colesterol y creatinina; hipoplasia muscular y creatinina-cinasa (CPK) baja.

En el Hospital J. P. Garrahan, el primer paciente con deficiencia de MCT8 fue evaluado en 2003, y fue el tercer caso en la literatura internacional.⁴ Desde entonces, fueron diagnosticados otros 6 pacientes en nuestro centro.

El único tratamiento disponible es el ácido 3,3',5-triyodotiroacético (TRIAC), un análogo de hormonas tiroideas que atraviesa membranas celulares sin requerir del transportador MCT8, mejora los signos clínicos y bioquímicos de tirotoxicosis periférica, y podría prevenir la progresión del compromiso neurológico.⁵ Estudios previos utilizaron dosis media de 38 µg/kg/día (rango 15-105).⁶

Su uso en nuestro país fue aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en abril de 2015.

Como objetivo del presente estudio, se buscó evaluar las características clínicas, imagenológicas, bioquímicas y genéticas de pacientes con deficiencia de MCT8 tratados con TRIAC, la dosis utilizada y la respuesta al tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Reportamos una serie de casos de pacientes con deficiencia de MCT8, evaluados en el Hospital J. P. Garrahan, tratados con TRIAC entre enero de 2019 y diciembre de 2022.

Características clínicas

Al inicio del tratamiento y en el último control se evaluaron edad, progreso pondoestatural, frecuencia cardíaca, tensión arterial, dificultad para alimentarse, examen neurológico centrado en el desarrollo neuromadurativo, tono y masa muscular.

Determinaciones hormonales

Las determinaciones de TSH, T4 libre y T3 total fueron realizadas por el método CMIA en plataforma analítica Architect i4000 de Abbott. Se aplicaron intervalos de referencia según Chaler *et al.*⁷

T4 total y SHBG se analizaron por quimioluminiscencia en plataforma Immulite 2000 XPI y se aplicaron intervalos de referencia según Elmlinger *et al.*^{8,9}

Estudio molecular

El ADN genómico se aisló de leucocitos de sangre periférica de los pacientes y sus madres según los procedimientos estándar en el módulo de separación magnética Chemagic I. Para la detección de mutaciones puntuales, la región codificante (exones 1-6) y las regiones intrónicas flanqueantes del gen *SLC16A2* fueron amplificadas por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y analizadas por secuenciación

automática Sanger. Las secuencias nucleotídicas obtenidas se compararon con la secuencia de referencia del gen *SLC16A2*: NG_011641.2. Para predecir la patogenicidad de las variantes no descritas previamente, se utilizaron las normas del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG).¹⁰

Todos los padres de los pacientes firmaron consentimiento informado para el uso del TRIAC.

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre enero de 2019 y noviembre de 2022, 4 pacientes de 4 familias diferentes fueron diagnosticados con deficiencia de MCT8 y tratados con TRIAC en el Hospital J. P. Garrahan. Los datos se resumen en la *Tabla 1*.

Todos los pacientes fueron varones, con edad mediana al diagnóstico de 1,38 años (rango 0,58-7,16). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron hipotonía axial, espasticidad y retraso global del desarrollo secundarias al hipotiroidismo central. El 50 % presentó signos de hipertiroidismo periférico; la falta de progresión ponderal fue la manifestación clínica más frecuente. Ninguno presentó signos cardiovasculares.

Dos pacientes presentaron alteración de la mielinización en la RM.

El 100 % de los pacientes presentaron T3 elevada (3,19-4,7 ng/ml). Dos tuvieron TSH normal; 1, ligeramente elevada y 1, inhibida (bajo levotiroxina). Las determinaciones de T4 y T4 libre fueron en 3 pacientes bajas y en 1 normal (bajo levotiroxina). Todos presentaron SHBG elevada.

Los estudios moleculares revelaron variantes patogénicas en todos los pacientes analizados. Las madres presentaron estado de portador en 3/4 (75 %) y 2 revelaron mosaicismo.

El tiempo medio desde el diagnóstico hasta el inicio de TRIAC fue de 2,7 meses ($\pm$ 2,2 meses). Todos recibieron una toma diaria, con dosis media de 19 μ g/kg ($\pm$ 6,8 DE). Todos descendieron los valores de T3 e inclusive 3/4 alcanzaron valores normales, con un tiempo medio de 2,5 meses. Los valores de T4 y T4 libre se mantuvieron bajos en todos los casos y las TSH fueron normales bajo tratamiento.

El principal beneficio en nuestra población fue la mejoría de la espasticidad, tono y adquisición de nuevas pautas madurativas. Los 2 niños que presentaban desnutrición mejoraron el peso.

No se reportaron efectos adversos al triac durante el seguimiento.

DISCUSIÓN

Al igual que lo descrito en la bibliografía internacional,² el 100 % de los pacientes presentaron signos de hipotiroidismo central. En nuestra serie, el 50 % presentó signos de hipertiroidismo periférico, manifestado por falta de progresión ponderal. No constatamos signos cardiovasculares, lo que se diferencia de lo reportado por Geest y col.⁶, en donde el 35 % de su población presentó taquicardia al diagnóstico.

En cuanto al laboratorio, estudios previos² reportan que el 95 % presenta T3 elevada; el 89 %, TSH normal, y el 90 %, T4 y T4 libre bajas. La mayoría de nuestros hallazgos coinciden con lo publicado en reportes internacionales. La excepción la constituye P3, que presentó T4 y T4 libre normales bajo levotiroxina, y el valor alto de T3 se evidenció durante dicho tratamiento.

En cuanto al estudio genético, a la fecha hay descritas más de 150 variantes, incluidas *missense*, *nonsense*, de empalme, deleciones, inserciones y grandes rearrreglos. Inclusive hay un reporte de una mujer afectada por inactivación de un X.¹¹ En nuestra población, se identificaron 2 variantes patogénicas nuevas en el gen *SLC16A2* y las otras estaban previamente descritas.¹² La presencia de mosaicismo somático (madres de P3 y P4) ya había sido previamente reportada.¹³

Respecto al tratamiento, el tiempo medio desde el diagnóstico hasta el inicio de TRIAC fue breve y las dosis utilizadas fueron cercanas al rango inferior publicado. Si bien las dosis fueron bajas, se logró en todos los casos descenso de T3 y beneficios clínicos destacables.

Este estudio tiene como limitaciones ser un estudio retrospectivo, con un grupo limitado de pacientes, que pertenecen a diferentes familias con acceso desigual a terapias de estimulación, que representan un eje fundamental en los progresos del neurodesarrollo.⁵

COMENTARIOS

En pacientes con compromiso neurológico de causa indeterminada (retraso madurativo, hipotonía) y/o retraso de la mielinización en RM asociado a signos de tirotoxicosis, se debe sospechar deficiencia de MCT8. Ante la sospecha clínica, se debe solicitar perfil tiroideo completo, ya que valores elevados de T3 constituyen el marcador bioquímico característico.

Ante cuadro compatible, se debe derivar a centro de tercer nivel para estudio molecular confirmatorio, diagnóstico precoz, tratamiento

TABLA 1. Datos de la población tratada

		P1	P2	P3	P4
Edad de primera consulta		15 meses	7 meses	7 años 2 meses	18 meses
Motivo de consulta a Endocrinología		Alteración del perfil tiroideo solicitado por retraso madurativo.	Alteración del perfil tiroideo solicitado por desnutrición.	Diagnóstico de hipotiroidismo central en otro centro. T3 elevado bajo levotiroxina que normaliza al suspender.	Alteración del perfil tiroideo solicitado por retraso madurativo.
Tiempo de seguimiento		3 años y 6 meses	2 años y 6 meses	1 año y 1 mes	7 meses
Clínica	Hipotonía	X	X	X	X
	Baja masa muscular			X	
	Espasticidad apendicular	X	X	X	X
	Retraso global del desarrollo	X	X	X	X
	Dificultad para alimentarse		X	X	
	Bajo peso		X	X	
	Otros		Irritabilidad		
Resonancia magnética		Hipomielinización de sustancia blanca supratentorial.	Hipomielinización sustancia blanca subcortical.	Hipogenesia de cuerpo calloso	Pendiente de realizar.
Laboratorio inicial	TSH mUI/ml	5,85 (VN 0,97-4,35)	2,58 (VN 0,84-4,31)	0,04 (VN 0,82-4,74)	4,04 (VN 0,97-4,35)
	T3 ng/ml	3,3 (VN 0,29-2,26)	3,19 (VN 1,03-2,3)	4,7 (VN 0,99-2,14)	3,56 (VN 0,29-2,26)
	T4 ug/dl	3,8 (VN 5,7-13)	5,7 (VN 5,3-14,3)	10,5 (VN 5,7-11,5)	5,72 (VN 5,7-13)
	T4L ng/dl	0,68 (VN 0,89-1,93)	0,65 (VN 0,86-1,9)	1,23 (VN 0,91-1,91)	0,72 (VN 0,89-1,93)
	SHBG nmol/l	344 (VN 19,8-114)	180 (VN 19,8-114)	360 (VN 42,9-120)	180 (VN 19,8-114)
				*Bajo levotiroxina	
Estudio molecular	Caso índice	c.511>T p.Arg171Ter	1461delC - c. p.Ile488SerfsTer5 en estado hemigigota	1461delC - c.p.Ile488SerfsTer5 en estado hemigigota	c.64C>T - p.Gln22Ter
	Madre	nonsense -	frameshift heterocigota	frameshift mosaico	nonsense mosaico
Tratamiento	Fecha de inicio	nov-2019	jun-2020	ene-2022	jun-2022
	Tratamiento total	32 meses	22 meses	6 meses	5 meses
	Tiempo para normalizar T3	-	3 meses		2 meses
	Dosis actual	22 µg/kg	18 µg/kg	10 µg/kg	26 µg/kg
Laboratorio en último control	TSH mUI/ml	4 (VN 0,97-4,35)	4 (VN 0,84-4,31)	1,4 (VN 0,82-4,7)	4,2 (VN 0,82-4,74)
	T3 ng/ml	2,7 (VN 0,29-2,26)	2,12 (VN 1,03-2,3)	1,52 (VN 0,99-2,14)	2,08 (VN 0,29-2,26)
	T4 ug/dl	2,4 (VN 5,7-13)	2,2 (VN 5,3-14,3)	2,56 (VN 5,7-11,5)	2,8 (VN 5,7-13)
	T4L ng/dl	0,48 (VN 0,89-1,93)	0,56 (VN 0,86-1,9)	0,56 (VN 0,91-1,91)	0,58 (VN 0,89-1,9)
	SHBG nmol/l	261 (VN 19,8-114)	180 (VN 19,8-114)	487 (VN 42,9-120)	163 (VN 19,8-114)
Parámetros de mejoría clínica al último control	Espasticidad	X	X	X	X
	Tono muscular	X	X		
	Nuevas pautas madurativas	X	X		X
	Peso		X	X	

VN: valor normal. TSH: hormona estimulante de la tiroides; T3: triyodotironina; T4: tetrayodotironina o tiroxina; T4L: tiroxina libre; SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales.

oportuno multidisciplinario y asesoramiento genético familiar.

Si bien la deficiencia de MCT8 es infrecuente, se debe alertar a pediatras, neurólogos y endocrinólogos para aumentar el grado de

sospecha y así lograr un tratamiento oportuno que permita evitar la morbilidad asociada a la tirotoxicosis en población vulnerable.

Futuros estudios son importantes para continuar con el avance de la terapéutica. ■

REFERENCIAS

- Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Thyroid hormone transporters: functions and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11(7):406-17.
- van Geest FS, Gunhanlar N, Groeneweg S, Visser WE. Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency: From Pathophysiological Understanding to Therapy Development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:723750.
- Müller J, Heuer H. Understanding the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis in Mct8 Deficiency. *Eur Thyroid J*. 2012; 1(2):72-9.
- Herzovich V, Vaiani E, Marino R, Dratler G, et al. Unexpected peripheral markers of thyroid function in a patient with a novel mutation of the MCT8 thyroid hormone transporter gene. *Horm Res*. 2007; 67(1):1-6.
- van Geest FS, Groeneweg S, Visser WE. Monocarboxylate transporter 8 deficiency: update on clinical characteristics and treatment. *Endocrine*. 2021; 71(3):689-95.
- van Geest FS, Groeneweg S, van den Akker ELT, et al. Long-term efficacy of T3 analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: a real-life retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107(3):e1136-47.
- Chaler E, Fiorenzano R, Chillelli C, Llinares V, et al. Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50(5):885-90.
- Elmlinger M, Kühnel W, Lambrecht H, Ranke M. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med*. 2001; 39(10):973-9.
- Elmlinger M, Kühnel W, Ranke M. Reference ranges for serum concentrations of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults. *Clin Chem Lab Med*. 2002; 40(11):1151-60.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17(5):405-24.
- Prints SG, Lenzner S, Bauters M, Jensen LR, et al. MCT8 mutation analysis and identification of the first female with Allan-Herndon-Dudley syndrome due to loss of MCT8 expression. *Eur J Hum Genet*. 2008; 16(9):1029-37.
- Friesema E, Grueters A, Biebermann H, Krude H, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet*. 2004; 364(9443):1435-7.
- Allan W, Herndon CN, Dudley FC. Some examples of the inheritance of mental deficiency: apparently sex-linked idiocy and microcephaly. *Am J Ment Defic*. 1944; 48:325-34.



Treatment with TRIAC in pediatric patients with MCT8

Natalia Gazek^a , Ana L. Feller^a , Elisa Vaiani^a , Isabel Di Palma^a , Andrea Savransky^b , Pablo Ramírez^c , Roxana Marino^c , Natalia Pérez Garrido^c , Juan M. Lazzati^d , Viviana Herzovich^a , Noelia Dujovne^a

ABSTRACT

Monocarboxylate transporters (MCTs) allow the cellular entry of thyroid hormones, especially into the central nervous system (CNS), where they are crucial for neurodevelopment. MCT8 deficiency results in the combination of hypothyroidism in the CNS and peripheral hyperthyroidism, characterized by elevated T3 levels.

The only treatment currently available is 3,3',5-triiodothyroacetic acid (TRIAC), a thyroid hormone analogue aimed at improving peripheral thyrotoxicosis and preventing the progression of neurological impairment.

Here we assess the clinical, imaging, biochemical, and genetic characteristics of 4 patients with MCT8 deficiency who have received TRIAC to date, the doses used, and the response to treatment.

Keywords: *hypothyroidism; central nervous system; thyrotoxicosis; monocarboxylic acid transporters; 3,3',5-triiodothyroacetic acid.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02968.eng>

To cite: Gazek N, Feller AL, Vaiani E, Di Palma I, et al. Treatment with TRIAC in pediatric patients with MCT8. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6): e202202968.

^a Department of Endocrinology; ^b Department of Neurology; ^c Department of Molecular Biology; ^d Division of the Laboratory of Endocrinology; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Noelia Dujovne: noedujovne@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 12-15-2022

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

Monocarboxylate transporters (MCTs) are transmembrane proteins that allow the flow of thyroid hormones across cell membranes, especially in the central nervous system (CNS), where they are crucial for neurodevelopment.

MCT8 is the most specific MCT for thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3).¹ It is encoded by the *SLC16A2* gene on the long arm of the X chromosome (Xq13.2) and its deficiency results in Allan-Herndon-Dudley syndrome (AHDS), X-linked mental retardation with hypotonia or T3 resistance (OMIM 300523). MCT8 deficiency causes disease in 100% of male patients (prevalence of 1:70 000),² while female patients may be carriers or have mild symptoms.

Its clinical presentation is characterized by a combination of hypothyroidism in the CNS and peripheral hyperthyroidism.

From a pathophysiological perspective, the decreased cellular entry of T4 and T3 results in responses in different tissues.¹⁻³ Symptoms of central hypothyroidism occur at the level of the CNS, such as axial hypotonia, spasticity, and severe neurodevelopmental delay. During the course of disease, an alteration in the white matter (hypomyelination) is observed in the magnetic resonance imaging (MRI).²

At the level of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis, negative feedback is altered, with normal or slightly elevated thyroid stimulating hormone (TSH) and TSH-releasing hormone (TRH). Intrathyroidal T4 is low because it is rapidly converted to T3 which is elevated, this being the main biochemical marker.

At the peripheral level, T3 may enter the tissues by alternative transporters and cause peripheral hyperthyroidism, manifested by warm skin, tachycardia, arterial hypertension (HTN), and poor height and weight growth.

The synthesis of sex hormone binding globulin (SHBG) increases and cholesterol and creatinine levels decrease; muscle hypoplasia and low creatinine kinase (CPK) levels also occur.

At Hospital J. P. Garrahan, the first patient with MCT8 deficiency was assessed in 2003, and this was the third case reported in the international bibliography.⁴ Since then, 6 other patients have been diagnosed at our hospital.

The only treatment available is 3,3',5-triiodothyroacetic acid (TRIAC), a thyroid hormone analogue that crosses cell membranes without requiring the MCT8 transporter, improves clinical and biochemical signs of peripheral

thyrotoxicosis, and may prevent the progression of neurological impairment.⁵ Previous studies used mean doses of 38 µg/kg/day (range: 15–105).⁶

In Argentina, the use of triac was approved by the National Drug, Food and Technology Administration of Argentina (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT) in April 2015.

The objective of this study was to assess the clinical, imaging, biochemical, and genetic characteristics of patients with MCT8 deficiency treated with TRIAC, the doses used, and the response to treatment.

MATERIALS AND METHODS

Here we report a case series of patients with MCT8 deficiency assessed at Hospital J. P. Garrahan and treated with TRIAC between January 2019 and December 2022.

Clinical characteristics

At the beginning of treatment and at the last control, age, weight and height progression, heart rate, blood pressure, feeding difficulty, neurological examination focused on neurodevelopment, and muscle tone and mass were assessed.

Hormonal determinations

TSH, free T4, and total T3 were measured using the CMIA method on Abbott's Architect i4000 Immunoassay Analyzer. The reference intervals proposed by Chaler et al.⁷ were applied.

Total T4 and SHBG were analyzed by chemiluminescence on the Immulite 2000 XPI system, and the reference intervals proposed by Elmlinger et al.^{8,9} were applied.

Molecular study

Genomic DNA was isolated from peripheral blood leukocytes of patients and their mothers following standard procedures on the Chemagic magnetic separation module I. For point mutation detection, the coding region (exons 1–6) and flanking intronic regions of the *SLC16A2* gene were amplified by polymerase chain reaction (PCR) and analyzed by automated Sanger sequencing. The nucleotide sequences obtained were compared with the reference sequence of the *SLC16A2* gene: NG_011641.2. The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) standards¹⁰ were used to predict the pathogenicity of previously undescribed variants.

The parents of all patients signed the informed consent for the use of TRIAC.

RESULTS

During the period from January 2019 to November 2022, 4 patients from 4 different families were diagnosed with MCT8 deficiency and treated with TRIAC at Hospital J. P. Garrahan. The data are summarized in *Table 1*.

All patients were male, with a median age at diagnosis of 1.38 years (range: 0.58–7.16). The most frequent clinical manifestations were axial hypotonia, spasticity, and overall developmental delay secondary to central hypothyroidism. Signs of peripheral hyperthyroidism were observed in 50% of patients; a lack of weight progression was the most frequent clinical manifestation. None had cardiovascular signs.

In 2 patients, the MRI showed alterations in myelination.

Elevated T3 levels (3.19–4.7 ng/mL) were observed in 100% of patients. Two had normal TSH; 1, slightly elevated TSH; and 1, inhibited TSH (receiving levothyroxine). T4 and free T4 determinations were low in 3 patients and normal in 1 (receiving levothyroxine). All patients had elevated SHBG.

Molecular studies revealed pathogenic variants in all studied patients. A carrier status was noted in 3/4 (75%) of the mothers, and 2 had mosaicism.

The mean time from diagnosis to initiation of TRIAC was 2.7 months (± 2.2 months). All patients received a daily intake, with a mean dose of 19 $\mu\text{g/kg}$ (± 6.8 SD). T3 levels decreased in all patients, and even 3/4 reached normal values, over a mean time of 2.5 months. T4 and free T4 levels remained low in all cases and TSH levels were normal while receiving treatment.

In our population, the main benefit was the improvement in spasticity, muscle tone, and developmental delay. The 2 children with malnutrition showed an improvement in weight.

No adverse reactions to TRIAC were reported during follow-up.

DISCUSSION

As described in the international bibliography,² 100% of the patients had signs of central hypothyroidism. In our case series, 50% of patients had signs of peripheral hyperthyroidism as manifested by a lack of weight progression. No cardiovascular signs were observed, which differs from what has been reported by Geest et al.,⁶ who found that 35% of their population had tachycardia at diagnosis.

In relation to lab tests, previous studies²

reported that 95% of patients had elevated T3; 89%, normal TSH; and 90%, low T4 and free T4. Most of our findings are consistent with those published in international reports. The exception was P3, who had normal T4 and free T4 while receiving levothyroxine, and the elevated T3 level was evidenced during such treatment.

As for the genetic study, more than 150 variants have been described to date, including missense, nonsense, splicing, deletions, insertions, and large rearrangements. There is even a report of a woman affected by inactivation of an X chromosome.¹¹ In our population, 2 new pathogenic variants were identified in the *SLC16A2* gene, while the others had been previously described.¹² The presence of somatic mosaicism (mothers of P3 and P4) had been previously reported.¹³

In relation to treatment, the mean time from diagnosis to triac initiation was short, and the doses were close to the lower range that has been published. Although doses were low, a decrease in T3 levels and remarkable clinical benefits were achieved in all cases.

The limitations of this study are its retrospective nature and the limited number of patients, who were from different families with unequal access to stimulation therapies, which are a fundamental aspect in the progression of neurodevelopment.⁵

COMMENTS

In patients with neurological impairment of undefined cause (developmental delay, hypotonia) and/or delayed myelination in the MRI associated with signs of thyrotoxicosis, MCT8 deficiency should be suspected. If it is clinically suspected, a complete thyroid profile should be requested because elevated T3 levels are a characteristic biochemical marker.

In case of a compatible clinical presentation, the patient should be referred to a tertiary care hospital for confirmatory molecular study, early diagnosis, timely multidisciplinary management, and family genetic counseling.

Although MCT8 deficiency is uncommon, pediatricians, neurologists, and endocrinologists should be alerted so that they have a high level of suspicion and thus achieve a timely management to prevent the morbidity and mortality associated with thyrotoxicosis in a vulnerable population.

Further studies are important to continue with the advancement of therapy. ■

TABLE 1. Data of treated population

		P1	P2	P3	P4
Age at the time of first consultation		15 months	7 months	7 years and 2 months	18 months
Reason for consultation at the Department of Endocrinology		Altered thyroid profile, which was requested due to developmental delay.	Altered thyroid profile, which was requested due to malnutrition.	Diagnosis of central hypothyroidism in another facility. Elevated T3 while receiving levothyroxine, which normalizes when discontinued.	Altered thyroid profile, which was requested due to developmental delay
Follow-up duration		3 years and 6 months	2 years and 6 months	1 year and 1 month	7 months
Clinical manifestations	Hypotonia	X	X	X	X
	Low muscle mass			X	
	Appendicular spasticity	X	X	X	X
	Overall developmental delay	X	X	X	X
	Difficulty feeding		X	X	
	Underweight		X	X	
	Other		Irritability		
Magnetic resonance imaging		Supratentorial white matter hypomyelination	Subcortical white matter hypomyelination	Hypogenesis of the corpus callosum	Pending
Initial lab tests	TSH mIU/mL	5.85 (NV: 0.97–4.35)	2.58 (NV: 0.84–4.31)	0.04 (NV: 0.82–4.74)	4.04 (NV: 0.97–4.35)
	T3 ng/mL	3.3 (NV: 0.29–2.26)	3.19 (NV: 1.03–2.3)	4.7 (NV: 0.99–2.14)	3.56 (NV: 0.29–2.26)
	T4 ug/dL	3.8 (NV: 5.7–13)	5.7 (NV: 5.3–14.3)	10.5 (NV: 5.7–11.5)	5.72 (NV: 5.7–13)
	FT4 ng/dL	0.68 (NV: 0.89–1.93)	0.65 (NV: 0.86–1.9)	1.23 (NV: 0.91–1.91)	0.72 (NV: 0.89–1.93)
	SHBG nmol/L	344 (NV: 19.8–114)	180 (NV: 19.8–114)	360 (NV: 42.9–120)	180 (NV: 19.8–114)
		*Receiving levothyroxine			
Molecular study	Index case	c.511>T p.Arg171Ter	1461delC - c. p.Ile488SerfsTer5 hemizygous frameshift	1461delC - c.p.Ile488SerfsTer5 hemizygous frameshift	c.64C>T - p.Gln22Ter
	Mother	nonsense	heterozygous	mosaic	nonsense mosaic
Treatment	Start date	Nov-2019	Jun-2020	Jan-2022	Jun-2022
	Treatment duration	32 months	22 months	6 months	5 months
	Time to T3 normalization		3 months		2 months
	Current dose	22 µg/kg	18 µg/kg	10 µg/kg	26 µg/kg
Lab tests from last control	TSH mIU/ml	4 (NV: 0.97–4.35)	4 (NV: 0.84–4.31)	1.4 (NV: 0.82–4.7)	4.2 (NV: 0.82–4.74)
	T3 ng/mL	2.7 (NV: 0.29–2.26)	2.12 (NV: 1.03–2.3)	1.52 (NV: 0.99–2.14)	2.08 (NV: 0.29–2.26)
	T4 ug/dL	2.4 (NV: 5.7–13)	2.2 (NV: 5.3–14.3)	2.56 (NV: 5.7–11.5)	2.8 (NV: 5.7–13)
	FT4 ng/dL	0.48 (NV: 0.89–1.93)	0.56 (NV: 0.86–1.9)	0.56 (NV: 0.91–1.91)	0.58 (NV: 0.89–1.9)
	SHBG nmol/L	261 (NV: 19.8–114)	180 (NV: 19.8–114)	487 (NV: 42.9–120)	163 (NV: 19.8–114)
Clinical improvement parameters during the last control	Spasticity	X	X	X	X
	Muscle tone	X	X		
	New neurodevelopment milestones	X	X		X
	Weight		X	X	

NV: normal value. TSH: thyroid stimulating hormone; T3: triiodothyronine; T4: tetraiodothyronine or thyroxine; FT4: free thyroxine; SHBG: sex hormone binding globulin.

REFERENCES

1. Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Thyroid hormone transporters: functions and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11(7):406-17.
2. van Geest FS, Gunhanlar N, Groeneweg S, Visser WE. Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency: From Pathophysiological Understanding to Therapy Development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:723750.
3. Müller J, Heuer H. Understanding the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis in Mct8 Deficiency. *Eur Thyroid J*. 2012; 1(2):72-9.
4. Herzovich V, Vaiani E, Marino R, Dratler G, et al. Unexpected peripheral markers of thyroid function in a patient with a novel mutation of the MCT8 thyroid hormone transporter gene. *Horm Res*. 2007; 67(1):1-6.
5. van Geest FS, Groeneweg S, Visser WE. Monocarboxylate transporter 8 deficiency: update on clinical characteristics and treatment. *Endocrine*. 2021; 71(3):689-95.
6. van Geest FS, Groeneweg S, van den Akker ELT, et al. Long-term efficacy of T3 analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: a real-life retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107(3):e1136-47.
7. Chaler E, Fiorenzano R, Chilelli C, Llinares V, et al. Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50(5):885-90.
8. Elmlinger M, Kühnel W, Lambrecht H, Ranke M. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med*. 2001; 39(10):973-9.
9. Elmlinger M, Kühnel W, Ranke M. Reference ranges for serum concentrations of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults. *Clin Chem Lab Med*. 2002; 40(11):1151-60.
10. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17(5):405-24.
11. Frints SG, Lenzner S, Bauters M, Jensen LR, et al. MCT8 mutation analysis and identification of the first female with Allan-Herndon-Dudley syndrome due to loss of MCT8 expression. *Eur J Hum Genet*. 2008; 16(9):1029-37.
12. Friesema E, Grueters A, Biebermann H, Krude H, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet*. 2004; 364(9443):1435-7.
13. Allan W, Herndon CN, Dudley FC. Some examples of the inheritance of mental deficiency: apparently sex-linked idiocy and microcephaly. *Am J Ment Defic*. 1944; 48:325-34.



Complicaciones de cirugía de Whipple en un paciente pediátrico con tumor pseudopapilar de páncreas

María C. Martínez Riccetti^a , María L. Bergamini^a , Estefanía Astori^b, Miriam Marchisella^b, Susana Noriega^b

RESUMEN

Las neoplasias de páncreas son una entidad poco frecuente en pediatría; el tumor pseudopapilar de páncreas (TSP) es el más comúnmente diagnosticado. Habitualmente, se localizan en la cabeza del páncreas. La cirugía de Whipple o pancreatoduodenectomía es la técnica elegida para el tratamiento de los tumores benignos o malignos de páncreas. Si bien la mortalidad conocida ha descendido en los últimos años, debido a la mayor experiencia de los cirujanos y al mejor cuidado pre- y posoperatorio, la morbilidad se ha mantenido elevada secundaria a las complicaciones asociadas. Dentro de estas se destacan retardo en el vaciamiento gástrico, colecciones intraabdominales, fístula pancreática, reestenosis del sitio quirúrgico y hemorragia pospancreatectomía. Se presenta el caso clínico de una niña de 13 años con diagnóstico de TSP que recibió tratamiento quirúrgico efectivo desde el punto de vista oncológico, pero que requirió una internación prolongada secundaria a las complicaciones quirúrgicas.

Palabras clave: neoplasias pancreáticas; procedimientos quirúrgicos; pancreatoduodenectomía; fístula pancreática; vaciamiento gástrico.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02857>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02857.eng>

Cómo citar: Martínez Riccetti MC, Bergamini ML, Astori E, Marchisella M, Noriega S. Complicaciones de cirugía de Whipple en un paciente pediátrico con tumor pseudopapilar de páncreas. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202857.

^a Recuperación Cardiovascular Infantil, Servicio de Cirugía Cardiovascular Infantil; ^b Servicio de Cirugía Infantil; Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Argentina.

Correspondencia para María C. Martínez Riccetti: mcmriccetti@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 19-9-2022

Aceptado: 18-1-2023



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 TSP es una patología infrecuente en pediatría, que representa el 1-2 % de las neoplasias del páncreas exócrino.^{1,2} De bajo potencial maligno, aunque posee la capacidad de invadir localmente y generar metástasis, predomina en sexo femenino.¹ Por su crecimiento gradual y lento, suelen ser masas grandes al momento del diagnóstico que caracterizan el síndrome clínico con dolor abdominal, vómitos y masa palpable.¹⁻⁴ El diagnóstico se realiza con ecografía abdominal y tomografía (TC) de abdomen con contraste y anatomía patológica.³ El tratamiento es quirúrgico y rara vez requiere de terapia coadyuvante.⁵ Si bien la mortalidad es baja, la morbilidad asociada a las complicaciones posquirúrgicas prolonga la estancia hospitalaria. Se describe el caso clínico de una niña de 13 años con diagnóstico de TSP de resolución quirúrgica y sus complicaciones.

CASO CLÍNICO

Paciente de 13 años, de sexo femenino, que ingresó al hospital derivada por gastroenterólogo con diagnóstico de tumor de cabeza de páncreas. Refirió cuadro clínico de dos meses de evolución caracterizado por dolor abdominal en hipocondrio derecho y epigastrio, vómitos esporádicos y astenia. No presentaba antecedentes familiares ni personales. Al examen físico, se destacó peso 70 kg, talla 1,55 m, índice de masa corporal 29,

abdomen blando depresible, indoloro, sin hallazgo de masas.

Se realizó ecografía abdominal que evidenció, en zona contigua al polo inferior de riñón derecho, imagen redondeada de aspecto quístico, denso de 72 × 61 × 63 mm. Se amplió estudio con TC (*Figura 1*) que informó en cabeza de páncreas imagen hipodensa heterogénea con la administración de contraste endovenoso de 63 × 64,5 mm, sin dilatación de conducto pancreático, ausencia de adenomegalias. Se solicitaron marcadores tumorales (beta-hCG y alfa fetoproteína), que resultaron negativos.

En ateneo multidisciplinario, se decidió intervención quirúrgica; se realizó cirugía de Whipple modificada: laparotomía subcostal derecha, colecistectomía, movilización colónica, exposición duodenal, se observó tumoración en cabeza de páncreas de 7,5 × 6 × 6 cm de diámetro. Duodenopancreatectomía cefálica con conservación pilórica. Reconstrucción bilio-pancreático-digestiva mediante anastomosis pancreaticoyeyunal terminolateral, coledocoyeyunoanastomosis y duodenoyeyuno anastomosis (*Figura 2*). Se colocaron dos drenajes, sonda transanastomótica de alimentación y sonda nasogástrica (SNG). Se envió pieza tumoral y ganglios a anatomía patológica, que informó tumor pseudopapilar de páncreas, márgenes libres de infiltración, ganglios libres (*Figura 3*).

FIGURA 1. Tumor (T) en tomografía computada de abdomen corte axial

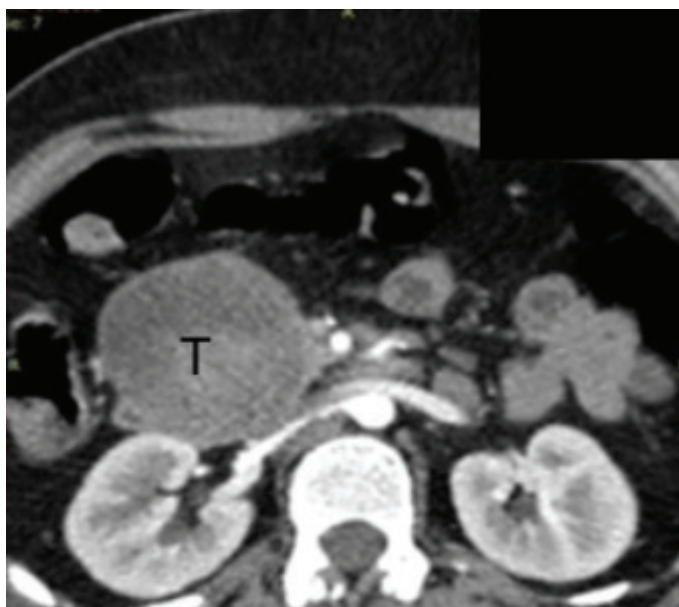
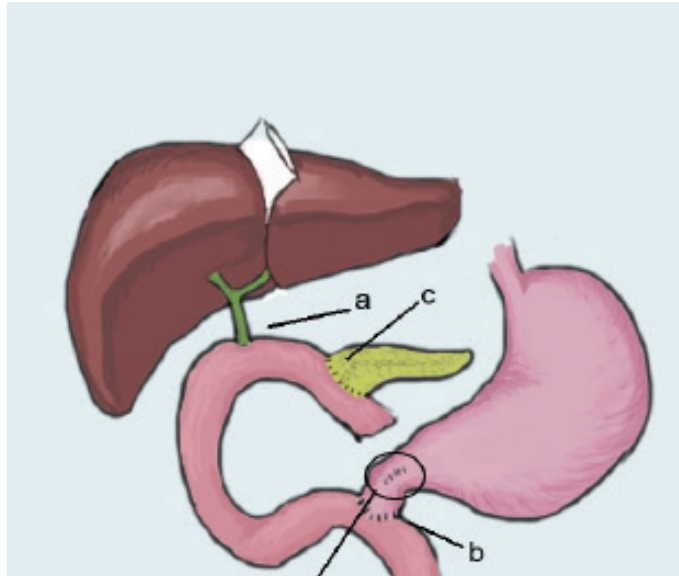


FIGURA 2. Cirugía de Whipple con conservación de píloro: a-coledocoyeyunoanastomosis, b-duodenoyeyuno anastomosis, c-anastomosis del páncreas remanente a asa yeyunal distal, d-piloroplastia a lo Mickulicz



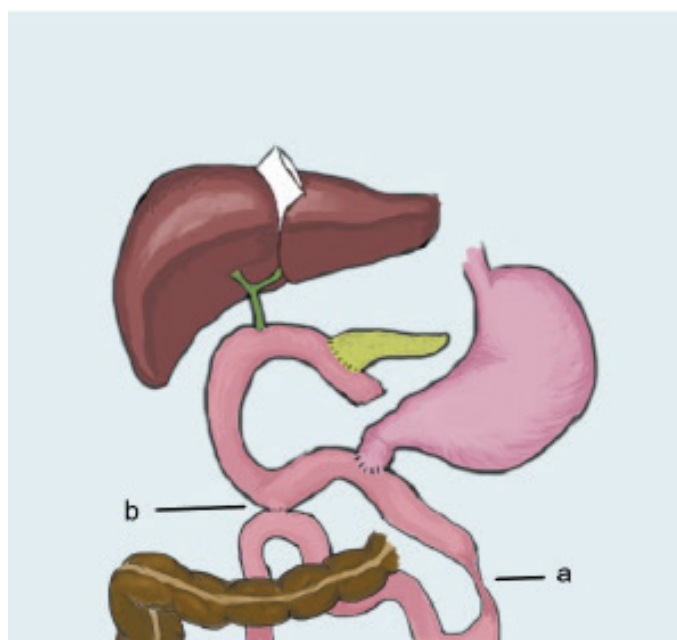
Fuente: elaboración propia.

Permaneció internada en Terapia Intensiva Pediátrica durante 11 días, presentó como complicación síndrome febril con diagnóstico de fístula pancreática tipo A y neumonía de base derecha. Inició alimentación parenteral (NPT) y

enteral por sonda transanastomótica a partir del 2.º y 11.º día respectivamente.

Evolucionó con aumento progresivo de débito biliar por SNG llegando a 3000 ml/día. Ante la sospecha de obstrucción intestinal, se realizó

FIGURA 3. Reintervención quirúrgica: a zona estenótica en yeyuno por fibrosis extrínseca, b enteroanastomosis distal



Fuente: elaboración propia.

seriada gastroduodenal con contraste y se diagnosticó retardo en el vaciamiento gástrico. Persistía con dificultad para la alimentación enteral, por lo que se programó videoendoscopia alta; se descubrió Wirsung y anastomosis duodenoyeyunal permeables, con dificultad para el pasaje de endoscopio posterior a esta última. Se decidió reexploración quirúrgica; se observó, a 20 cm distal de duodenoyeyunoanastomosis, compresión extrínseca secundaria a proceso fibrótico. Debido a la dificultosa liberación del asa comprometida con riesgo de lesión, se decidió confeccionar enteroenteroanastomosis puenteando el sector obstructivo (Figura 3).

Evolución tórpida posterior a la reintervención. Presentó como complicaciones: 1) retardo en vaciamiento gástrico, por lo que recibió procinéticos; 2) fístula pancreática tipo B, ayuno durante 5 días y sistema de cierre asistido al vacío en herida; 3) infección de sitio quirúrgico por *Klebsiella pneumoniae*, que requirió drenaje y antibioterapia durante 14 días y 4) colección abdominal suprapúbica.

Se inició alimentación oral progresiva con buena tolerancia. Evolucionó favorablemente con cierre de fístula y herida por segunda intención, sin colecciones.

Se otorgó egreso hospitalario a los 59 días de internación, con procinéticos, protección gástrica y alimentación enteral exclusiva.

DISCUSIÓN

El TSP es la forma más frecuente de los tumores pancreáticos en pediatría. Son de naturaleza benigna, aunque un 10 % a un 15 % pueden comportarse de forma invasiva a nivel local e incluso dar metástasis.¹ La Organización Mundial de la Salud lo define como tumor de baja malignidad con capacidad de metastatizar.⁶ Su origen es incierto,¹ aunque se postula que deriva de las células de la cresta neural.⁷ La localización más frecuente en niños es en la cabeza y en adultos es en cuerpo y cola.⁶ La resección quirúrgica completa es curativa en más del 95 % de los pacientes.¹⁻³ La técnica quirúrgica depende de la localización del tumor: cirugía de Whipple para los ubicados en la cabeza y pancreatoduenectomía distal para los de cuerpo y cola.¹⁻⁵ Queda reservado el tratamiento coadyuvante para casos con diseminación local o irresecabilidad.

La cirugía de Whipple o pancreatoduodenectomía ha sido el tratamiento clásico en la enfermedad neoplásica pancreatoduodenal. Consiste en

realizar una gastrectomía distal, remover quirúrgicamente la cabeza del páncreas, duodeno y los primeros 15 centímetros de yeyuno. Debido a su alta morbilidad, ha sufrido modificaciones, como la preservación antroilórica que disminuye el tiempo quirúrgico, reflujo biliar y el vaciamiento gástrico acelerado (técnica de Whipple modificada).⁸

La mortalidad quirúrgica es menor al 5 %, pero se asocia a una morbilidad elevada que oscila entre el 30 % y el 50 %, ⁵⁻⁹ y se encuentra relacionada con la edad, desnutrición y obesidad. Sus principales complicaciones son el retardo en el vaciamiento gástrico, la fístula pancreática, reestenosis de sitio quirúrgico y hemorragia posoperatoria.⁵ Entre otras, se citan fístula biliar, estenosis del conducto biliar, pancreatitis y trombosis. Se describen a continuación las complicaciones más relevantes.

1. Vaciamiento gástrico retardado (VGR).⁹

Es una complicación frecuente que genera aumento de la estadía y de los costos hospitalarios. La incidencia varía entre el 5 % y el 75 % de los pacientes. Su origen es multifactorial. Se define por la necesidad de SNG durante más de tres días o su colocación a partir del 4.º día posquirúrgico, así como la intolerancia a la dieta oral al terminar la primera semana posoperatorio. Se clasifica en tres grados según las consecuencias clínicas (Tabla 1). El tratamiento recomendado es la alimentación por SNG o NPT asociada a fármacos inhibidores de bomba de protones.

2. Fístula pancreática.⁹

La dehiscencia en la anastomosis pancreática produce la salida de líquido pancreático con enzimas activadas a la cavidad abdominal, que genera complicaciones secundarias, como colecciones intraabdominales y sepsis. La definición de esta se establece por el volumen de líquido recogido del drenaje intraabdominal al tercer día posoperatorio con contenido de amilasa tres veces superior al valor de amilasa sérica. Se clasifican según gravedad en grado A sin repercusión clínica, grado B asocia cambios en el manejo clínico (requerimiento de NPT o drenajes) sin repercusión hemodinámica, grado C deterioro del estado general con repercusión hemodinámica y riesgo vital. Los factores de riesgo asociados son obesidad, desnutrición, edad avanzada, diabetes, intervención prolongada, transfusión intraoperatoria, conducto de Wirsung menor de 3 mm y textura blanda.¹⁰ El tratamiento

Tabla 1. Retardo en el vaciamiento gástrico (VGR). Grados según complicaciones clínicas

VGR	Grado A	Grado B	Grado C
Estado clínico	Bueno	Bueno/regular	Malo
Comorbilidades	No	Posible (fístula, dehiscencia, absceso intraabdominal)	Posible (fístula, dehiscencia, absceso intraabdominal)
Tratamiento específico	Posible (procinéticos)	Sí (procinéticos, reinserción SNG)	Sí (procinéticos, SNG)
Nutrición artificial (enteral o parenteral)	Posible	Sí	Sí
Procedimiento diagnóstico	No	Posible (endoscopia, tránsito, CT)	Sí (endoscopia, tránsito, CT)
Tratamiento intervencionista	No	No	Posible (drenaje absceso, relaparotomía)
Prolongación de estancia	Posible	Sí	Sí
Retraso tratamiento adyuvante	No	No	Sí

CT: computer tomography; SNG: sonda nasogástrica.

Reproducida con autorización de Fernández-Cruz L, et al.⁹

depende del grado: A, sin conducta clínica, B, persistencia o colocación de drenajes y NPT, C, reparación.

3. Reestenosis del sitio quirúrgico. Se asocia con la técnica quirúrgica y la experiencia del cirujano. Suele ser necesaria la reintervención.
4. Hemorragia posquirúrgica pospancreatectomía (HPP).⁹ Es la complicación más grave con una frecuencia del 5 % al 16 % y una mortalidad entre el 14 % y el 24 %. Se clasifican:
 - Según tiempo: a) precoz, dentro de primeras 24 horas secundaria a coagulopatía perioperatoria o falla en hemostasia; b) tardía, luego de las primeras 24 horas, asociada a complicaciones posquirúrgicas, en especial a fístula pancreática que erosiona vasos peripancreáticos.
 - Según localización: intraluminal o extraluminal.
 - Según gravedad: leve, moderada o grave.

La HPP tardía es la de peor pronóstico con una incidencia del 3 % al 10 % y una elevada mortalidad. Se diagnostica con endoscopia digestiva. En caso de sangrado intraluminal, se realiza embolización con eventual colocación de *stent*. La angio-TAC queda reservada para sangrados extraluminales con paciente estable. En caso de inestabilidad hemodinámica o fracaso de tratamiento, se indica exploración quirúrgica.

La sobrevida global del TSP es del 98,8 %.^{4,6,7} Los sitios principales de metástasis son hígado, peritoneo, epiplón y linfáticos regionales.⁶ Las características de malignidad son invasión de cápsula, alta expresión de Ki-67 en estudio inmunohistoquímico, invasión linfovascular, alto

grado de atipia nuclear, alto índice mitótico, tumores mayores a 5 cm y grandes áreas necróticas.¹³ Entre los factores de riesgo para recurrencia, se destacan tumor mayor de 5 cm, invasión linfovascular, metástasis a distancia o regional, márgenes positivos. ■

REFERENCIAS

1. Antoniou EA, Damaskos C, Garmpis N, Salakos C, et al. Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas: A Single-center experience and Review of the Literature. *In Vivo*. 2017; 31(4):501-10.
2. Ahmad Mohammed A, Mohammed Rasheed F, Hassan Arif S, Salih AM, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas in a 17-year-old girl. *Int J Surg Case Rep*. 2019; 56:86-8.
3. Choi SH, Kim SM, Oh JT, Park JY, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a multicenter study of 23 pediatric cases. *J Pediatr Surg*. 2006; 41(12):1992-5.
4. Laje P, Bhatti T, Adzick S. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas in children: A 15-year experience and the identification of a unique immunohistochemical marker. *J Pediatr Surg*. 2013; 48(10):2054-60.
5. D'Ambrosio G, Del Prete L, Grimaldi C, Bertocchini A, et al. Pancreaticoduodenectomy for malignancies in children. *J Pediatr Surg*. 2014; 49(4):534-8.
6. Yalçın B, Yağcı-Küpeli B, Ekinci S, Orhan D, et al. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas in children: Hacettepe experience. *ANZ J Surg*. 2019; 89(6):E236-40.
7. Manuballa V, Amin M, Cappel MS. Clinical presentation and comparison of surgical outcome for segmental resection vs. Whipple's procedure for solid pseudopapillary tumor: report of six new cases and literature review of 321 cases. *Pancreatol*. 2014; 14(1):71-80.
8. Peraza Acosta M. Pancreatoduodenectomy o Procedimiento de Whipple. *Rev Méd Costa Rica Centroam*. 2014; LXXI(611):559-62.
9. Fernández-Cruz L, Sabater L, Fabregat J, Boggi U. Complicaciones después de una pancreatoduodenectomía. *Cir Esp*. 2012; 90(4):222-32.
10. McMillan MT, Malleo G, Bassi C, Sprys MH, et al. Pancreatic fistula risk for pancreatoduodenectomy: an international survey of surgeon perception. *HPB (Oxford)*. 2017; 19(6):515-24.



Complications of Whipple procedure in a pediatric patient with pseudopapillary tumor of the pancreas

María C. Martínez Riccetti^a , María L. Bergamini^a , Estefanía Astori^b, Miriam Marchisella^b, Susana Noriega^b

ABSTRACT

Pancreatic neoplasms are rare in pediatrics; the pseudopapillary tumor (PPT) of the pancreas is the most common. PPTs of the pancreas are usually located in the head of the pancreas. A pancreaticoduodenectomy or Whipple procedure is the technique of choice for the treatment of benign or malignant pancreatic tumors. Although mortality for this cause has decreased in recent years, due to the greater experience of surgeons and improved pre- and postoperative care, morbidity has remained high secondary to associated complications. These include delayed gastric emptying, intra-abdominal collections, pancreatic fistula, surgical site restenosis, and post-pancreatectomy hemorrhage. Here we describe the clinical case of a 13-year-old girl diagnosed with PPT of the pancreas who underwent an effective surgery in terms of cancer treatment, but who required a prolonged hospitalization secondary to surgical complications.

Keywords: *pancreatic neoplasms; surgeries; pancreaticoduodenectomy; pancreatic fistula; gastric emptying.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02857.eng>

To cite: Martínez Riccetti MC, Bergamini ML, Astori E, Marchisella M, Noriega S. Complications of Whipple procedure in a pediatric patient with pseudopapillary tumor of the pancreas. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202857.

^a Pediatric Cardiovascular Care Unit, Department of Pediatric Cardiovascular; ^b Department of Pediatric Surgery; Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Argentina.

Correspondence to María C. Martínez Riccetti: mcmriccetti@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 9-19-2022

Accepted: 1-18-2023



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 PPT of the pancreas is an infrequent disease in pediatrics, accounting for 1–2% of exocrine pancreatic neoplasms.^{1,2} It is a tumor of low malignant potential, although it may cause local invasion and metastasis. It predominates in females.¹ Its growth is gradual and slow. These tumors are usually large masses at the time of diagnosis and their clinical characteristics include abdominal pain, vomiting, and palpable mass.^{1–4} Diagnosis is made with abdominal ultrasound and computed tomography (CT) of the abdomen with contrast and pathological examination.³ The treatment is surgical and it rarely requires adjuvant therapy.⁵ Although mortality is low, morbidity associated with post-surgical complications extends the length of hospital stay. Here we describe the clinical case of a 13-year-old girl diagnosed with PPT of the pancreas with surgical resolution and its complications.

CASE REPORT

A 13-year-old female patient diagnosed with a tumor in the pancreatic head was admitted to the hospital referred by a gastroenterologist. She reported clinical symptoms for the past 2 months, characterized by abdominal pain in the right upper quadrant and epigastric region, sporadic vomiting, and asthenia. Her family and personal history was normal. On physical examination, her weight

was 70 kg, her height was 1.55 m, her body mass index was 29, and she had soft, depressible, non-tender abdomen without masses.

The abdominal ultrasound showed a rounded image of dense cystic appearance that measured 72 × 61 × 63 mm in the area adjacent to the lower pole of the right kidney. The CT with intravenous contrast (*Figure 1*) showed a heterogeneous hypodense image in the head of the pancreas, which measured 63 × 64.5 mm, without dilatation of the pancreatic duct and absence of lymph node enlargement. The analysis of tumor markers (beta-hCG and alpha-fetoprotein) was negative.

A multidisciplinary grand round was held, during which it was decided to perform a surgery; a modified Whipple procedure was done: right subcostal laparotomy, cholecystectomy, mobilization of the colon and duodenal exposure; a tumor was observed in the head of the pancreas that measured 7.5 × 6 × 6 cm in diameter. Pylorus-preserving cephalic pancreaticoduodenectomy. Biliary-pancreatic and digestive reconstruction by means of end-to-side pancreaticojejunal anastomosis, choledochojejunal anastomosis, and duodenojejunal anastomosis (*Figure 2*). Two drains, a transanastomotic feeding tube, and a nasogastric tube (NGT) were placed. Tumor and lymph node specimens were sent for pathological examination, which reported pseudopapillary tumor of the pancreas, margins with no infiltration, and tumor-free lymph nodes (*Figure 3*).

FIGURE 1. Tumor (T) observed in computed tomography of the abdomen, axial section

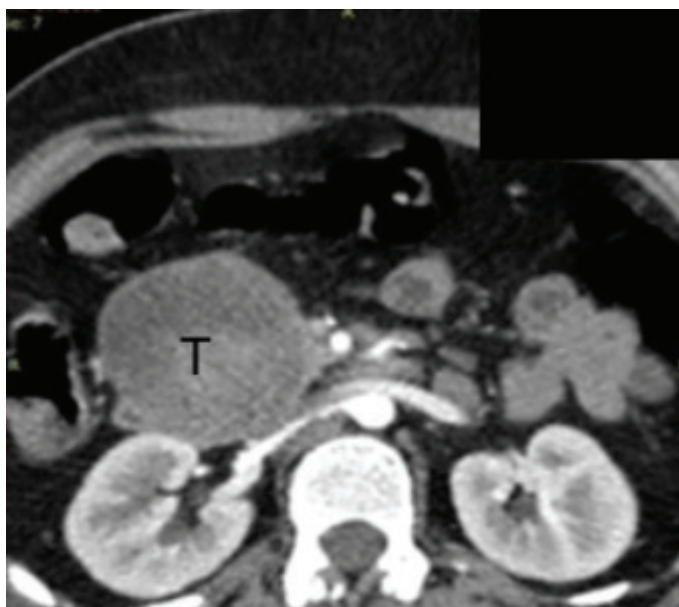
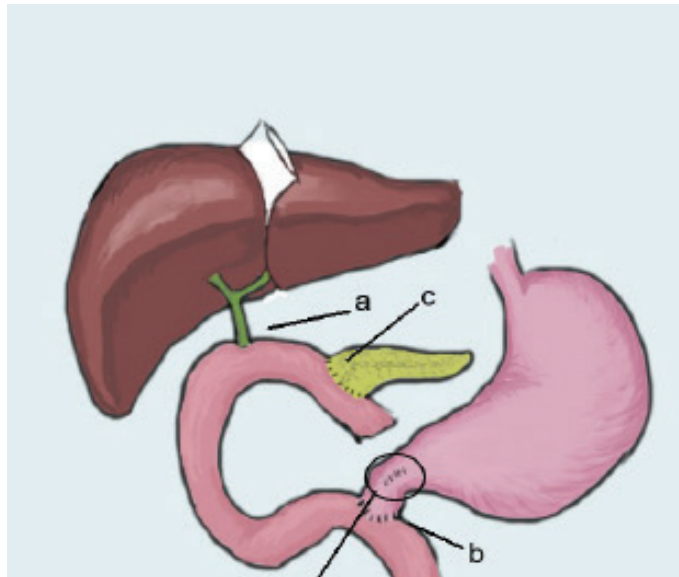


FIGURE 2. Pylorus-preserving Whipple procedure: a-choledochojejunal anastomosis, b-duodenojejunal anastomosis, c-remnant pancreas anastomosis to distal jejunal loop, d-Mikulicz pyloroplasty



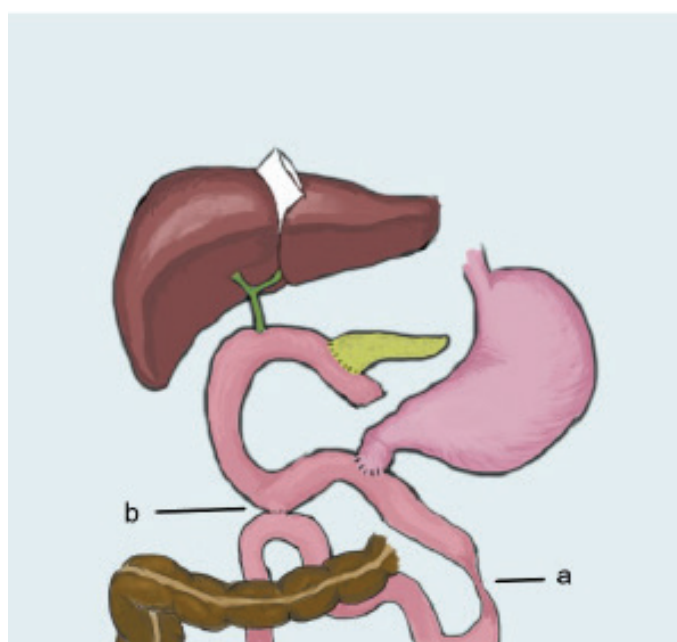
Source: Developed by the authors.

The patient stayed in the pediatric intensive care unit for 11 days and developed a complication of febrile syndrome with diagnosis of grade A pancreatic fistula and right basal pneumonia. She was started on parenteral nutrition (PN) and

enteral feeding by transanastomotic tube on day 2 and day 11, respectively.

She showed a progressive increase of bile output via the NGT, reaching 3000 mL/day. Intestinal obstruction was suspected,

FIGURE 3. Revision surgery: a-jejunal stenosis due to extrinsic fibrosis, b-distal enteroanastomosis



Source: Developed by the authors.

so a gastrointestinal series with contrast was performed and delayed gastric emptying was diagnosed. She persisted with difficulties in enteral feeding, so an esophagogastroduodenoscopy was scheduled; the pancreatic duct and duodenojejunal anastomosis were observed to be patent, but it was difficult to pass the endoscope beyond the duodenojejunal anastomosis. It was decided to perform a surgical re-exploration; extrinsic compression secondary to fibrosis was observed 20 cm distal to the duodenojejunal anastomosis. Due to the difficult release of the affected loop with risk for lesion, it was decided to perform an entero-enteroanastomosis by bypassing the obstructive area (*Figure 3*).

The patient had a torpid course after the revision surgery. She developed the following complications: 1) delayed gastric emptying, for which she received prokinetics; 2) grade B pancreatic fistula, fasting for 5 days, and vacuum-assisted wound closure; 3) *Klebsiella pneumoniae* infection at the site of surgery, which required drainage and antibiotic therapy for 14 days; and 4) suprapubic abdominal collection.

Progressive oral feeding was started with good tolerance. She had a favorable course with closure of the fistula and wound by secondary intention, without collections.

She was discharged from the hospital after 59 days of hospitalization, with prokinetics, gastric protection, and exclusive enteral feeding.

DISCUSSION

A PPT of the pancreas is the most frequent type of pancreatic tumor in pediatrics. They are benign, although 10–15% may be locally invasive and even result in metastasis.¹ The World Health Organization defines it as a tumor of low malignancy capable of metastasizing.⁶ Its origin is uncertain,¹ although it is believed to derive from neural crest cells.⁷ The most frequent location in children is in the head of the pancreas, whereas in adults, it is in the body and tail of the pancreas.⁶ Complete surgical resection is curative in more than 95% of patients.^{1–3} The surgical technique depends on tumor location: the Whipple procedure is used for tumors located in the head of the pancreas and distal pancreatectomy for those in the body and tail of the pancreas.^{1–5} Adjuvant therapy is reserved for cases with locally disseminated or unresectable tumors.

The Whipple procedure or pancreaticoduodenectomy has been the typical

treatment for pancreaticoduodenal cancer. It consists of performing a distal gastrectomy, surgically removing the head of the pancreas, duodenum, and the first 15 cm of the jejunum. Due to its high morbidity and mortality, it has undergone modifications, such as antral and pyloric preservation, which reduces surgical time, bile reflux, and accelerated gastric emptying (modified Whipple procedure).⁸

Surgical mortality is less than 5%, but is associated with high morbidity, between 30% and 50%,^{5–9} and is related to age, malnutrition, and obesity. Its main complications are delayed gastric emptying, pancreatic fistula, surgical site restenosis, and postoperative hemorrhage.⁵ Biliary fistula, bile duct stenosis, pancreatitis, and thrombosis have also been reported. The most relevant complications are described below.

Delayed gastric emptying (DGE).⁹ It is a frequent complication that extends the length of stay and hospital costs. Its incidence varies between 5% and 75%. Its origin is multifactorial. It is defined by the need for NGT for more than 3 days or NGT insertion as of 4 days after surgery, as well as intolerance to oral feeding at the end of the first week after surgery. It is classified into 3 grades depending on clinical consequences (*Table 1*). The recommended treatment is NGT or PN associated with proton pump inhibitors.

Pancreatic fistula.⁹ Dehiscence in the pancreatic anastomosis causes the outflow of pancreatic fluid with activated enzymes into the abdominal cavity, which causes secondary complications, such as intra-abdominal collections and sepsis. Its definition is established by the volume of fluid collected from the intra-abdominal drainage on the third day after surgery with an amylase content 3 times higher than the serum amylase level. Pancreatic fistulas are classified according to their severity into grade A, without clinical consequences; grade B, associated with changes in clinical management (requiring PN or drainage) without hemodynamic consequences; or grade C, deterioration of the general condition with hemodynamic consequences and potentially life-threatening. The associated risk factors are obesity, malnutrition, advanced age, diabetes, prolonged surgery, intraoperative transfusion, pancreatic duct of less than 3 mm and soft texture.¹⁰ Treatment depends on the grade: A, no clinical management; B, persistence or placement of drainages and PN; C, repair.

Surgical site restenosis. It is associated with the surgical technique and the surgeon's

TABLE 1. Delayed gastric emptying (DGE). Grade based on clinical complications

DGE	Grade A	Grade B	Grade C
Clinical condition	Good	Good/regular	Poor
Comorbidities	No	Possible (fistula, dehiscence, intra-abdominal abscess)	Possible (fistula, dehiscence, intra-abdominal abscess)
Specific treatment	Possible (prokinetics)	Yes (prokinetics, NGT reinsertion)	Yes (prokinetics, NGT)
Artificial feeding (enteral or parenteral)	Possible	Yes	Yes
Diagnostic procedure	No	Possible (endoscopy, transit, CT)	Yes (endoscopy, transit, CT)
Interventional treatment	No	No	Possible (abscess drainage, relaparotomy)
Extended length of stay	Possible	Yes	Yes
Delayed adjuvant treatment	No	No	Yes

CT: computer tomography; NGT: nasogastric tube.

Reproduction authorized by Fernández-Cruz L et al.⁹

experience. A revision surgery is often necessary.

Post-pancreatectomy hemorrhage (PPH),⁹ This is the most serious complication, with a frequency of 5% to 16% and a mortality between 14% and 24%. It is classified as follows:

Based on time: a) early, within the first 24 hours, secondary to perioperative coagulopathy or hemostasis failure; b) late, after the first 24 hours, associated with postoperative complications, especially pancreatic fistula that erodes peripancreatic vessels.

Based on location: intraluminal or extraluminal.

Based on severity: mild, moderate, or severe.

Late PPH has the worst prognosis, with an incidence of 3% to 10% and a high mortality. It is diagnosed with a gastrointestinal endoscopy. In case of intraluminal bleeding, embolization is performed with possible stent placement. A CT angiography is reserved for extraluminal bleeding in stable patients. In case of hemodynamic instability or treatment failure, a surgical exploration is indicated.

The overall survival of patients with PPT of the pancreas is 98.8%.^{4,6,7} The main sites of metastasis are the liver, peritoneum, omentum, and regional lymph nodes.⁶ The characteristics of malignancy are capsular invasion, high expression of Ki-67 in immunohistochemical staining, lymphovascular invasion, high degree of nuclear atypia, high mitotic index, tumors larger than 5 cm, and large necrotic areas.¹³ Risk factors for recurrence include tumor larger than 5 cm, lymphovascular invasion, distant or regional metastasis, and positive margins. ■

REFERENCES

1. Antoniou EA, Damaskos C, Garmpis N, Salakos C, et al. Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas: A Single-center experience and Review of the Literature. *In Vivo*. 2017; 31(4):501-10.
2. Ahmad Mohammed A, Mohammed Rasheed F, Hassan Arif S, Salih AM, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas in a 17-year-old girl. *Int J Surg Case Rep*. 2019; 56:86-8.
3. Choi SH, Kim SM, Oh JT, Park JY, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a multicenter study of 23 pediatric cases. *J Pediatr Surg*. 2006; 41(12):1992-5.
4. Laje P, Bhatti T, Adzick S. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas in children: A 15-year experience and the identification of a unique immunohistochemical marker. *J Pediatr Surg*. 2013; 48(10):2054-60.
5. D'Ambrosio G, Del Prete L, Grimaldi C, Bertocchini A, et al. Pancreaticoduodenectomy for malignancies in children. *J Pediatr Surg*. 2014; 49(4):534-8.
6. Yalçın B, Yağcı-Küpeli B, Ekinci S, Orhan D, et al. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas in children: Hacettepe experience. *ANZ J Surg*. 2019; 89(6):E236-40.
7. Manuballa V, Amin M, Cappel MS. Clinical presentation and comparison of surgical outcome for segmental resection vs. Whipple's procedure for solid pseudopapillary tumor: report of six new cases and literature review of 321 cases. *Pancreatol*. 2014; 14(1):71-80.
8. Peraza Acosta M. Pancreatoduodenectomy o Procedimiento de Whipple. *Rev Méd Costa Rica Centroam*. 2014; LXXI(611):559-62.
9. Fernández-Cruz L, Sabater L, Fabregat J, Boggi U. Complicaciones después de una pancreatoduodenectomía. *Cir Esp*. 2012; 90(4):222-32.
10. McMillan MT, Malleo G, Bassi C, Sprys MH, et al. Pancreatic fistula risk for pancreatoduodenectomy: an international survey of surgeon perception. *HPB (Oxford)*. 2017; 19(6):515-24.



Encefalitis autoinmune posherpética. Caso clínico pediátrico

Dina Soriano^a, Mariano Mendoza^a, Jorgelina Vélez^b, Héctor Benavente^a, Arnoldo Grosman^{c,d}

RESUMEN

La encefalitis por virus herpes simple (VHS) es una causa frecuente de encefalitis grave y potencialmente fatal. La encefalitis autoinmune posherpética (EAPH) afecta a un porcentaje de los pacientes que han presentado encefalitis herpética (EH) y se caracteriza por la aparición de nuevos síntomas neurológico/psiquiátricos, y/o por el empeoramiento de los déficits adquiridos durante la infección viral dentro de un lapso temporal predecible. Se produce por un mecanismo no relacionado con el VHS, sino por fenómenos autoinmunes, y es susceptible de tratamiento con inmunomoduladores.

Se presenta el caso de un varón de 5 años de edad con EAPH que requirió tratamiento inmunomodulador, de primera y segunda línea, con buena evolución y remisión de los síntomas.

Palabras clave: herpes simple; encefalitis; enfermedades autoinmunes del sistema nervioso; encefalitis antirreceptor N-metil-D-aspartato; agentes inmunomoduladores.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02941>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02941.eng>

Cómo citar: Soriano D, Mendoza M, Vélez J, Benavente H, Grosman A. Encefalitis autoinmune posherpética. Caso clínico pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202941.

^a Neurología Infantil, Hospital Español de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^b Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Español de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^c Carrera de Especialización en Pediatría de la Universidad Maimónides, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^d División Pediatría, Hospital Español de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Dina Soriano: dinasorianofranco@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 30-11-2022

Aceptado: 3-2-2023



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 encefalitis por VHS es una causa frecuente de encefalitis grave y potencialmente fatal en pediatría.¹ A pesar de haber cumplido satisfactoriamente el tratamiento antiviral, hasta el 27 % de los pacientes que presentaron EH desarrolla nuevos síntomas neurológicos y/o psiquiátricos dentro de los 3 meses de haberlo finalizado.^{2,3} Inicialmente interpretados como recaídas, la mayoría de estos pacientes presenta una encefalitis inmunomediada, con anticuerpos antineuronales dirigidos contra la subunidad GluN1 del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA-R)^{3,4} en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Se presenta el caso de un niño con diagnóstico de EAPH por anticuerpos anti-NMDA-R.

CASO CLÍNICO

Niño de 5 años de edad, previamente sano, que tres días antes de su derivación a nuestro hospital comenzó con vómitos y fiebre. Veinticuatro horas más tarde, presentó una convulsión focalizada en el hemisferio derecho con posterior generalización y evolución a estado de mal epiléptico convulsivo generalizado, que cedió con lorazepam intravenoso. Tomografía (TAC) de cerebro: normal.

Derivado a la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro hospital, al ingreso se encontraba subfebril y somnoliento, sin otros datos positivos al examen físico.

La punción lumbar mostró LCR límpido, incoloro, glucorraquia: 88 mg/dl (43 % de la glucemia), proteinorraquia: 22 mg/dl, lactato: 1,7 mg/dl, cloro: 115 mEq/l, células: 105/ml (93 %

mononucleares, 7 % polimorfonucleares). Recibió ceftriaxona 100 mg/kg/día y aciclovir 60 mg/kg/día.

Presentó reiteradas convulsiones tónico-clónicas generalizadas, que cedieron con dosis de carga de difenilhidantoína.

El electroencefalograma (EEG) mostró trazado basal desorganizado y lento de manera difusa. La TAC de cerebro (10.º día desde el inicio del cuadro clínico) mostró área hipodensa corticosubcortical temporal izquierda de aspecto edematoso, colapso parcial del asta anterior ventricular homolateral y ligera desviación de la línea media (*Figura 1*).

El estudio virológico de LCR por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fue positivo para HSV tipo 1 y negativo para enterovirus y adenovirus.

La resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro (13.º día de evolución) mostró extensa área hiperintensa corticosubcortical fronto-temporo-occipito-insular izquierda (con compromiso del sistema límbico en secuencias T2 y FLAIR), hiperintensidad insular, peritálamica izquierda y perisilviana derecha, y facilitación en secuencia de difusión, compatible con encefalitis.

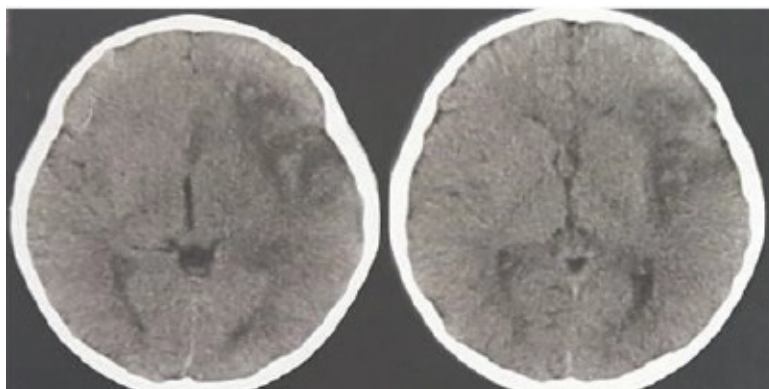
Recibió aciclovir durante 21 días con diagnóstico de encefalitis herpética (EH).

Durante la evolución, reiteró convulsiones focales con compromiso de la conciencia por lo que se inició tratamiento con levetiracetam.

Al alta, luego de 26 días de internación, el paciente presentaba trastorno del lenguaje expresivo y hemiparesia derecha, requería asistencia para deambular.

Reingresó 4 días más tarde presentando

FIGURA 1. Tomografía de cerebro



Signos de edema cerebral difuso. Área de hipodensidad corticosubcortical temporal y frontobasal izquierda.

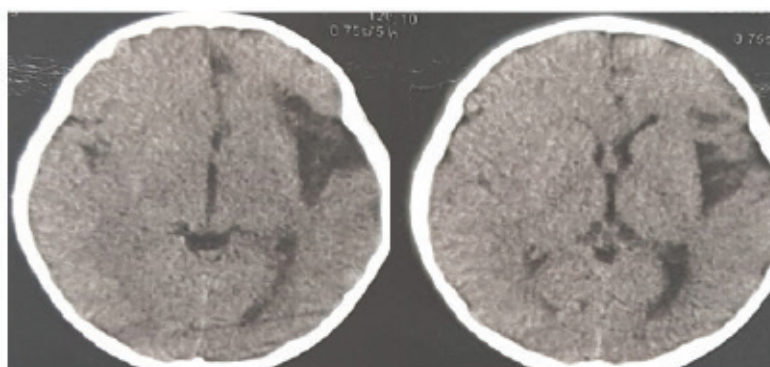
somnolencia, trastorno deglutorio y movimientos anormales (disquinesias orolinguales y coreoatetosis segmentaria) persistentes en vigilia, agregados al cuadro neurológico previo.

Se realizó nueva TAC que mostró hipodensidad secuelar temporal y frontobasal izquierda, y nueva área edematosa frontobasal derecha (Figura 2).

Se realizó video-EEG que mostró grave desorganización del registro basal, la presencia de espigas fronto-temporales izquierdas y movimientos anormales (coreicos y disquinéticos) en vigilia, sin correlato electroencefalográfico.

Con sospecha de EAPH, se realizó nueva punción lumbar que mostró LCR límpido incoloro, glucorraquia normal, proteinorraquia 66 mg/dl,

FIGURA 2. Tomografía de cerebro



Área hipodensa secuelar temporal y frontobasal izquierda. Nueva área edematosa frontobasal derecha.

5 células/mm³. El LCR fue negativo para VHS, enterovirus, herpes 6, varicela-zoster (por PCR) y para anticuerpos anti-AMPA-R1, AMPA-R2, CASPR2, LGI1, GABA-R por método Cell Based Assay (CBA). La determinación en LCR para anticuerpos anti-NMDA-R (CBA) fue positiva. La búsqueda para anticuerpos anti-MOG en suero fue negativa (CBA).

La RMN de cerebro (5.º día desde el reingreso) mostró hiperintensidad en T2 y FLAIR corticosubcortical en regiones fronto-parieto-temporo-insular izquierda (con zonas de encefalomalacia) y frontal-temporo-insular derecha. Refuerzo giriforme sobre el hemisferio izquierdo (Figura 3).

Recibió gammaglobulina intravenosa 2 g/kg, distribuida en 2 días consecutivos, en dos oportunidades, y metilprednisolona 30 mg/kg/día durante 3 días, con leve mejoría del nivel de conciencia y disminución de los movimientos anormales. Se indicó rituximab 375 mg/m² semanal, 4 dosis, con recuperación del nivel de conciencia, remisión de los movimientos anormales y progresiva restauración del cuadro clínico a los déficits previos al proceso inmunomediado.

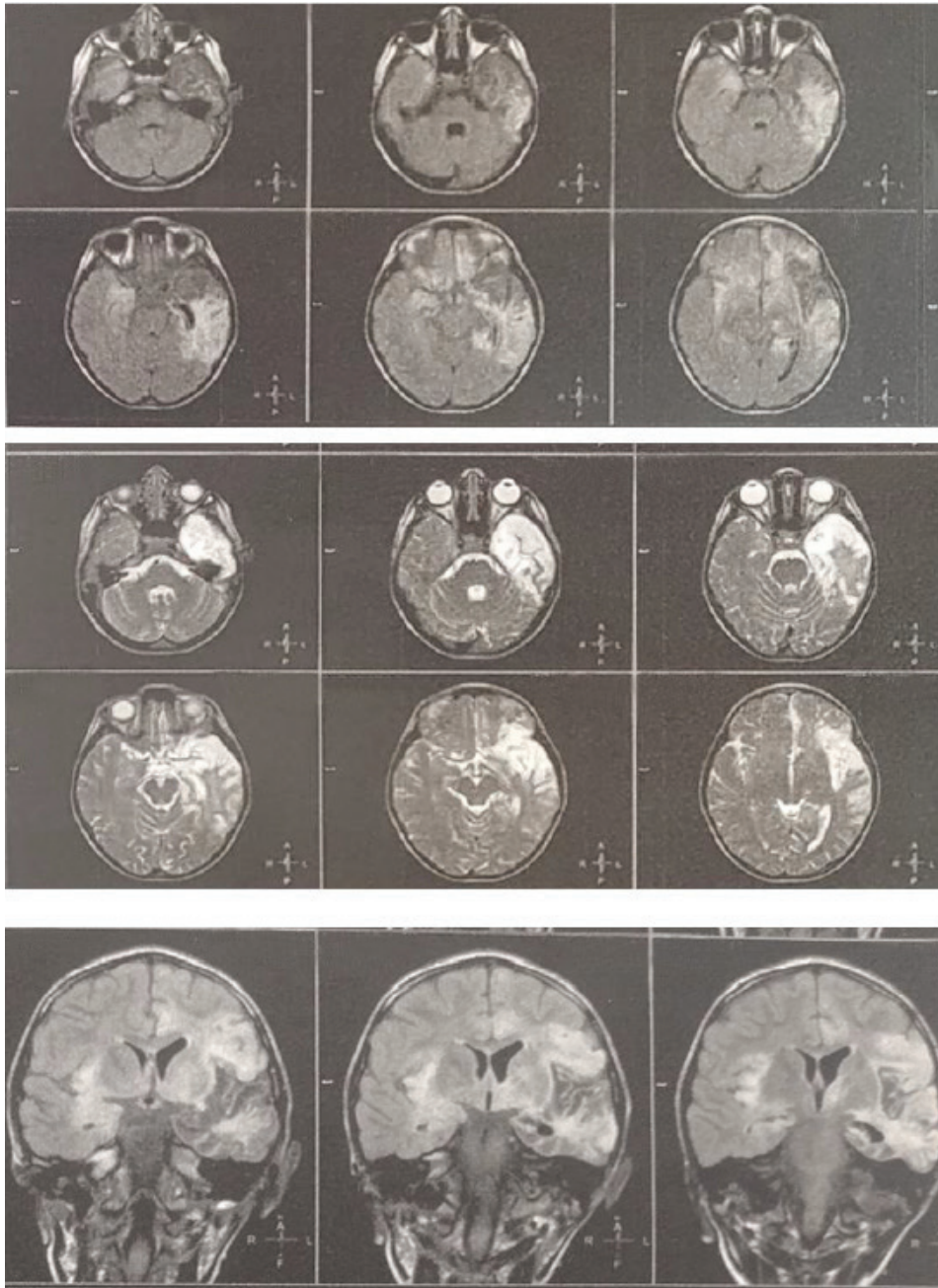
DISCUSIÓN

La EH es de curso habitualmente monofásico y presentación etaria bimodal, afecta más frecuentemente a niños y a ancianos.¹ En las últimas décadas, se reportaron pacientes que, habiendo cumplido el tratamiento antiviral, desarrollaron nuevos síntomas neurológicos/psiquiátricos²⁻⁵ dentro de los 3 meses de finalizado.^{2,3,5-9} Inicialmente interpretados como recaídas,²⁻⁵ la negatividad del LCR para VHS y la falta de respuesta al tratamiento antiviral sugirieron otros mecanismos patogénicos.^{3-5,7,8}

El hallazgo de anticuerpos contra la subunidad GluN1 del receptor para NMDA en el LCR, característico de la encefalitis por anticuerpos anti-NMDA-R, planteó la posibilidad del mecanismo autoinmune como responsable de las manifestaciones clínicas observadas.³⁻⁸

El NMDA-R es un receptor de la membrana neuronal con funciones en la transmisión sináptica y la plasticidad neuronal.^{8,10} Los procesos subyacentes a la síntesis de anticuerpos anti-NMDA-R son desconocidos. Los mecanismos postulados proponen que la infección viral por VHS determinaría, por destrucción celular directa, la exposición de antígenos neuronales al

FIGURA 3. Resonancia magnética de cerebro



Cortes axiales y coronales que muestran hiperintensidad en secuencias T2 y FLAIR corticosubcortical fronto-parieto-temporo-insular izquierda, temporo-insular y frontobasal derecha.

sistema inmune sistémico.^{6,8,9} Otras posibilidades involucran la activación no específica de células B y el mimetismo molecular por epítopes compartidos por el VHS y el NMDA-R.^{6,8,9} Es desconocida aún la contribución de factores genéticos predisponentes, aunque en algunos casos podría relacionarse con deficiencias de la

inmunidad innata mediada por el receptor TLR3 (*Toll-like receptor 3*).¹¹

La presencia de anticuerpos dirigidos contra el NMDA-R^{3,8,9,12,13} altera la expresión de este en la superficie de la membrana neuronal y afecta la función de otras proteínas sinápticas.⁶

Característicamente, los pacientes con EAPH

por anticuerpos anti-NMDA-R han completado el tratamiento antiviral, presentan PCR negativa para VHS en el LCR y los síntomas no pueden explicarse por otras complicaciones (por ejemplo: alteración del medio interno, toxicidad por fármacos o accidente cerebrovascular) o por déficits residuales por causados por la infección viral (por ejemplo: epilepsia).⁹

Puede afectar a pacientes de cualquier edad y compromete al 10-27 % de los pacientes que presentaron EH.^{3,5,7-9} Los síntomas suelen desarrollarse de manera subaguda en días o semanas con un intervalo temporal medio, entre la infección herpética y la aparición de los primeros síntomas, de 32 días (rango 7-61).^{8,9} En los niños menores de 4 años, el intervalo temporal descrito por Armangue y col. fue menor (media 26, rango 24-32 días) que en los mayores de 4 años de edad (media 43, rango 25-54 días).⁹

Las manifestaciones clínicas en niños suelen diferir de aquellas en adolescentes y adultos. En los niños más pequeños (menores de 4 años), predominan los movimientos anormales (más frecuentemente coreoatetosis y disquinesias orofaciales), las convulsiones y las alteraciones en el nivel de conciencia.^{3,4,8,9,12} En adolescentes y adultos, los cambios conductuales, las alteraciones psiquiátricas (psicosis) y el déficit cognitivo son las manifestaciones más frecuentes, en algunos casos acompañados por convulsiones.^{3,5,8,9}

El estudio del LCR es negativo para VHS 1 y 2 en todos los casos, y puede mostrar leve pleocitosis e hiperproteíorraquia.^{3,8,9}

Las imágenes de RMN muestran áreas que realzan con contraste, sugiriendo ruptura de la barrera hematoencefálica, que permitiría el ingreso al compartimento central de complemento y moléculas proinflamatorias,¹³ comparables a las halladas durante la encefalitis viral. En los controles por RMN de seguimiento a 4 meses, los pacientes que presentaron EAPH tuvieron mayor frecuencia de necrosis con lesiones quísticas.⁹

El pronóstico es sustancialmente peor que aquel descrito en las formas de encefalitis anti-NMDA-R no posherpética, posiblemente por la presencia de déficits clínicos o subclínicos relacionados con la infección viral precedente⁹ sumados a mecanismos adicionales, como la citotoxicidad mediada por complemento o por células T, que no parecen tener un rol relevante en la encefalitis inmunomediada clásica y podrían ser más relevantes en los casos de EAPH. Se requieren, igualmente, futuras investigaciones.⁹

El reconocimiento temprano y oportuno de esta complicación es crucial para su adecuado y temprano tratamiento con inmunomoduladores,^{8,9} que son efectivos en la reducción de los déficits inmunomediados y en mejorar la calidad de vida de los pacientes.^{9,14,15} El manejo de la inmunoterapia en la EAPH es similar al de la encefalitis por anti-NMDA-R no posherpética.¹⁵ La inmunomodulación de primera línea incluye los corticoides, la gammaglobulina o plasmaféresis; y los de segunda línea, al rituximab y a la ciclofosfamida entre otros.^{12,14,15}

La evidencia actual sugiere que, en los pacientes que presentaron EH, ante la aparición de nuevos síntomas debe mantenerse un alto índice de sospecha para una complicación inmunomediada tratable, como la EAPH por anticuerpos anti-NMDA-R.¹⁵ ■

REFERENCIAS

- Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella zoster. *Lancet Neurol.* 2007;6(11):1015-28.
- Hacohen Y, Deiva K, Pettingill P, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Mov Disord.* 2014;29(1):90-6.
- Armangue T, Moris G, Cantarín-Extremera V, Conde CE, et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology.* 2015;85(20):1736-43.
- De Tiège X, Rozenberg F, Des Portes V, Lobut JB, et al. Herpes simplex encephalitis relapses in children: differentiation of two neurologic entities. *Neurology.* 2003;61(2):241-3.
- Schleede L, Bueter W, Baumgartner-Sigl S, Opladen T, et al. Pediatric herpes simplex encephalitis: a retrospective multicenter experience. *J Child Neurol.* 2013;28(3):321-31.
- Prüss H, Finke C, Hölte M, Hofmann J, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol.* 2012;72(6):902-11.
- Sutcu M, Akturk H, Somer A, Tatli B, et al. Role of Autoantibodies to N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) Receptor in Relapsing Herpes Simplex Encephalitis: A Retrospective, One-Center Experience. *J Child Neurol.* 2016;31(3):345-50.
- Armangue T, Leyboldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol.* 2014;75(2):317-23.
- Armangue T, Spatola M, Vlasea A, Mattozzi S, et al. Frequency, syndromes, risk factors, and outcome of autoimmune encephalitis following herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and a retrospective analysis of cases. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):760-72.
- Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(6):413-26.
- Armangue T, Baucells B, Vlasea A, Petit-Pedrol M, et al. Toll-like receptor 3 deficiency in autoimmune encephalitis post-herpes simplex encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6(6):e611.
- Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical

- analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*. 2013;162(4):850-6.e2.
13. Al-Obaidi MMJ, Bahadoran A, Wang SM, Manikam R, Raju CS, Sekaran SD. Disruption of the blood brain barrier is vital property of neurotropic viral infection of the central nervous system. *Acta Virol*. 2018;62(1):16-27.
14. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, et al. Treatment and prognostic factors for long term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157-65.
15. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, Anlar B, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(5):e1052.



Autoimmune post-herpes simplex encephalitis. A pediatric clinical case report

Dina Soriano^a, Mariano Mendoza^a, Jorgelina Vélez^b, Héctor Benavente^a, Arnoldo Grosman^{c,d} 

ABSTRACT

Herpes simplex virus (HSV) encephalitis is a common cause of severe and potentially fatal encephalitis. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis (AIPHSE) affects a percentage of patients who developed herpes simplex encephalitis (HSE) and is characterized by the onset of new neurological/psychiatric symptoms and/or worsening of deficits acquired during the herpes infection within a predictable time frame. It is caused by a mechanism not related to HSV, but by autoimmune conditions, and is susceptible to treatment with immunomodulators.

Here we describe the case of a 5-year-old boy with AIPHSE who required first- and second-line immunomodulatory treatment, with an adequate course and remission of symptoms.

Keywords: *herpes simplex; encephalitis; autoimmune disorders of the nervous system; N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; immunomodulators.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02941.eng>

To cite: Soriano D, Mendoza M, Vélez J, Benavente H, Grosman A. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis. A pediatric clinical case report. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202941.

^a Department of Pediatric Neurology, Hospital Español de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina; ^b Intensive Care Unit, Hospital Español de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina; ^c Specialization Degree in Pediatrics of Universidad Maimónides, City of Buenos Aires, Argentina; ^d Department of Pediatrics, Hospital Español de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Dina Soriano: dinasorianofranco@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 11-30-2022

Accepted: 2-3-2023



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

Herpes simplex virus (HSV) encephalitis is a common cause of severe and potentially fatal encephalitis in pediatrics.¹ Despite a successful completion of antiviral therapy, up to 27% of patients with herpes simplex encephalitis (HSE) develop new neurological and/or psychiatric symptoms within 3 months of completing the therapy.^{2,3} Initially interpreted as a relapse, most of these patients have immune-mediated encephalitis with antineuronal antibodies directed against the GluN1 subunit of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor^{3,4} in the cerebrospinal fluid (CSF).

Here we describe the case of a boy diagnosed with AIPHSE due to anti-NMDA receptor antibodies.

CASE REPORT

This was a previously healthy 5-year-old boy who started with vomiting and fever 3 days before being referred to our hospital. Twenty-four hours later, he had a focal seizure on the right side of the body with subsequent generalization and progression to generalized convulsive status epilepticus, which was controlled with intravenous lorazepam. The CT of the brain was normal.

He was transferred to the intensive care unit of our hospital; upon admission, he had low-grade fever and somnolence, with no other positive findings on his physical examination.

His lumbar puncture showed clear, colorless CSF, CSF glucose levels: 88 mg/dL (43% of blood glucose levels), CSF protein levels: 22 mg/dL, lactate: 1.7 mg/dL, chloride: 115 mEq/L, cells: 105/mL (93% mononuclear,

7% polymorphonuclear). He received ceftriaxone 100 mg/kg/day and acyclovir 60 mg/kg/day.

He had repeated generalized tonic-clonic seizures, which were controlled with loading doses of diphenylhydantoin.

The electroencephalogram (EEG) showed a disorganized and diffusely slow basal pattern. The CT of the brain (10 days after the onset of his clinical condition) showed a left temporal cortico-subcortical hypodense area with edematous appearance, partial collapse of the anterior horn of the left ventricle, and slight midline deviation (*Figure 1*).

The virological test of the CSF by polymerase chain reaction (PCR) was positive for HSV type 1 and negative for enterovirus and adenovirus.

The MRI of the brain (13 days after onset) showed an extensive image of hyperintensity in the left frontal-temporal-occipital-insular cortico-subcortical area (with involvement of the limbic system in T2 and FLAIR sequences), hyperintensity in the left perithalamic insular cortex and right perisylvian area, and facilitation in diffusion sequence, compatible with encephalitis.

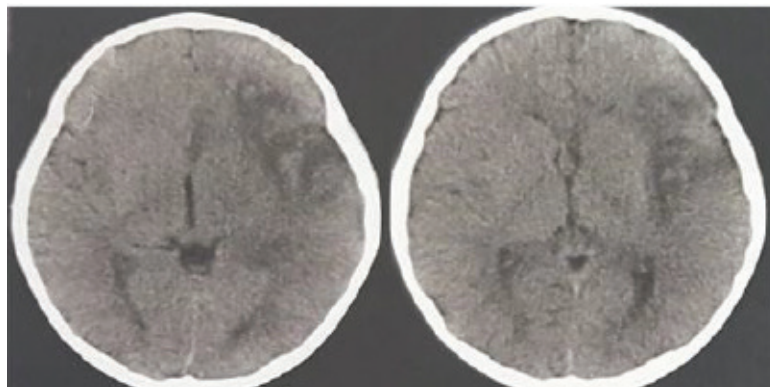
He was diagnosed with HSE and received acyclovir for 21 days.

During the course of his disease, he had new focal seizures which affected his consciousness, so treatment with levetiracetam was started.

At discharge, after 26 days of hospitalization, the patient presented expressive language disorder and right hemiparesis, and required assistance to walk.

He was readmitted 4 days later due to somnolence, swallowing disorder, and abnormal movements (orolingual dyskinesia and segmental

FIGURE 1. Computed tomography of the brain



Signs of diffuse cerebral edema. Area of left temporal and frontobasal cortico-subcortical hypodensity.

choreoathetosis) which persisted while he was awake, in addition to his previous neurological condition.

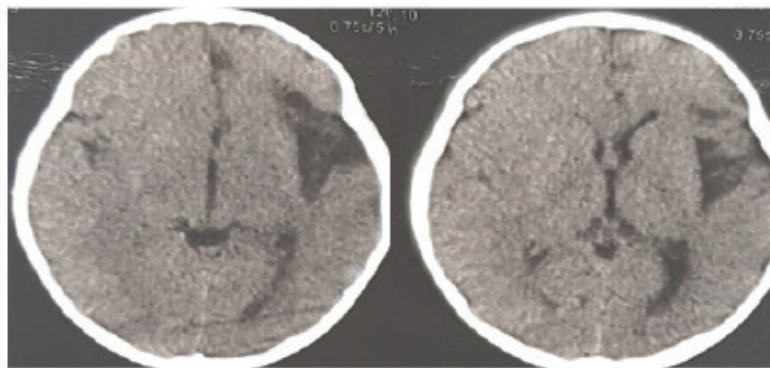
A new CT showed left temporal and frontobasal sequelae hypodensity and a new right frontobasal edematous area (*Figure 2*).

The video-EEG showed a severe disorganized basal pattern, left fronto-temporal spikes, and

abnormal movements (chorea and dyskinesia) while awake, without electroencephalographic correlation.

AIPHSE was suspected, so a new lumbar puncture was performed, which showed a clear, colorless CSF, normal CSF glucose levels and CSF protein levels: 66 mg/dL, 5 cells/mm³. CSF was negative for HSV, enterovirus, herpes 6,

FIGURE 2. Computed tomography of the brain



Left temporal and frontobasal hypodense sequelae area. New right frontobasal edematous area.

varicella-zoster (by PCR), and anti-AMPA-R1, AMPA-R2, CASPR2, LGI1, GABA-R antibodies by cell-based assay (CBA). CSF was positive for anti-NMDA receptor antibodies (CBA). The test for serum anti-MOG antibodies was negative (CBA).

The MRI of the brain (5 days after rehospitalization) showed hyperintensity in the left cortico-subcortical frontal-parietal-temporal-insular regions (with areas of encephalomalacia) and right frontal-temporal-insular regions of the T2 and FLAIR sequences. Gyriiform enhancement was observed in the left hemisphere (*Figure 3*).

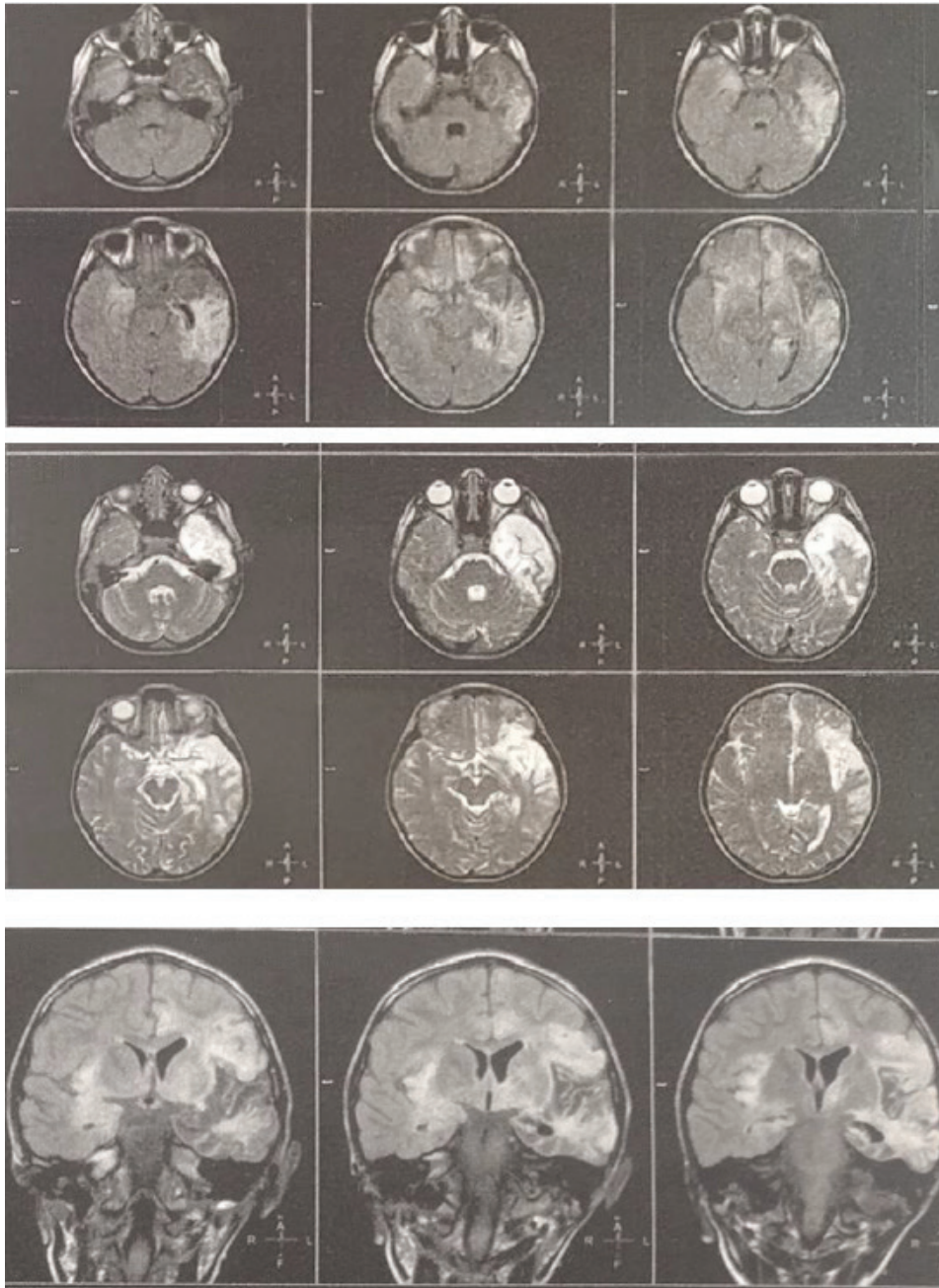
He received intravenous gamma globulin 2 g/kg, distributed over 2 consecutive days, on 2 occasions, and methylprednisolone 30 mg/kg/day for 3 days, with slight improvement of the level of consciousness and a decrease of abnormal movements. He also received 4 doses of rituximab 375 mg/m² weekly, with recovery of the level of consciousness, remission of abnormal movements, and progressive restoration of his clinical condition to the deficits prior to the immune-mediated process.

DISCUSSION

The course of HSE is usually monophasic and has a bimodal age presentation, and most frequently affects the pediatric and elderly populations.¹ In recent decades, reports have been made of patients who, having completed antiviral therapy, developed new neurological/psychiatric symptoms²⁻⁵ within 3 months of completing the treatment.^{2,3,5-9} Initially interpreted as a relapse,²⁻⁵ the negative CSF test for HSV and the lack of response to antiviral therapy suggested other pathogenic mechanisms.^{3-5,7,8}

The presence of antibodies against the GluN1 subunit of the NMDA receptor in the CSF, typical of anti-NMDA receptor encephalitis, raised the possibility of an autoimmune mechanism responsible for the clinical manifestations observed.³⁻⁸

The NMDA receptor is a neuronal membrane receptor with roles in synaptic transmission and neural plasticity.^{8,10} The processes underlying the synthesis of anti-NMDA receptor antibodies are unknown. The proposed mechanisms suggest that HSV infection would determine, by direct cell destruction, the exposure of neuronal antigens

FIGURE 3. Magnetic resonance imaging of the brain

Axial and coronal sections showing hyperintensity in T2 and FLAIR sequences of left cortico-subcortical frontal-parietal-temporal-insular areas and right temporal-insular and frontobasal areas.

to the systemic immune system.^{6,8,9} Other possibilities involve non-specific B-cell activation and molecular mimicry by epitopes shared by HSV and the NMDA receptor.^{6,8,9} The role of predisposing genetic factors is still unknown, although in some cases it could be related to deficiencies in innate immunity mediated by the

Toll-like receptor 3 (TLR3).¹¹

The presence of anti-NMDA receptor antibodies^{3,8,9,12,13} alters its expression on the surface of the neuronal membrane and affects the function of other synaptic proteins.⁶

Typically, patients with AIPHSE caused by anti-NMDA receptor antibodies have completed

antiviral therapy, have a negative PCR for HSV in CSF, and symptoms cannot be explained by other complications (e.g., internal *milieu* disturbance, drug toxicity, or stroke) or by residual deficits caused by the HSV infection (e.g., epilepsy).⁹

It may affect patients of any age and involves 10–27% of patients with HSE.^{3,5,7–9} Symptoms are usually subacute and occur over days or weeks, with an average time interval between HSV infection and the onset of the first symptoms of 32 days (range: 7–61 days).^{8,9} In children under 4 years of age, the time interval described by Armangue et al., was shorter (mean: 26 days, range: 24–32 days) than in those older than 4 years of age (mean: 43 days, range: 25–54 days).⁹

The clinical manifestations in children often differ from those in adolescents and adults. In younger children (under 4 years of age), abnormal movements (most frequently choreoathetosis and orofacial dyskinesia), seizures, and alterations in the level of consciousness predominate.^{3,4,8,9,12} In adolescents and adults, behavioral changes, psychiatric alterations (psychosis), and cognitive deficits are the most frequent manifestations, in some cases accompanied by seizures.^{3,5,8,9}

The CSF test is negative for HSV 1 and 2 in all cases, and may show mild pleocytosis and high CSF protein levels.^{3,8,9}

The MRI images show contrast-enhanced areas, suggesting a breakdown of the blood-brain barrier, which would allow complement and proinflammatory molecules,¹³ comparable to those found during viral encephalitis, to enter the central compartment. In the follow-up MRI performed 4 months later, patients with AIPHSE had a higher frequency of necrosis with cystic lesions.⁹

The prognosis is substantially worse than that described in forms of anti-NMDA receptor encephalitis that do not follow a herpes simplex infection, possibly due to the presence of clinical or subclinical deficits related to the preceding viral infection⁹ in addition to other mechanisms, such as complement-mediated or T-cell-mediated cytotoxicity, which do not seem to play a relevant role in classical immune-mediated encephalitis and could be more relevant in cases of AIPHSE. Further studies are still required.⁹

An early and timely recognition of this complication is critical for the adequate and early treatment of AIPHSE with immunomodulators,^{8,9} which are effective in reducing immune-mediated deficits and improving the patients' quality of life.^{9,14,15} The management of

immunotherapy in AIPHSE is similar to that of anti-NMDA receptor encephalitis that does not follow a herpes simplex infection.¹⁵ First-line immunomodulation includes corticosteroids, gamma globulin, or plasmapheresis; while second-line immunomodulation includes rituximab and cyclophosphamide, among others.^{12,14,15}

The current evidence suggests that, in patients who have had HSE, it is necessary to maintain a high level of suspicion for a manageable immune-mediated complication, such as AIPHSE due to anti-NMDA receptor antibodies, at the onset of new symptoms.¹⁵ ■

REFERENCES

- Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella zoster. *Lancet Neurol.* 2007; 6(11):1015-28.
- Hacohen Y, Deiva K, Pettingill P, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Mov Disord.* 2014; 29(1):90-6.
- Armangue T, Moris G, Cantarín-Extremera V, Conde CE, et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology.* 2015; 85(20):1736-43.
- De Tiège X, Rozenberg F, Des Portes V, Lobut JB, et al. Herpes simplex encephalitis relapses in children: differentiation of two neurologic entities. *Neurology.* 2003; 61(2):241-3.
- Schleede L, Bueter W, Baumgartner-Sigl S, Opladen T, et al. Pediatric herpes simplex encephalitis: a retrospective multicenter experience. *J Child Neurol.* 2013; 28(3):321-31.
- Prüss H, Finke C, Hölte M, Hofmann J, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol.* 2012; 72(6):902-11.
- Sutcu M, Akturk H, Somer A, Tatli B, et al. Role of Autoantibodies to N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) Receptor in Relapsing Herpes Simplex Encephalitis: A Retrospective, One-Center Experience. *J Child Neurol.* 2016; 31(3):345-50.
- Armangue T, Leyboldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol.* 2014; 75(2):317-23.
- Armangue T, Spatola M, Vlaga A, Mattozzi S, et al. Frequency, syndromes, risk factors, and outcome of autoimmune encephalitis following herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and a retrospective analysis of cases. *Lancet Neurol.* 2018; 17(9):760-72.
- Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8(6):413-26.
- Armangue T, Baucells B, Vlaga A, Petit-Pedrol M, et al. Toll-like receptor 3 deficiency in autoimmune encephalitis post-herpes simplex encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019; 6(6):e611.
- Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr.* 2013; 162(4):850-6.e2.
- Al-Obaidi MMJ, Bahadoran A, Wang SM, Manikam R, Raju CS, Sekaran SD. Disruption of the blood brain barrier is vital property of neurotropic viral infection of the central nervous system. *Acta Virol.* 2018; 62(1):16-27.

14. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, et al. Treatment and prognostic factors for long term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013; 12(2):157-65.
15. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, Anlar B, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021; 8(5):e10.



Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes con antecedentes de MIS-C. Presentación de dos casos

Ahmet Soysal^a , Burcu Topçu^a , Serkan Atıcı^b , Erdem Gönüllü^c , Cevat N. Öner^c

RESUMEN

El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C, por su sigla en inglés) es una enfermedad rara. Se desconoce si los niños que se recuperaron del MIS-C tienen riesgo de recurrencia de MIS-C cuando presentan reinfección por SARS-CoV-2. El objetivo de este estudio es describir los casos de dos niñas que se recuperaron del MIS-C y presentaron reinfección por SARS-CoV-2 sin recurrencia de MIS-C.

Palabras clave: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, relacionado con COVID-19; recurrencia; reinfección; SARS-CoV-2.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02893>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02893.eng>

Cómo citar: Soysal A, Topçu B, Atıcı S, Gönüllü E, Öner CN. Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes con antecedentes de MIS-C. Presentación de dos casos. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202893.

^a División de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Ataşehir Memorial Hospital, Estambul, Turquía; ^b División de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Facultad de Medicina de İstanbul Okan Üniversitesi, Estambul, Turquía; ^c Departamento de Pediatría, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Estambul, Turquía.

Correspondencia para Serkan Atıcı: drserkanatic@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 29-10-2022

Aceptado: 4-2-2023



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 enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), causada por el síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) infectó a más de 600 millones de personas desde que se informó por primera vez en diciembre de 2019. Según los datos compartidos por la Academia Estadounidense de Pediatría en octubre de 2022, los niños representan el 18,4 % de todos los casos de COVID-19 notificados en los Estados Unidos.¹ Según Peltan y cols., la incidencia de reinfección es de 4,3 casos (intervalo de confianza del 95 %: 2,1–7,9) por cada 10 000 pacientes con COVID-19.² El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C, por su sigla en inglés) apareció por primera vez en la primavera (en el hemisferio septentrional) de 2020. Levy y cols., informaron que la incidencia de MIS-C por cada 100 000 personas menores de 18 años era de 54,5, 49,2 y 3,8 durante las variantes alfa, delta y ómicron, respectivamente.³

Los datos sobre la reinfección por SARS-CoV-2 con MIS-C potencialmente mortal son muy limitados. Se desconoce si los niños que tuvieron MIS-C tienen riesgo de recurrencia de MIS-C después de una infección por SARS-CoV-2. Hasta donde sabemos, se publicaron solamente dos casos de pacientes que tuvieron MIS-C y luego presentaron reinfección por SARS-CoV-2 y no se publicó ningún caso de recurrencia de MIS-C.^{4,5} En este estudio, describimos los casos de dos niñas que se recuperaron del MIS-C con reinfección posterior por SARS-CoV-2 confirmada mediante pruebas de laboratorio sin recurrencia de MIS-C.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

La primera paciente es una niña de 10 años con antecedentes de MIS-C y reinfección por SARS-CoV-2. Inicialmente, ingresó en nuestro hospital después de 3 días de fiebre alta, malestar general, tos, dolor abdominal y diarrea, en marzo de 2022. En la exploración física, se observó un aumento de los ruidos hidroaéreos, sin particularidades. Dos semanas antes, había tenido COVID-19. En los resultados de laboratorio de su primer ingreso, se observaron marcadores inflamatorios muy elevados, que llevaron al diagnóstico de MIS-C y que se normalizaron en el seguimiento.

Las pruebas de IgM para citomegalovirus y virus de Epstein Barr, influenza (variantes A y B)

y estreptococo A fueron negativas. La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para SARS-CoV-2 a partir del hisopado nasofaríngeo fue negativa, pero las concentraciones de IgG contra la espícula del SARS-CoV-2 (Abbott SARS-CoV-2 IgG; Abbott Laboratories, IL) fueron positivas. En la *Tabla 1*, se presentan los resultados de laboratorio de este caso. En el episodio inicial de MIS-C, la paciente cumplía los criterios de MIS-C de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).⁶ Recibió tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) (2 g/kg/día en dosis única), prednisona –cuya dosis se redujo gradualmente a lo largo de 4 semanas– y aspirina.

Cuatro meses después del diagnóstico inicial de MIS-C, la paciente tuvo síntomas respiratorios leves. La RCP para SARS-CoV-2 fue positiva. En los resultados de laboratorio se observaron marcadores inflamatorios normales, que se resumen en la *Tabla 1*. Se le hizo un seguimiento ambulatorio durante aproximadamente 6 meses debido a una posible recurrencia del MIS-C, pero no se observaron fiebre ni otros síntomas de MIS-C.

Caso 2

El segundo caso es una niña de 8 años con antecedentes de MIS-C, como el primer caso, que presentó reinfección por SARS-CoV-2. La paciente ingresó en nuestro hospital después de 6 días de fiebre, dolor abdominal, diarrea y mialgias en enero de 2022. En la exploración física, se observó un aumento de los ruidos hidroaéreos, lengua aframbuesada, conjuntivitis y linfadenopatía del lado izquierdo del cuello.

Tres semanas antes presentaba antecedentes de COVID-19; la RCP para SARS-CoV-2 a partir del hisopado nasofaríngeo fue negativa, pero las concentraciones de IgG contra la espícula del SARS-CoV-2 (Abbott SARS-CoV-2 IgG; Abbott Laboratories, IL) fueron positivas. Como en el primer caso, en los resultados de laboratorio, se observaron marcadores inflamatorios muy elevados (*Tabla 1*). Los hallazgos clínicos y los resultados de laboratorio eran compatibles con MIS-C y cumplían los criterios de MIS-C de la OMS y los CDC.⁶ Recibió tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg/día en dosis única), metilprednisolona en dosis altas en inyección intravenosa durante 3 días, prednisona oral –cuya dosis se redujo gradualmente a lo largo de 4 semanas– y aspirina.

Seis meses después del diagnóstico inicial de

Tabla 1. Valores de laboratorio de las pacientes cuando tuvieron MIS-C y reinfección por SARS-CoV-2

	CASO 1			CASO 2		
	Primera admisión (MIS-C)	Primer alta (MIS-C)	Segunda admisión (reinfección por SARS-CoV-2)	Primera admisión (MIS-C)	Primer alta (MIS-C)	Segunda admisión (reinfección por SARS-CoV-2)
Hemoglobina (g/dl)	11,9	12,4	12,5	12,3	13	13,5
Recuento de leucocitos (células por mm ³)	6700	14 600	4660	9200	13 700	5660
Trombocitos (por mm ³)	155 000	288 000	226 000	97 000	242 000	212 000
PCR (mg/l)	148	9,1	7,3	295	0,1	12,5
VSG (mm/h)		No se hizo	8	66		-
Procalcitonina (ng/ml)	47,5	0,01	0,01		0,01	-
Dímero D (VN <0,5 µg/ml)	6,04	0,33	0,24	2,15	0,17	0,33
Ferritina (ng/ml)	226	121	65	>1675	263	-
Fibrinógeno (mg/dl)	410	No se hizo	323	666	-	-
Troponina I (ng/l)	<10	No se hizo	No se hizo	<10	-	-
proNT-PNB (pg/ml)	299	No se hizo	No se hizo	447	212	-
AST (UI/l)	208	22	26	22	27	24
ALT (UI/l)	213	32	14	25	33	16
Creatinina (mg/dl)	0,6	0,7	0,48	0,6	0,5	-
IgG contra la espícula del SARS-CoV-2 (UA/ml)	Positiva (58)	-	-	Positiva (1564)	-	-
IgM contra la espícula del SARS-CoV-2 (UA/ml)	Negativa	-	-	Negativa	-	-
PCR para SARS-CoV-2	Negativa	-	Positiva	Negativa	-	Positiva
IgM contra el ACV del VEB	Negativa	-	-	Negativa	-	-
IgM contra CMV	Negativa	-	-	Negativa	-	-
Influenza A y B	Negativa	-	Negativa	Negativa	-	-
Cultivo de exudado faríngeo	Sin proliferación	-	Sin proliferación	Sin proliferación	-	Sin proliferación
Hemocultivo	Sin proliferación	-		Sin proliferación	-	Sin proliferación

MIS-C: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico; SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2;

PCR: proteína C-reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; ACV del VEB: antígeno de la cápside viral del virus Epstein-Barr; CMV: citomegalovirus.

MIS-C, la paciente tuvo síntomas respiratorios leves. La RCP para SARS-CoV-2 fue positiva. En los resultados de laboratorio se observaron marcadores inflamatorios normales (*Tabla 1*). Al igual que en el primer caso, a esta paciente se le hizo un seguimiento durante aproximadamente 7 meses debido a una posible recurrencia del MIS-C, pero no se observaron fiebre ni otros síntomas de MIS-C.

DISCUSIÓN

Tras la primera notificación de casos de MIS-C en abril de 2020, se notificaron muchos casos de MIS-C en distintas regiones del mundo. Se desconoce la patogenia de la enfermedad y la recurrencia de MIS-C es discutible. Tampoco se sabe si la memoria inmunológica evitará la recurrencia de MIS-C después de una reinfección por SARS-CoV-2. El tiempo promedio transcurrido entre la reinfección por SARS-CoV-2 y el MIS-C,

la respuesta ante las preocupaciones de las familias en cuanto a la recurrencia del MIS-C, la relación de la afectación cardíaca (grave o leve) con la reinfección por SARS-CoV-2 o la recurrencia del MIS-C, junto con otros temas en auge, deben examinarse a la luz de las series de casos y estudios publicados.

Hasta donde sabemos, se informaron solamente dos casos de reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes con MIS-C.^{4,5} Además, se describió solamente un caso de reaparición de MIS-C y no se publicó ningún caso de recurrencia de MIS-C.⁷ Nuestro objetivo es informar sobre el tercer y cuarto caso de pacientes con MIS-C con reinfección por SARS-CoV-2 y analizar algunas cuestiones que deben responderse mediante una revisión de la bibliografía sobre la posibilidad de recurrencia, reaparición o recidiva del MIS-C.

La recurrencia es un episodio repetido de una enfermedad tras la recuperación completa de la

enfermedad anterior. La reaparición se define como una manifestación de la enfermedad que se produce en las 4–6 semanas siguientes a la finalización del tratamiento o durante la reducción gradual de los medicamentos. La recidiva es el empeoramiento de la enfermedad mientras se continúa con el tratamiento.⁷ El primer caso de un paciente con MIS-C que tuvo una reinfección por SARS-CoV-2 fue notificado por Budding y cols., en una niña de 16 años a la que se le diagnosticó MIS-C y reinfección por SARS-CoV-2 13 meses después.⁴ El segundo caso es el de un niño de 12 años con diagnóstico de MIS-C, tratado con IgIV y con buena respuesta clínica posterior. Tuvo una reinfección por SARS-CoV-2 5 meses después, con síntomas leves y sin recurrencia del MIS-C.⁵

Pawar y cols., informaron un caso interesante de MIS-C en un varón de 17 años con síndrome de Down. Ocho días después del tratamiento para el MIS-C (4 semanas después del alta), volvió a presentar síntomas y, posteriormente, los hallazgos clínicos y de laboratorio fueron compatibles con MIS-C sin reinfección por SARS-CoV-2. Este caso no fue una recurrencia del MIS-C, y los autores lo definieron como una reaparición de MIS-C.⁷ En nuestros casos, la reinfección por SARS-CoV-2 se desarrolló 4 meses y 6 meses después del diagnóstico de MIS-C. Mientras que 3 pacientes tenían afectación cardíaca, como miocarditis aguda y derrame pericárdico sin anomalías coronarias, no se detectaron problemas cardíacos en nuestros pacientes. Se desconoce si existe una relación entre los niños con antecedentes de afectación cardíaca y un mayor riesgo de reinfección por SARS-CoV-2 o de recurrencia o recidiva del MIS-C. Tampoco es posible hacer una interpretación clara con base en estos casos limitados.

La fisiopatología del MIS-C no se conoce cabalmente. El MIS-C puede estar causado por una respuesta inmunitaria anormal (desregulación inmunitaria) al virus, con algunas similitudes clínicas con la enfermedad de Kawasaki (EK) y el síndrome de activación macrofágica (SAM). Aunque existen muchas similitudes clínicas y de laboratorio entre la EK y el MIS-C, la posibilidad de recurrencia sigue siendo motivo de preocupación. Si bien existen diferentes datos sobre las tasas de recurrencia de la EK, esta rara vez presenta recurrencia. Se desconoce la etiología de la EK y su recurrencia, pero se

cree que algunos microorganismos patógenos (incluidos los coronavirus) pueden desencadenar una desregulación inmunitaria que provoque la EK en niños genéticamente susceptibles.^{8,9} La recurrencia de la EK suele producirse a los 2 años del primer episodio. La presencia de aneurisma de la arteria coronaria, la resistencia inicial al tratamiento con IgIV, la mayor duración de la fiebre, el sexo masculino, la edad temprana, los niveles más bajos de hemoglobina y los niveles elevados de AST en el primer episodio conllevan un riesgo de recurrencia futura.⁸

En conclusión, la cantidad de casos de reinfección por SARS-CoV-2 después del MIS-C puede aumentar gradualmente, y el MIS-C podría presentar recurrencia, como la EK. Creemos que un seguimiento atento de los pacientes con MIS-C que se recuperaron, especialmente en los primeros 2 años, es importante en términos de recurrencia y para identificar los factores de riesgo que puedan causarla. ■

REFERENCIAS

1. American Academy of Pediatrics (AAP). Children and COVID-19: State-Level Data Report. [Fecha de acceso: 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
2. Peltan ID, Beesley SJ, Webb BJ, Lopansric BK, et al. Evaluation of potential COVID-19 recurrence in patients with late repeat positive SARS-CoV-2 testing. *PLoS One*. 2021; 16(5):0251214.
3. Levy N, Koppel JH, Kaplan O, Yechiam H, et al. Severity and Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During 3 SARS-CoV-2 Pandemic Waves in Israel. *JAMA*. 2022; 327(24):2452-54.
4. Buddingh EP, Vossen ACTM, Lamb HJ, van der Palen RLF, Brinkman DMC. Reinfection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Without Recurrence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2021; 40(12):e491-2.
5. Yori SC, Agrimbau Vázquez J, Berberian G, Curtti T, Urrutia L. Reinfección por SARS-CoV-2 en un niño con antecedente de síndrome inflamatorio multisistémico: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2022; 120(3):e147-50.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC.) Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) CDC Case Definition. [Fecha de acceso: 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>
7. Pawar RS, Tarkasband VA, Patil RK, Naik AV. Second Episode of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Relapse, Rebound, or Recurrence? *Pediatr Infect Dis J*. 2021; 40(11):e452.
8. Medaglia AA, Siracusa L, Gioè C, Giordano S, et al. Kawasaki disease recurrence in the COVID-19 era: a systematic review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1):95.
9. Toprak D, Serçe Ö, Türel Ö, Atici S, et al. Is Varicella Zoster Virus an Etiologic Factor in Kawasaki Disease? A Case Report and Review of the Literature. *Glob Pediatr Health*. 2015; 2:2333794X14567194.



MIS-C patients who were reinfected with SARS-CoV-2. Report of 2 cases

Ahmet Soysal^a , Burcu Topçu^a , Serkan Atıcı^b , Erdem Gönüllü^c , Cevat N. Öner^c

ABSTRACT

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a rare condition. It is still unknown if children who have recovered from MIS-C are at a risk of recurrence of MIS-C when they are reinfected with SARS-CoV-2. In this study, we aimed to report 2 children who recovered from MIS-C and reinfected with SARS-CoV-2 without recurrence of MIS-C.

Keywords: *pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related; recurrence; reinfection; SARS-CoV-2.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02893.eng>

To cite: Soysal A, Topçu B, Atıcı S, Gönüllü E, Öner CN. MIS-C patients who were reinfected with SARS-CoV-2. Report of 2 cases. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202893.

^a Division of Pediatric Infectious Disease, Ataşehir Memorial Hospital. Istanbul, Turkey; ^b Division of Pediatric Infectious Disease, Okan University School of Medicine. Istanbul, Turkey; ^c Department of Pediatrics, İstanbul Health and Tecnology University. İstanbul, Turkey.

Correspondence to Serkan Atıcı: drserkanatici@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 10-29-2022

Accepted: 2-4-2023



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 coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infected more than 600 million people since first reported in December 2019. According to data shared by the American Academy of Pediatrics in October 2022, children represent 18.4% of all reported COVID-19 cases in the USA.¹ Peltan et al. reported the incidence of reinfection at 4.3 (95% CI 2.1–7.9) cases per 10,000 COVID-19 patients.² Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) first emerged in the spring of 2020. Levy et al. reported MIS-C incidences per 100 000 persons younger than 18 years at 54.5, 49.2, and 3.8 during Alpha, Delta, and Omicron variants respectively.³

Data on both COVID-19 reinfection with potentially life-threatening MIS-C are very limited. It is unknown if children who had MIS-C are at risk of MIS-C recurrence after a COVID-19 Infection. To the best of our knowledge, there are only two published cases of former MIS-C patients who had SARS-CoV-2 reinfection and no published case of MIS-C recurrence.^{4,5} In this study, we report 2 children who recovered from MIS-C with subsequent laboratory-confirmed SARS-CoV-2 reinfection without recurrence of MIS-C.

CASE REPORT

Case 1

The first patient is a 10-year-old girl with a history of MIS-C with SARS-CoV-2 reinfection. She was initially admitted to our hospital after 3 days of high fever, malaise, coughing, abdominal pain, and diarrhea in March 2022. Her physical examination revealed increased bowel sounds with unremarkable findings. Two weeks prior she had Covid-19. At first admission, her laboratory results revealed very high inflammatory markers leading to a diagnosis of MIS-C, which all normalized at follow-up.

CMV-IgM, EBV-VCA-IgM, influenza (A and B variants) and strep A tests were negative. Polymerase chain reaction (PCR) for SARS-CoV-2 on nasopharyngeal swab was negative, but SARS-CoV-2 spike IgG titers (Abbott SARS-CoV-2 IgG; Abbott Laboratories, IL) were positive. The laboratory results of the case are shared in *Table 1*. In the initial MIS-C episode, she satisfied the World Health Organization (WHO) and Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria of MIS-C.⁶ She was treated with intravenous immunoglobulin (IVIG) (2 g/kg/day

single dose), prednisone tapered in 4 weeks, and aspirin.

Four months after the initial MIS-C diagnosis, she developed mild respiratory symptoms. PCR for SARS-CoV-2 was positive. Her laboratory results revealed normal inflammatory markers summarized in *Table 1*. She was followed in an outpatient clinic for about 6 months due to possible recurrence of MIS-C, but no fever or other MIS-C symptoms were observed.

Case 2

The second case is an 8-year-old girl with a history of MIS-C like the first case, who had SARS-CoV-2 reinfection. The patient was admitted to our hospital after 6 days of fever, abdominal pain, diarrhea, and myalgia in January 2022, her physical examination revealed increased bowel sounds, strawberry tongue, conjunctivitis, and left-sided neck lymphadenopathy.

Three weeks prior she had a history of Covid-19; PCR for SARS-CoV-2 on nasopharyngeal swab was negative, but SARS-CoV-2 spike IgG titers (Abbott SARS-CoV-2 IgG; Abbott Laboratories, IL) were positive. Like the first case, her laboratory results revealed very high inflammatory markers (*Table 1*). Clinical findings and laboratory results were compatible with MIS-C and satisfied WHO and CDC criteria of MIS-C.⁶ She was treated with IV immunoglobulin (2 g/kg/day single dose), 3 days high dose pulse methylprednisolone, oral prednisone tapered in 4 weeks, and aspirin.

Six months after the initial MIS-C diagnosis, she developed mild respiratory symptoms. PCR for SARS-CoV-2 was positive. Her laboratory results revealed normal inflammatory markers (*Table 1*). Similar to the first case, this patient was followed about 7 months due to possible recurrence of MIS-C, but no fever or other MIS-C symptoms were observed.

DISCUSSION

After the first report of MIS-C cases in April 2020, many cases of MIS-C were reported from different regions of the world. The pathogenesis of the disease is not known and the recurrence of MIS-C is debatable. It is also unknown if immunologic memory will prevent the recurrence of MIS-C after reinfection with SARS-CoV-2. The average time between MIS-C and Covid-19 reinfection, response to the concerns of families in terms of MIS-C recurrence, the relationship of cardiac involvement (severe or mild) with

TABLE 1. Laboratory values of cases during with MIS-C and reinfection with SARS-CoV-2

	CASE 1			CASE 2		
	First admission (MIS-C)	First discharge (MIS-C)	Second admission (reinfection with SARS-CoV-2)	First admission (MIS-C)	First discharge (MIS-C)	Second admission (reinfection with SARS-CoV-2)
Hemoglobin (g/dL)	11.9	12.4	12.5	12.3	13	13.5
Leucocyte count (cell per mm ³)	6700	14 600	4660	9200	13 700	5660
Platelets (per mm ³)	155 000	288 000	226 000	97 000	242 000	212 000
CRP (mg/L)	148	9.1	7.3	295	0.1	12.5
ESR (mm/h)		None	8	66		-
Procalcitonin (ng/mL)	47.5	0.01	0.01		0.01	-
D-Dimer (<0.5 mic/mL)	6.04	0.33	0.24	2.15	0.17	0.33
Ferritin (ng/mL)	226	121	65	>1675	263	-
Fibrinogen (mg/dL)	410	none	323	666	-	-
Troponin-I (ng/L)	< 10	none	none	<10	-	-
NT-proBNP (pg/mL)	299	none	None	447	212	-
AST (IU/L)	208	22	26	22	27	24
ALT (IU/L)	213	32	14	25	33	16
Creatinine (mg/dL)	0.6	0.7	0.48	0.6	0.5	-
SARS-CoV-2 spike IgG (Au/mL)	Positive (58)	-	-	Positive (1564)	-	-
SARS-CoV-2 spike IgM (Au/mL)	Negative	-	-	Negative	-	-
SARS-CoV-2 PCR	Negative	-	Positive	Negative	-	Positive
EBV VCA IgM	Negative	-	-	Negative	-	-
CMV IgM	Negative	-	-	Negative	-	-
Influenza A and B	Negative	-	Negative	Negative	-	-
Throat culture	No growth	-	No growth	No growth	-	No growth
Blood culture#ðææææ	No growth	-		No growth	-	No growth

MIS-C: Multi-system inflammatory syndrome in children; SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; CRP: C-Reactive protein; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; EBV VCA: Epstein-Barr virus viral capsid antigen; CMV: cytomegalovirus.

reinfection caused by SARS-CoV-2 or recurrence of MIS-C, and other rising topics should be examined in light of the published case series and studies.

To our knowledge, only 2 cases of SARS-CoV-2 reinfection have been reported in MIS-C related cases.^{4,5} Besides, there is only one reported case of MIS-C rebound and no published case of MIS-C recurrence⁷ we aimed to report the 3rd and 4th cases of MIS-C patients reinfected with SARS-CoV-2 and to discuss some questions that need to be answered by a review of the literature on possible MIS-C recurrence, rebound, or relapse.

The recurrence is a repeat episode of an illness after the complete recovery of the previous disease. The rebound is defined as a manifestation of disease occurring within 4–6 weeks after treatment is completed or while tapering drugs. The relapse is the worsening of the disease while treatment is continued.⁷ The first case of an MIS-C patient who had SARS-CoV-2

reinfection was reported by Budding et al. in a 16-year-old girl who was diagnosed with MIS-C and SARS-CoV-2 reinfection thirteen months later.⁴ The second case is a 12-year-old boy who was diagnosed with MIS-C, treated with IVIG, and good subsequent clinical response. He had SARS-CoV-2 reinfection 5 months later with mild symptoms and no recurrence of MIS-C.⁵

Pawar et al. reported an interesting case of MIS-C in a 17-year-old boy with Down syndrome. 8 days after MIS-C treatment (4 weeks after the discharge), her complaints started again, and subsequently clinical and laboratory findings were compatible with MIS-C without SARS-CoV-2 reinfection. This case was not an MIS-C recurrence, and the authors defined it as an MIS-C rebound.⁷ In our cases, SARS-CoV-2 reinfection developed 4 and 6 months after MIS-C diagnosis. While 3 cases had cardiac involvement such as acute myocarditis and pericardial effusion without coronary abnormalities, no cardiac problems were detected in our cases. It is unknown if a

relationship exists between children with a history of cardiac involvement and an increased risk of SARS-CoV-2 reinfection or MIS-C recurrence or relapse. These limited cases also cannot provide a clear interpretation.

The pathophysiology of MIS-C is not well understood. The MIS-C may be caused by an abnormal immune response (immune dysregulation) to the virus, with some clinical similarities to Kawasaki disease (KD) and macrophage activation syndrome (MAS). Though there are many clinical and laboratory similarities between KD and MIS-C, the possibility of recurrence remains a matter of concern. Although there are different data about the recurrence rates of KD, the disease can rarely recur. KD and its recurrences have an unknown etiology, but it is theorized some microbial pathogens (including coronavirus) can trigger immune dysregulation causing KD in genetically susceptible children.^{8,9} Recurrence of KD usually occurs within 2 years of the first episode. The presence of coronary artery aneurysm, initial resistance to IVIG therapy, longer duration of fever, male sex, young age, lower hemoglobin levels, and high AST levels in the first episode carries a risk for future recurrence.⁸

In conclusion, the number of SARS-CoV-2 reinfection cases after MIS-C may gradually increase, and MIS-C disease could recur like KD. We believe close follow-up of recovered MIS-C patients, especially in the first 2 years, is important in terms of recurrence and identifying risk factors that may cause recurrence. ■

REFERENCES

1. American Academy of Pediatrics (AAP). Children and COVID-19: State-Level Data Report. [Accessed on: September 12, 2022]. Available at: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
2. Peltan ID, Beesley SJ, Webb BJ, Lopansri BK, et al. Evaluation of potential COVID-19 recurrence in patients with late repeat positive SARS-CoV-2 testing. *PLoS One*. 2021;16(5):0251214.
3. Levy N, Koppel JH, Kaplan O, Yechiam H, et al. Severity and Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During 3 SARS-CoV-2 Pandemic Waves in Israel. *JAMA*. 2022;327(24):2452-54.
4. Buddingh EP, Vossen ACTM, Lamb HJ, van der Palen RLF, Brinkman DMC. Reinfection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Without Recurrence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(12):e491-2.
5. Yori SC, Agrimbau Vázquez J, Berberian G, Curtti T, Urrutia L. Reinfección por SARS-CoV-2 en un niño con antecedente de síndrome inflamatorio multisistémico: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(3):e147-50.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC.) Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) CDC Case Definition. [Accessed on: September 12, 2022]. Available at: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>
7. Pawar RS, Tarkasband VA, Patil RK, Naik AV. Second Episode of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Relapse, Rebound, or Recurrence? *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(11):e452.
8. Medaglia AA, Siracusa L, Gioè C, Giordano S, et al. Kawasaki disease recurrence in the COVID-19 era: a systematic review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):95.
9. Toprak D, Serçe Ö, Türel Ö, Atici S, et al. Is Varicella Zoster Virus an Etiologic Factor in Kawasaki Disease? A Case Report and Review of the Literature. *Glob Pediatr Health*. 2015;2:2333794X14567194.



Localización atípica de un lipoblastoma en una niña de 5 años

Zhaojun Bi^a, Peng Dong^a, Chunjuan Sun^b, Yinghong Shi^b, Jing Liu^b , Heng Ma^b

RESUMEN

Se informa de un lipoblastoma perineal en una niña de 5 años localizado en el labio mayor derecho. La lesión aumentó gradualmente en 6 meses. En la ecografía y la resonancia magnética (RM), se observó un tumor heterogéneo sólido limitado con componente graso. Tras su extirpación quirúrgica, el estudio anatomopatológico confirmó un lipoblastoma.

El lipoblastoma es un tumor mesenquimatoso benigno poco frecuente de la lactancia y la primera infancia. Los síntomas varían en función de la localización; pueden observarse signos de compresión de los órganos adyacentes. Este tipo de tumores inusuales de los tejidos blandos son más frecuentes en menores de 3 años. Los lipoblastomas se localizan predominantemente en las extremidades, pero también pueden encontrarse en la cabeza y el cuello, el tronco, el mediastino, el riñón, el mesenterio, el retroperitoneo y el perineo. Se debe sospechar su presencia en función de los hallazgos de la ecografía y la RM.

Palabras clave: perineo; lipoblastoma; resonancia magnética; niño.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02853>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02853.eng>

Cómo citar: Bi Z, Dong P, Sun C, Shi Y, et al. Localización atípica de un lipoblastoma en una niña de 5 años. *Arch Argent Pediatr* 2023; 121(6):e202202853.

^a Universidad Médica de Weifang, Distrito de Weicheng, Weifang, China; ^b Facultad de Medicina de la Universidad de Qingdao, Hospital Afiliado de Yuhuangding, Yantai, China.

Correspondencia para Jing Liu: ljjhdy2@163.com

Financiamiento: este estudio contó con la financiación del Proyecto “Académico de Taishan” (NO.tsqn202103197) y de la Shandong Province Natural Science Foundation [ZR2022MH274].

Zhaojun Bi y Peng Dong contribuyeron por igual en este trabajo.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 13-9-2022

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

Los lipoblastomas son tumores benignos de las partes blandas poco frecuentes, que aparecen en lactantes y niños.¹ La gran mayoría de estos tumores se presentan en niños menores de 3 años. Aunque los lipoblastomas son benignos, se agrandan rápidamente, lo suficiente como para ser descubiertos o causar síntomas. El síntoma más frecuente es una masa indolora.² La resonancia magnética (RM) es una herramienta importante para determinar la extensión anatómica, el compromiso tisular y la composición de los tumores y diseñar una estrategia de tratamiento. El mejor tratamiento quirúrgico es una resección completa que incluya el borde del tumor, y se recomienda un seguimiento a largo plazo en caso de recidiva.³

A menudo, los lipoblastomas se descubren como una lesión de los tejidos blandos de las extremidades, que representan el 70 % del total de casos; los lipoblastomas de las extremidades inferiores son más frecuentes que los de las

extremidades superiores.³ También pueden aparecer en los tejidos blandos profundos, como el peritoneo, la pared torácica, la boca, el mesenterio, el tronco y el cuello.⁴ El perineo es una localización poco frecuente de los lipoblastomas; solamente se describieron 7 casos en la bibliografía.

A propósito de un caso

Una niña de 5 años tenía una “masa” del tamaño de un maní en el labio mayor derecho, sin antecedentes de traumatismo, dolor ni secreción. La “masa” indolora había aumentado gradualmente hasta llevar a aproximadamente 5 cm de diámetro en 6 meses. No se le administró ningún tratamiento. En la exploración física, se observó una masa quística de 5 cm × 2 cm × 3 cm con tensión elevada y movilidad aceptable. En la resonancia magnética (RM) de la pelvis, se encontró una masa sólida (5,3 cm × 2,6 cm × 3,3 cm) con componente graso e hiperintensidad

FIGURA 1 A-B. Masa grande con intensidad de señal heterogénea en las secuencias ponderadas en T2 y T1 en el labio mayor derecho

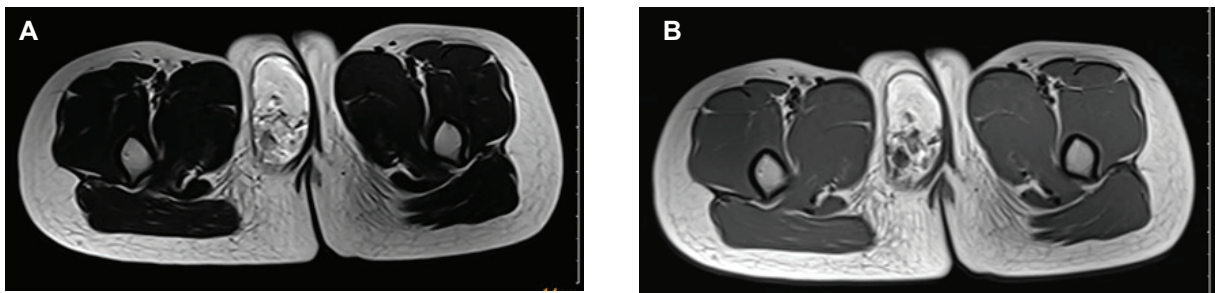
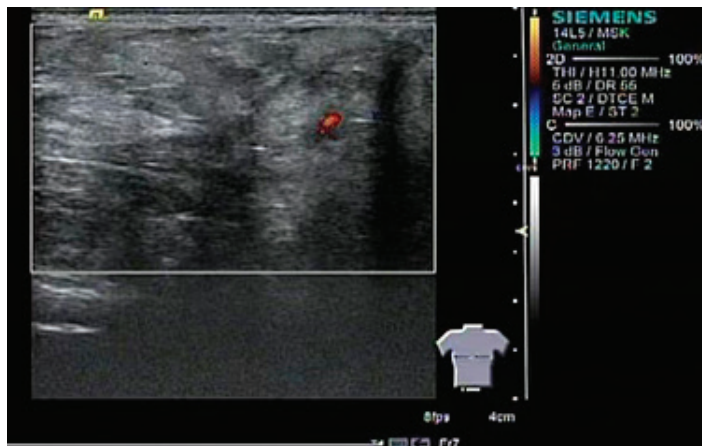
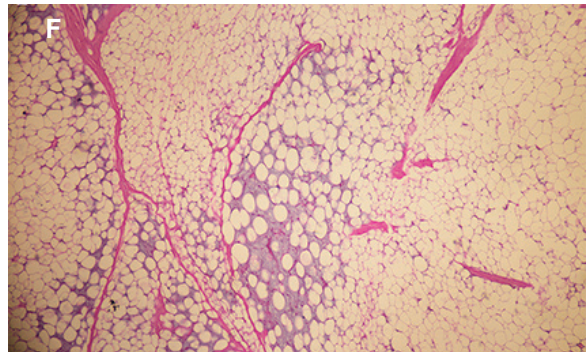
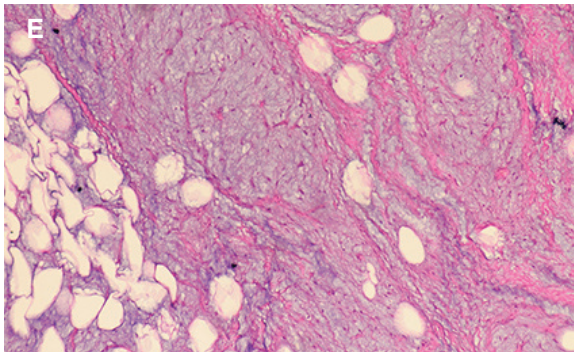


FIGURA 2. Secuencias de supresión grasa con reducción de señal



FIGURA 3. Ecografía Doppler que muestra poca irrigación sanguínea en la lesión**FIGURA 4. Adipoblastos observados bajo el microscopio (HE × 100 y HE × 10)**

heterogénea de la señal en las secuencias transversales en T2 (*Figura 1A*) y T1 (*Figura 1B*) y reducción de la señal en las secuencias de supresión grasa, lo que demostraba el componente graso de la lesión (*Figura 2*). En la ecografía Doppler, se observó poca irrigación sanguínea en la lesión (*Figura 3*). Se extirpó el tumor completamente mediante cirugía. El patólogo confirmó que la masa era un lipoblastoma (*Figura 4*).

DISCUSIÓN

En este estudio, informamos sobre un lipoblastoma en el labio mayor derecho. En la ecografía, se observó que el eco se localizaba en la capa de grasa y que el límite no era claro. El interior era ligeramente hiperecoico y había separación en bandas de fibras. En la ecografía Doppler, se observó poca irrigación sanguínea en la lesión. La información proporcionada por la ecografía nos permite comprender la estructura

interna del lipoblastoma. El lipoblastoma puede dividirse en dos tipos patológicos:⁵ localizado y difuso. El lipoblastoma localizado y el difuso difieren en los hallazgos de la ecografía Doppler color. La clasificación del flujo sanguíneo de los lipoblastomas localizados⁶ es principalmente de grado 0 o I, pero la derivación del flujo sanguíneo del lipoblastoma difuso suele ser de grado II o III. En resumen, este último tiene un flujo sanguíneo más abundante, lo que explica que sea más propenso a la transformación maligna que el lipoblastoma localizado.

Desde el punto de vista radiológico, las secuencias múltiples de RM tienen una función indispensable en la localización y caracterización del tumor. La RM puede identificar la grasa dentro de un tumor en forma definitiva. En particular, las técnicas de supresión grasa⁵ sirven para la evaluación de los lipoblastomas, ya que incluso las secuencias en T1 y T2 estándar no pueden mostrar la presencia de tejido adiposo en el tumor.

Para comprender mejor los lipoblastomas, debemos familiarizarnos con los liposarcomas mixoides, que son similares. Por un lado, los lipoblastomas suelen aparecer en lactantes y niños pequeños, mientras que los liposarcomas mixoides son frecuentes en los adultos. Por otro lado, en comparación con los lipoblastomas, la estructura lobulillar del liposarcoma mixoide no es evidente, sus septos fibrosos son incompletos y sus adipocitos maduros se concentran en el margen lobulillar.⁷

Los lipoblastomas son tumores benignos con pocas probabilidades de convertirse en malignos y nunca se describieron metástasis a distancia. Según su localización, los lipoblastomas pueden oprimir los nervios y órganos circundantes.⁸ Por lo tanto, la resección total, con preservación de las estructuras adyacentes, es el tratamiento de elección. El pronóstico de los lipoblastomas es excelente. Sin embargo, en algunos casos, puede presentarse recidiva, con una tasa de recidiva de aproximadamente el 14 %-25 %;⁹ por lo tanto, la ecografía y la RM son las técnicas recomendadas actualmente para el seguimiento, en especial, en los casos de resección incompleta o recidiva previa.

CONCLUSIÓN

Hasta la fecha, rara vez se describieron lipoblastomas en los labios mayores. En el caso que describimos aquí, mediante la ecografía y la

RM, se observó una masa regular con contenido graso en el labio mayor derecho. La resección total es la opción ideal para la confirmación del diagnóstico y el tratamiento. En los casos de resección incompleta o recrudescimiento localizado, debe hacerse una observación a largo plazo para detectar la recidiva. ■

REFERENCIAS

1. Do NY, Cho SI, Park JH, Choi JY. Lipoblastoma arising from the submandibular region. *J Pediatr Surg*. 2008;43(11):e13-5.
2. Kalaivani Selvi S, Pradhan P, Rajesh NG, Gochhait D, Barwad A. Lipoblastoma presenting as a rapidly growing paravertebral mass and masquerading as myxoid liposarcoma on fine needle aspiration cytology. *Diag Cytopathol*. 2016;44(5):426-9.
3. Schultz E, Rosenblatt R, Mitsudo S, Weinberg G. Detection of a deep lipoblastoma by MRI and ultrasound. *Pediatr Radiol*. 1993;23(5):409-10.
4. El Amine O, Belghith M, Salhi H, Goucha A, Gamoudi A. Submandibular lipoblastoma: Case report of a rare tumor in childhood. *Avicenna J Med*. 2018;8(2):55-7.
5. Chung EB, Enzinger FM. Benign lipoblastomatosis. An analysis of 35 cases. *Cancer*. 1973;32(2):482-92.
6. Cheung VYT. Ultrasonography of benign vulvar lesions. *Ultrasonography*. 2018;37(4):355-60.
7. Choi HJ, Lee YM, Lee JH, Kim JW, Tark MS. Pediatric lipoblastoma of the neck. *J Craniofac Surg*. 2013;24(5):e507-10.
8. Jaafar R, Tang IP, Jong DE, Narihan MZ. Cervical lipoblastoma: An uncommon presentation. *Ear Nose Throat J*. 2015;94(7):E8-10.
9. Collins MH, Chatten J. Lipoblastoma/lipoblastomatosis: a clinicopathologic study of 25 tumors. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(10):1131-7.



Atypical location of lipoblastoma in a 5-year-old girl

Zhaojun Bi^a, Peng Dong^a, Chunjuan Sun^b, Yinghong Shi^b, Jing Liu^b , Heng Ma^b

ABSTRACT

We reported a perineal lipoblastoma in a 5-year-old girl located in the right labia mayor. The lesion gradually increased within 6 months. Ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) showed a limited solid heterogenous tumor with fatty component. After it had been surgically removed, the anatomopathological examination confirmed that it was a lipoblastoma.

Lipoblastoma is a rare benign mesenchymal tumor of infancy and early childhood. Symptoms vary depending on localization; signs of compression of adjacent organs may be seen. This type of unusual soft tissue tumors occurred most often in under 3 years old. The localization of lipoblastomas is predominantly in the extremities but may be also found in other sites including the head and neck, trunk, mediastinum, kidney, mesentery, retroperitoneum and perineum. The suspicion should be considered according to ultrasound and MRI findings.

Keywords: *perineum; lipoblastoma; magnetic resonance imaging; child.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02853>

To cite: Bi Z, Dong P, Sun C, Shi Y, et al. Atypical location of lipoblastoma in a 5-year-old girl. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202853.

^a Weifang Medical University, Weicheng District, Weifang, China; ^b Qingdao University Medical College Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai, China.

Correspondence to Jing Liu: ljjhdy2@163.com

Funding: This work was funded by "Taishan Scholar" Project (NO.tsqn202103197) and a Shandong Province Natural Science Foundation grant [ZR2022MH274].

Zhaojun Bi and Peng Dong contributed equally to this work.

Conflict of Interest: None.

Received: 9-13-2022

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

Lipoblastomas are rare benign soft tissue tumors that occur in infants and children.¹ The vast majority of this tumors are found under the age of 3. Although lipoblastomas are benign, they rapidly enlarge enough to be discovered or cause symptoms. The most common symptom is a painless mass.² Magnetic resonance imaging (MRI) is an important tool for determining the anatomical extent, tissue involvement, and composition of tumors and designing a treatment strategy. The best surgical treatment is a complete resection including the edge of the tumor and long-term follow-up is recommended in case of recurrence.³

Lipoblastomas are frequently discovered as a soft tissue lesion of extremities, which account for 70% of total cases, and lipoblastomas of the lower limbs are more common than those of the upper limbs.³ They can also appear in deep soft tissues, such as the peritoneum, chest wall, oral cavity, mesentery, trunk, and neck.⁴ Perineum is a rare location of lipoblastomas with only 7 cases

been reported in the literature.

Case report

A 5-year-old girl presented with a peanut-sized “mass” in her right labia majora, there was no history of trauma, pain or discharge. The painless “mass” had gradually increased to approximately 5 cm in diameter in 6 months. No treatment was performed. Physical examination revealed a 5 cm × 2 cm × 3 cm cystic mass with high tension and acceptable mobility. Magnetic resonance imaging (MRI) of pelvis revealed a solid mass (5.3 cm × 2.6 cm × 3.3 cm) with fatty component and heterogeneous hyperintensity signal on axial T2 (*Figure 1A*) and T1 (*Figure 1B*). and reduced signal at fat suppression sequences demonstrating the fatty component of the lesion (*Figure 2*). The Doppler sonography showed little blood supply in the lesion (*Figure 3*). The tumor was completely removed by surgery. The pathologist confirmed that the mass was a lipoblastoma (*Figure 4*).

FIGURE 1 A-B. Large mass with HETEROGENEUS signal intensity on T2 AND T1 weighted imaging in the right labia majora

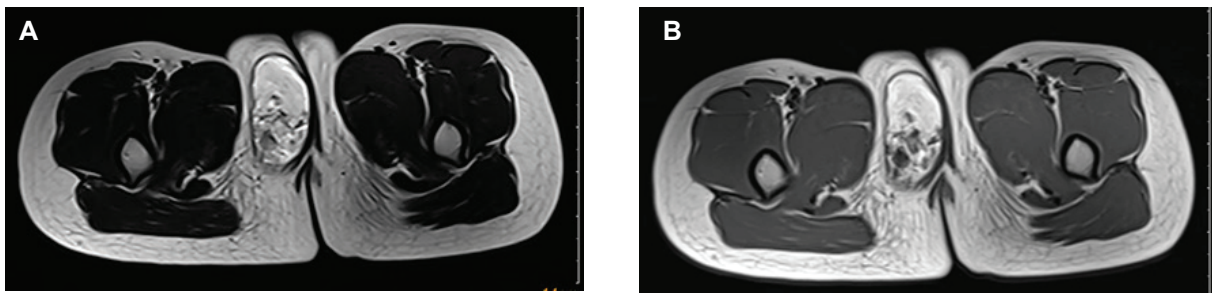
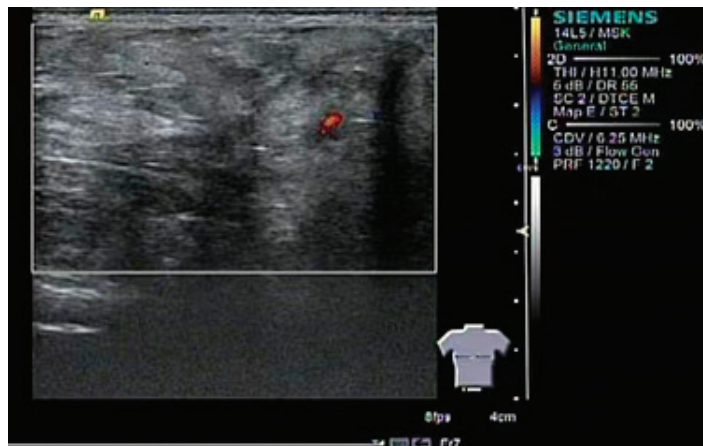
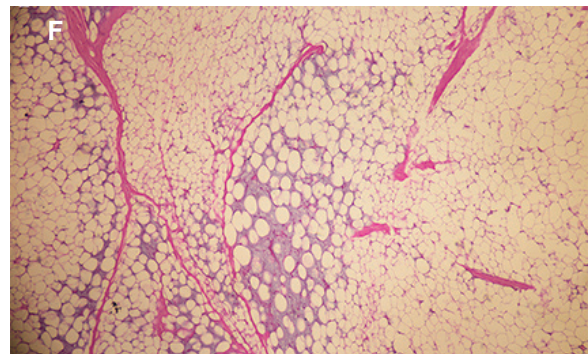
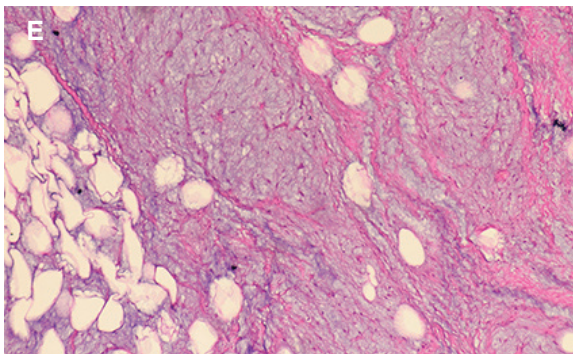


FIGURE 2. Fat-suppression imaging demonstrating reduced-signal intensity



FIGURE 3. Doppler sonography showing little blood supply in the lesion**FIGURE 4. Histological analysis shows adipoblastas (HE×100 and HE×10)**

DISCUSSION

In the present study we report a lipoblastoma on the right labia majora. The ultrasonic image shows that the echo is located in the fat layer and that the boundary is unclear. The interior is slightly hyperechoic and shows fiber strip separation. Doppler sonography shows little blood supply in the lesion. The information provided by ultrasound image allows us to understand the internal structure of lipoblastoma. Lipoblastoma can be divided into two pathologic types:⁵ local and diffuse. Localized and diffuse lipoblastoma differ in color Doppler ultrasound findings. The blood flow classification of localized lipoblastomas⁶ is mainly grade 0 or I, but the blood flow shunt of diffuse lipoblastoma is usually grade II or III. In short, the latter has more abundant blood flow, which explains why it is more prone to malignant transformation than the former.

Radiologically speaking, MRI multiple sequence imaging plays an indispensable role

in the location and characterization of tumor. MRI can definitively identify fat within a tumor. Especially fat-suppression techniques⁵ are valuable in the evaluation of lipoblastomas because even standard T1 and T2 cannot show the presence of adipose tissue in the tumor.

To understand lipoblastomas better, we need to be familiar with myxoid liposarcomas, which are similar to them. On the one hand, lipoblastomas commonly occur in infants and young children, whereas myxoid liposarcomas are common among adults. On the other hand, compared with those of lipoblastomas, the lobular structure of myxoid liposarcoma is not obvious, their fibrous septa are incomplete, and their mature adipocytes are concentrated in the lobular margin.⁷

Lipoblastomas are benign tumors unlikely to become malignant and distant metastases have never been reported. Depending on the location, lipoblastomas may oppress surrounding nerve and organs.⁸ Thus, total resection is the

treatment of choice with preservation of adjacent structures. Lipoblastomas have an excellent prognosis. However, some cases may recur, with a recurrence rate of approximately 14%-25%;⁹ therefore, ultrasound and MRI are the currently recommended for follow-up, especially in cases of incomplete excision or previous recurrence.

CONCLUSION

To date, lipoblastomas have rarely been described in the labia majora. In the present case, ultrasound and MRI revealed a regular mass with fat content in the right labia majora. Total resection is the optimum choice for diagnosis confirmation and treatment. In cases of incomplete excision or local recrudescence long-term observation must be performed to detect recurrence. ■

REFERENCES

1. Do NY, Cho SI, Park JH, Choi JY. Lipoblastoma arising from the submandibular region. *J Pediatr Surg.* 2008;43(11):e13-5.
2. Kalaivani Selvi S, Pradhan P, Rajesh NG, Gochhait D, Barwad A. Lipoblastoma presenting as a rapidly growing paravertebral mass and masquerading as myxoid liposarcoma on fine needle aspiration cytology. *Diag Cytopathol.* 2016;44(5):426-9.
3. Schultz E, Rosenblatt R, Mitsudo S, Weinberg G. Detection of a deep lipoblastoma by MRI and ultrasound. *Pediatr Radiol.* 1993;23(5):409-10.
4. El Amine O, Belghith M, Salhi H, Goucha A, Gamoudi A. Submandibular lipoblastoma: Case report of a rare tumor in childhood. *Avicenna J Med.* 2018;8(2):55-7.
5. Chung EB, Enzinger FM. Benign lipoblastomatosis. An analysis of 35 cases. *Cancer.* 1973;32(2):482-92.
6. Cheung VYT. Ultrasonography of benign vulvar lesions. *Ultrasonography.* 2018;37(4):355-60.
7. Choi HJ, Lee YM, Lee JH, Kim JW, Tark MS. Pediatric lipoblastoma of the neck. *J Craniofac Surg.* 2013;24(5):e507-10.
8. Jaafar R, Tang IP, Jong DE, Narihan MZ. Cervical lipoblastoma: An uncommon presentation. *Ear Nose Throat J.* 2015;94(7):E8-10.
9. Collins MH, Chatten J. Lipoblastoma/lipoblastomatosis: a clinicopathologic study of 25 tumors. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(10):1131-7.



Absceso de Brodie en la clavícula: una forma poco frecuente de presentación

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

RESUMEN

La osteomielitis (OM) se define como la inflamación ósea de origen infeccioso. La forma aguda es frecuente en la edad pediátrica. El absceso de Brodie es un tipo de osteomielitis subaguda, históricamente con baja incidencia, pero que actualmente se presenta un aumento de la misma.

De poca repercusión clínica, con pruebas de laboratorio inespecíficas y estudios radiológicos de difícil interpretación, es crucial la sospecha diagnóstica. Se asemeja a procesos neoplásicos, benignos o malignos. Recae en la experiencia del profesional realizar el diagnóstico adecuado.

El tratamiento consiste en antibioticoterapia, tanto parenteral como por vía oral, y eventualmente drenaje quirúrgico.

Presentamos una paciente sana que consultó por una tumoración en topografía de clavícula izquierda de 3 meses de evolución. Se realizó diagnóstico de absceso de Brodie, inició tratamiento y se obtuvo una buena respuesta.

Resulta imprescindible tener un alto índice de sospecha de esta entidad para no someter al paciente a estudios, pruebas invasivas o tratamientos erróneos, y evitar secuelas a futuro.

Palabras clave: absceso de Brodie; osteomielitis subaguda; absceso; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02937>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02937.eng>

Cómo citar: Ledo GN, Artese D, Álvarez NP, Lorenzo MN, et al. Absceso de Brodie en la clavícula: una forma poco frecuente de presentación. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202937.

^a Hospital Nacional de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Guillermo N. Ledo: guillermoledo@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 25-11-2022

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

Las infecciones osteoarticulares agudas tienen poca frecuencia en pediatría, entre 10 y 80 cada 100 000 niños. La osteomielitis (OM) es una infección limitada al hueso y es la forma más frecuente de infección osteoarticular en la infancia. Existen tres subtipos según su duración: aguda (menor a 2 semanas), subaguda (entre 2 semanas y 3 meses) y crónica (mayor a 3 meses); y según su patogenia puede adquirirse por vía hematógena, por inoculación directa o por contigüidad. En la población pediátrica, la forma aguda es la más observada y la vía hematógena, la principal forma de diseminación, lo que condiciona el tipo de agente causal interviniente.¹⁻³

Dentro de los síntomas característicos, encontramos dolor, eritema y edema de la zona afectada, signos poco categóricos e inespecíficos, que pueden producirse por una amplia variedad de afecciones.

Pueden estar involucrados diversos microorganismos, pero el agente causal más frecuente, común a todos los rangos etarios, es *Staphylococcus aureus* (SA).

Resulta importante el diagnóstico y tratamiento para evitar complicaciones, y disminuir la morbilidad asociada.

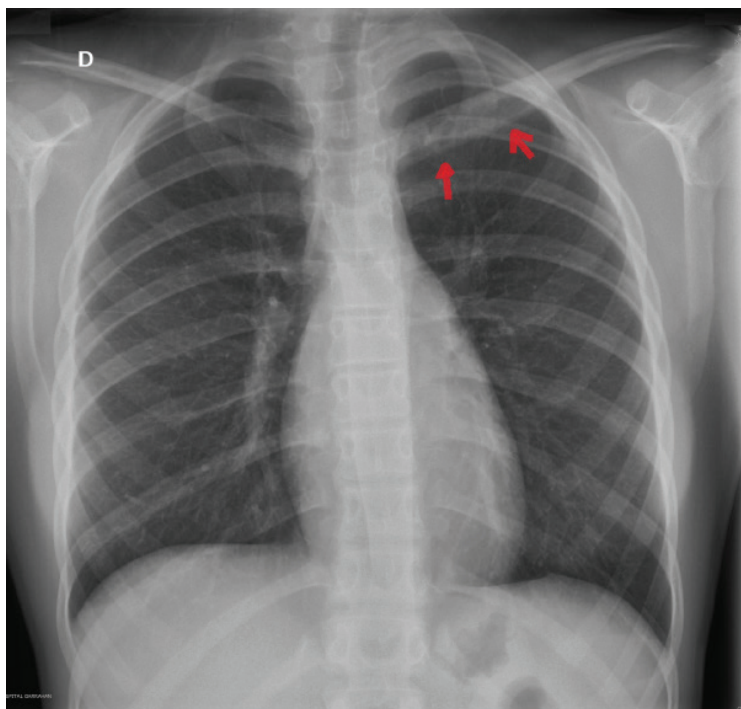
El absceso de Brodie (AB) es un tipo de OM subaguda hematógena, abscedada y localizada, con necrosis supurativa y rodeada de tejido de granulación. Fue descrito por primera vez en el año 1832 por Benjamin Brodie. Los síntomas son de comienzo insidioso por la poca respuesta inflamatoria sistémica que produce, al encontrarse encapsulado.^{4,5}

CASO CLÍNICO

Adolescente de 11 años de edad, previamente sana, consultó por tumoración de 3 meses de evolución en la clavícula izquierda, caracterizada por dolor y aumento del tamaño durante las 72 horas previas a la consulta. Había recibido tratamiento antibiótico en 2 oportunidades, sin respuesta adecuada.

Trajo a la consulta tomografía axial computada (TAC) sin contraste, realizada en otro centro, donde se observaban adenopatías en rango no adenomegálico a nivel de huecos axilares sin ningún otro dato positivo.

FIGURA 1. Telerradiografía de tórax



Se observa a nivel del 1/3 proximal de la clavícula izquierda ensanchamiento del hueso e imágenes radiolúcidas en su interior.

Durante la anamnesis, surgió que la niña realizaba acrobacia en tela como actividad deportiva y había presentado un traumatismo leve previamente a la aparición de esta lesión 4 meses atrás.

Al examen físico, se observó lesión indurada de 2 cm × 2 cm, fija, dolorosa a la palpación y eritematosa en 1/3 proximal de la clavícula izquierda, sin ningún otro signo positivo.

En este contexto, se solicitó radiografía de tórax, donde se observó imagen radiolúcida en la clavícula (*Figura 1*); ecografía de partes blandas de tórax en la cual se visualizó, en el espesor del músculo esternocleidomastoideo izquierdo, colección abscedada en íntimo contacto con clavícula homolateral, que medía aproximadamente 2,7 cm x 1,9 cm x 1,6 cm (L × T × AP). Se realizaron 2 hemocultivos negativos. Laboratorio con reactantes de fase aguda (eritrosedimentación y proteína C reactiva) aumentados.

Por epidemiología y dadas las características de la lesión con poca repercusión sistémica y el tiempo prolongado de evolución, comenzó catastro para tuberculosis, que resultó negativo.

Se realizó resonancia magnética nuclear de cuello, donde se observaron hallazgos característicos de osteomielitis asociada a colección purulenta de partes blandas. Se consideró un posible origen bacteriano o por micobacterias (*Figura 2*).

Se realizó *toilette* quirúrgica. Se enviaron muestras para cultivo y anatomía patológica. Comenzó tratamiento con vancomicina. A las 24 horas, se informó el desarrollo de *S. aureus* meticilino sensible (SAMS); se rotó antibiótico a cefalotina 100 mg/kg/día.

Durante la internación, fue necesaria una nueva *toilette* quirúrgica por empeoramiento local de los signos clínicos. Cumplió antibioticoterapia parenteral durante 14 días y, con mejoría tanto clínica como de parámetros de laboratorio, se otorgó el egreso hospitalario con cefalexina 100 mg/kg/día por tiempo prolongado. Presentó buena evolución clínica al completar 6 meses de tratamiento por vía oral.

DISCUSIÓN

Si bien las formas de OM agudas son las más frecuentes en la edad pediátrica, en la actualidad se registra un incremento de las variantes subagudas. Se cree que podría deberse a mayor resistencia del huésped, menor virulencia del germen y/o exposición previa a antibióticos,

lo que origina que la infección quede limitada al hueso.⁴

Al ser la vía de diseminación más frecuente la hematógena, la parte del hueso mayormente involucrada es la metáfisis, por estar más vascularizada. Allí se produce inflamación, lo que origina destrucción ósea y acumulación de pus. Como la evolución es insidiosa, se sintetiza hueso nuevo que rodea a la infección (involucro). Si este hueso afectado fistuliza y drena a estructuras subyacentes, se interrumpe la vascularización, se produce necrosis y da lugar a lo que conocemos como secuestro.

El aumento de la presión intraósea, secundario a este proceso, puede llevar a la disrupción de la cortical, drenando material y dando lugar a la formación de abscesos subperiósticos, más comúnmente en población pediátrica por ser la cortical fácil de romper y el periostio deformable.

En cuanto a los microorganismos involucrados, el agente causal más frecuente, común a todos los rangos etarios, es *Staphylococcus aureus*. Otras bacterias involucradas son *Streptococcus* grupo B, *Haemophilus influenzae*, *Kingella kingae* (en niños de 1 a 4 años), *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y otras bacterias gramnegativas. En adolescentes, debemos considerar también *Neisseria gonorrhoeae*. Otro agente causal para tener en cuenta en nuestro medio, dada su prevalencia, es *Mycobacterium tuberculosis*.^{1,2,4,5}

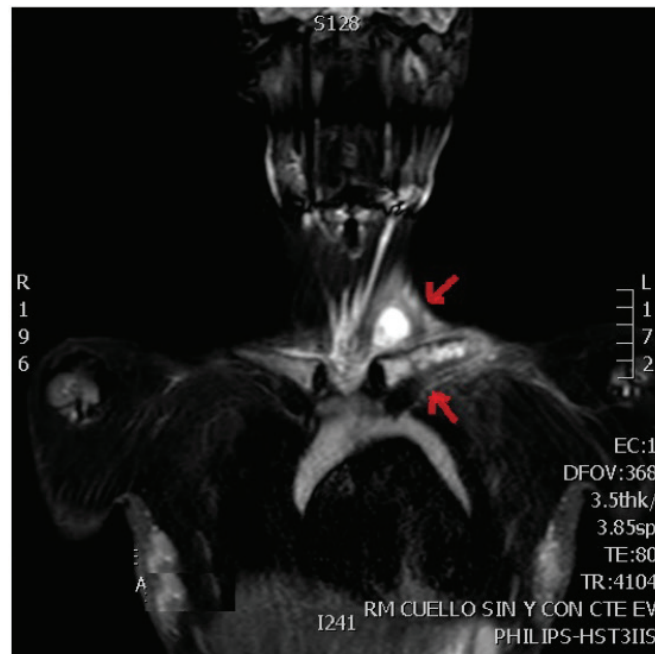
El AB es una forma de OM subaguda con poca repercusión clínica a nivel sistémico. Su diagnóstico es dificultoso y se confunde con otras patologías. Compromete metáfisis de los huesos largos, principalmente la tibia, siendo extremadamente infrecuente la localización en la clavícula; existen pocos casos publicados.^{6,7}

En cuanto a las manifestaciones clínicas, es característico el dolor, habitualmente nocturno, con escasa reacción local (eritema, edema). Los hemocultivos generalmente son negativos y se observa en el laboratorio un incremento en reactantes de fase aguda.

En la radiografía, podemos ver una imagen lítica a nivel metafisario, con reborde escleroso. En la RMN se observa en secuencias T1 un signo característico, llamado *signo de penumbra* (área de intensidad moderada que rodea una zona hipointensa –absceso–) que, si bien puede observarse en otras patologías, contribuye a la sospecha del AB.⁸

El diagnóstico es clínico e imagenológico, y el estudio histopatológico contribuye a confirmarlo.

Basándonos en la clínica, estudios por

FIGURA 2. Resonancia magnética de cuello

Se evidencia compromiso de clavícula izquierda en su porción proximal asociado a afectación de plano de partes blandas regionales. Clavícula izquierda aumentada de diámetro en sus 2/3 mediales, con aumento de señal medular en secuencias sensibles a líquido, irregularidad cortical, periostitis laminar con colección laminar subperióstica de alta señal.

imágenes y localizaciones, se pueden plantear diversos diagnósticos diferenciales, tanto tumorales (benignos o malignos) como no tumorales, como por ejemplo fracturas, osteoma osteoide, granuloma eosinofílico, quiste óseo, neuropatía de Charcot. Pensando en patología neoplásica, no debemos dejar de hacer referencia a los secundarismos o sarcoma de Ewing.

El tratamiento del AB consiste en la administración secuencial de antibióticos parenterales, continuando con la vía oral. No es infrecuente que deba asociarse cirugía para asegurar el drenaje de las colecciones y de esta manera mejorar el ambiente local para lograr un mayor alcance de la medicación antimicrobiana. Además, esto permite obtener muestras para cultivos que posibilitarán ajustar el tratamiento dependiendo del germen aislado.

Es necesario considerar el AB dentro de los diagnósticos diferenciales de lesiones óseas, fundamentalmente cuando se trata de localizaciones atípicas, para evitar someter al paciente a procedimientos o tratamientos innecesarios o inadecuados, y disminuir así la morbilidad y complicaciones que pudieran estar asociadas. ■

REFERENCIAS

1. Gornitzky AI, Kim AE, O'Donnell J, Swarup I. Diagnosis and Management of Osteomyelitis in Children. *JBJS Rev.* 2020;8(6):e1900202.
2. Silva CI, Figueroa MJ, Cañete I, Hodgson F, Gündel PA. Absceso de Brodie, una patología de difícil diagnóstico. *Rev Chil Pediatr.* 2020;91(6):947-52.
3. Llerene Freire LF, Guaman Gavilanes JM, Suarez Caillagua YS, Martínez López JA, et al. Osteomielitis: Abordaje diagnóstico terapéutico. *Arch Venez Farmacol Ter.* 2019;38(1):53.
4. Moragues Sbert G, Soleto Roncero MJ, Mangada A, Toribio Pons JA. Absceso de Brodie. *Acta Pediatr Esp.* 2006;64(9):443-5.
5. Gómez Morón E, Gómez Miranda RI, Bas Alcolea P, Estévez Eijo A, et al. Absceso de Brodie: Diagnóstico Diferencial con Patologías Tumorales. En 36 Congreso Nacional SERAM. 25 al 28 de mayo de 2022. Málaga: Sociedad Española de Radiología Médica / Colegio Interamericano de Radiología (CIR). [Consultado: 9 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/9177>
6. van der Naald N, Smeeing DP, Houwert RM, Hietbrink F, et al. Brodie's Abscess: A Systematic Review of Reported Cases. *J Bone Jt Infect.* 2019;4(1):33-9.
7. Lynch T, Siu R, Bates T, Cuenca R. A Rare Presentation of Brodie Abscess in the Clavicle. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2021;5(4):e20.00249.
8. Wright W. Penumbra sign of Brodie's abscess. *Braz J Infect Dis.* 2020;24(3):264-5.



Brodie abscess in the clavicle: an uncommon presentation

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

ABSTRACT

Osteomyelitis is defined as an inflammation of the bone caused by infection. Acute osteomyelitis is common in pediatrics. A Brodie abscess is a type of subacute osteomyelitis, with a historically low incidence; however, its incidence is currently increasing.

Given its little clinical impact, with non-specific laboratory tests and radiological studies of difficult interpretation, diagnostic suspicion is crucial. It resembles neoplasms, either benign or malignant. An adequate diagnosis falls on the health care provider's experience.

Treatment consists of antibiotics, both parenteral and oral, with potential surgical drainage.

Here we describe the case of a healthy female patient with a tumor found in the topography of the left clavicle 3 months before. She was diagnosed with Brodie abscess; treatment was started with a good response.

A high index of suspicion of Brodie abscess is critical to avoid invasive tests and studies or inadequate treatments, and to prevent future sequelae.

Keywords: *Brodie abscess; acute osteomyelitis; abscess; pediatrics.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02937.eng>

To cite: Ledo GN, Artese D, Álvarez NP, Lorenzo MN, et al. Brodie abscess in the clavicle: an uncommon presentation. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202937.

^a Hospital Nacional de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Guillermo N. Ledo: guillermoledo@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 11-25-2022

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

Acute osteoarticular infections are uncommon in pediatrics, between 10 and 80 per 100 000 children. Osteomyelitis (OM) is a bone infection and is the most frequent form of osteoarticular infection in childhood. There are 3 subtypes of OM, depending on its duration: acute (less than 2 weeks), subacute (between 2 weeks and 3 months), and chronic (more than 3 months); according to its pathogenesis, OM may be disseminated by hematogenous route, by direct inoculation, or from a contiguous site. In the pediatric population, acute OM is the most common type observed and the hematogenous route is the main form of dissemination, which determines the type of causative agent involved.¹⁻³

The typical symptoms include pain, erythema and edema of the affected area, and undefined and non-specific signs, which may be caused by a wide variety of conditions.

Several microorganisms may be involved, but the most frequent causative agent, common in all age groups, is *Staphylococcus aureus* (SA).

Diagnosis and treatment are important to prevent complications and reduce the associated

morbidity.

Brodie abscess (BA) is a type of subacute, hematogenous, abscessed, localized OM, with suppurative necrosis and surrounded by granulation tissue. It was first described in 1832 by Benjamin Brodie. The onset of symptoms is insidious due to the low systemic inflammatory response it causes, as it is encapsulated.^{4,5}

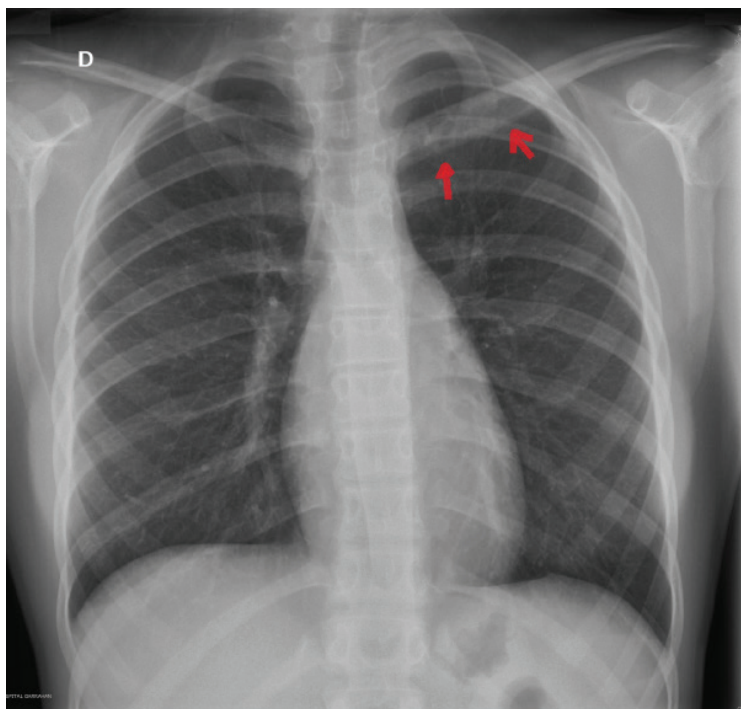
CASE REPORT

A previously healthy 11-year-old adolescent girl consulted for a tumor in the left clavicle for the past 3 months, characterized by pain and an increase in size in the 72 hours prior to consultation. She had received antibiotics on 2 occasions, but did not respond adequately.

At the consultation, she provided a computed tomography (CT) without contrast, performed in another facility, which showed axillary lymphadenopathies of normal size without any other relevant data.

During history taking, it was observed that the patient did aerial silks as a sports activity and had experienced mild trauma prior to the onset of this lesion 4 months before.

FIGURE 1. Chest teleradiograph



Widening is observed at the level of the proximal third of the left clavicle with radiolucent images inside.

On physical examination, a fixed, tender, erythematous area of induration measuring 2 cm x 2 cm was observed on the proximal third of the left clavicle, with no other positive findings.

In this context, the chest X-ray showed a radiolucent image in the clavicle (*Figure 1*); the soft tissue chest ultrasound showed an abscessed collection in the left sternocleidomastoid muscle in close contact with the left clavicle, which measured approximately 2.7 cm x 1.9 cm x 1.6 cm (L x T x AP). Two blood cultures were negative. The laboratory tests showed increased acute phase reactants (erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein).

Due to epidemiology and given the characteristics of the lesion with little systemic impact and a prolonged course, the patient was tested for tuberculosis, which was negative.

The magnetic resonance imaging (MRI) of the neck showed the characteristic findings of osteomyelitis associated with soft tissue purulent collection. A possible bacterial or mycobacterial origin was suspected (*Figure 2*).

A surgical debridement was performed. The specimens were sent for culture and pathological examination. Treatment with vancomycin was started. At 24 hours, the development of methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) was reported; antibiotics were changed to cephalothin 100 mg/kg/day.

During hospitalization, a new surgical debridement was necessary due to local worsening of clinical signs. The patient completed parenteral antibiotics for 14 days with improved clinical and laboratory parameters and she was discharged from the hospital with cephalexin 100 mg/kg/day for a prolonged period of time. After completing 6 months of oral treatment, her clinical course was good.

DISCUSSION

Although the acute forms of OM are the most common in the pediatric age group, subacute variants are currently increasing. It is believed that this may be due to a greater host resistance, a lower microorganism virulence, or previous exposure to antibiotics, which causes the infection to be limited to the bone.⁴

As the most frequent route of dissemination is hematogenous, the most affected part of the bone is the metaphysis, as it is more vascularized. This is where the inflammation occurs, which causes bone destruction and pus collection. With an insidious course, new bone is synthesized

surrounding the infection (involucrum). If a fistula occurs in the affected bone, which may drain to underlying structures, vascularization is interrupted and necrosis develops, which leads to what is known as bone sequestration.

The increase in intraosseous pressure, secondary to this process, may cause disruption of the cortical bone, draining material and forming subperiosteal abscesses, more commonly in the pediatric population because the cortical bone breaks easily and the periosteum is deformable.

In relation to microorganisms involved, the most frequent causative agent, common in all age groups, is *Staphylococcus aureus* (SA). Other bacteria involved include group B *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Kingella kingae* (in children aged 1 to 4 years), *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, and other gram-negative bacteria. In adolescents, *Neisseria gonorrhoeae* should also be taken into account. Another causative agent to be considered in our setting is *Mycobacterium tuberculosis*.^{1,2,4,5}

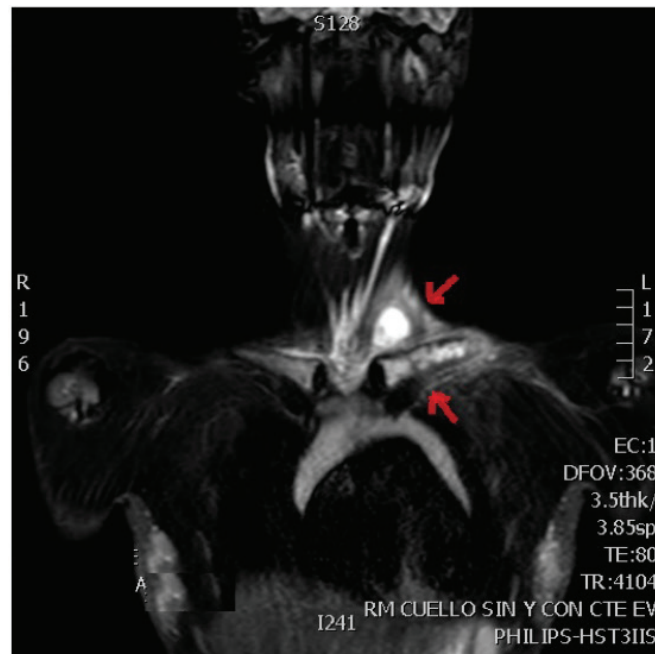
A Brodie abscess is a form of subacute OM with little clinical systemic impact. It is difficult to diagnose and may be confused with other conditions. It affects the metaphyses of the long bones, mainly the tibia, and is extremely uncommon in the clavicle; only few cases have been published.^{6,7}

Its characteristic clinical manifestations include pain, usually during the night, with little local reaction (erythema, edema). Blood cultures are generally negative and an increase in acute phase reactants is observed in the laboratory tests.

The X-ray shows a lytic image at the metaphyseal level, with a sclerotic rim. The MRI shows a characteristic sign in T1 sequences, called the *penumbra sign* (an area of moderate intensity surrounding a hypointense area—abscess—) which, although it may be observed in other conditions, contributes to the suspicion of Brodie abscess.⁸

The diagnosis is made based on clinical and imaging findings, and the histopathological examination helps to confirm it.

Based on clinical findings, imaging studies, and location, various differential diagnoses may be considered, such as a tumor (benign or malignant) or a non-tumor pathology, e.g., fracture, osteoid osteoma, eosinophilic granuloma, bone cyst, neuropathic arthropathy. When considering a neoplastic disease, secondary conditions or Ewing's sarcoma should also be taken into account.

Figure 2. Magnetic resonance imaging of the neck

The proximal third of the left clavicle is affected, associated with regional soft tissue involvement. The diameter of the medial two-thirds of the left clavicle is increased, with bone marrow signal enhancement in fluid-sensitive sequences, cortical irregularity, laminar periostitis, and enhanced subperiosteal laminar collection.

The treatment of a Brodie abscess consists of the sequential administration of parenteral antibiotics, followed by oral antibiotics. Surgery is also common to ensure drainage of the collections and thus improve the local environment to achieve a greater antibiotic effect. Surgery also allows to obtain specimens for cultures that will make it possible to adjust the treatment depending on the isolated microorganism.

It is necessary to consider a Brodie abscess in the differential diagnosis of bone lesions, especially in the case of atypical locations, to spare the patient unnecessary or inadequate procedures or treatments, and thus reduce the potentially associated morbidity and complications. ■

REFERENCES

- Gornitzky AI, Kim AE, O'Donnell J, Swarup I. Diagnosis and Management of Osteomyelitis in Children. *JBJS Rev.* 2020; 8(6):e1900202.
- Silva CI, Figueroa MJ, Cañete I, Hodgson F, Gündel PA. Absceso de Brodie, una patología de difícil diagnóstico. *Rev Chil Pediatr.* 2020; 91(6):947-52.
- LLerene Freire LF, Guaman Gavilanes JM, Suarez Caillagua YS, Martínez López JA, et al. Osteomielitis: Abordaje diagnóstico terapéutico. *Arch Venez Farmacol Ter.* 2019; 38(1):53.
- Moragues Sbert G, Soleto Roncero MJ, Mangada A, Toribio Pons JA. Absceso de Brodie. *Acta Pediatr Esp.* 2006; 64(9):443-5.
- Gómez Morón E, Gómez Miranda RI, Bas Alcolea P, Estévez Eijo A, et al. Absceso de Brodie: Diagnóstico Diferencial con Patologías Tumorales. In 36 Congreso Nacional SERAM. 25 al 28 de mayo de 2022. Málaga: Sociedad Española de Radiología Médica/Colegio Interamericano de Radiología (CIR). [Accessed on: February 9th, 2023]. Available at: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/9177>
- van der Naald N, Smeeing DP, Houwert RM, Hietbrink F, et al. Brodie's Abscess: A Systematic Review of Reported Cases. *J Bone Jt Infect.* 2019; 4(1):33-9.
- Lynch T, Siu R, Bates T, Cuenca R. A Rare Presentation of Brodie Abscess in the Clavicle. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2021;5(4):e20.00249.
- Wright W. Penumbral sign of Brodie's abscess. *Braz J Infect Dis.* 2020; 24(3):264-5.

Presentación del nuevo caso clínico

En el próximo número se publicará el diagnóstico, manejo y tratamiento de este caso.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente varón de 4 meses de edad que consultó por una lesión cutánea reticular eritematoviolácea, asintomática, presente desde los 2 o 3 días de vida, cuya coloración se había ido acentuando con el transcurso del tiempo. Como antecedentes patológicos, tenía diagnóstico de reflujo gastroesofágico, que no requería tratamiento farmacológico. Al examen físico, en cara anterointerna de tercio distal de muslo izquierdo, se observaba una mácula reticulada eritematoviolácea, de contornos poco definidos, que apenas se atenuaba con la digitopresión y que no tenía aumento de temperatura, induración, soplo, frote ni áreas atróficas o ulceradas (*Figura 1*). Sin compromiso del miembro contralateral,

ni asimetrías en longitud o diámetro entre las extremidades. El resto del examen físico no presentaba hallazgos de relevancia. La madre refirió que su pediatra lo había derivado por esta lesión a Dermatología Infantil y hasta el momento le había solicitado fondo de ojos, ecografía de caderas (como parte del cribado habitual del recién nacido), ecografía cerebral y de partes blandas con *Doppler* color de la lesión de miembro inferior izquierdo, todos ellos dentro de parámetros normales.

¿Cuál es su diagnóstico?

- a. *Cutis marmorata* fisiológica
- b. *Cutis marmorata* telangiectásica congénita
- c. Síndrome de Klippel-Trenaunay

FIGURA 1. Primera consulta a los 4 meses de edad



Mácula eritematoviolácea de aspecto reticulado en miembro inferior izquierdo, sin signos de atrofia, ulceración ni hipotrofia del miembro.

Para poder votar ingrese a: <http://www.sap.org.ar/archivos>

JAMA NETW OPEN. 2023;6(3):E231165.

Efecto de una dieta exclusiva de leche humana en el microbioma intestinal en bebés prematuros: un ensayo clínico aleatorizado

Effect of an Exclusive Human Milk Diet on the Gut Microbiome in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial

Embleton ND, Sproat T, Uthaya S, Young GR, et al.

RESUMEN

Importancia: el efecto de usar una dieta exclusiva de leche humana en comparación con una que usa productos bovinos en bebés prematuros es incierto, pero algunos estudios demuestran tasas más bajas de morbilidades neonatales clave. Una posible vía de mediación sería el microbioma intestinal.

Objetivo: determinar el efecto de una dieta exclusiva de leche humana sobre la riqueza bacteriana intestinal, la diversidad y las proporciones de taxones específicos en lactantes prematuros desde el reclutamiento hasta las 34 semanas de edad posmenstrual.

Diseño, ámbito y participantes: en este ensayo clínico aleatorizado realizado en 4 unidades de cuidados intensivos neonatales en el Reino Unido de 2017 a 2020, los análisis de microbioma fueron ciegos al grupo. Los lactantes de menos de 30 semanas de gestación que sólo habían recibido leche materna fueron reclutados antes de las 72 horas de edad. El análisis estadístico se realizó desde julio de 2019 hasta septiembre de 2021.

Intervenciones: dieta exclusiva de leche humana usando leche humana pasteurizada para cualquier déficit en el suministro de leche de la propia madre y fortificantes derivados de la leche humana (intervención), en comparación con fórmula bovina y fortificante derivado de bovinos (control) hasta las 34 semanas de edad posmenstrual. Los fortificantes comenzaron al tolerar 150 ml/kg/día, dentro de las 48 horas siguientes.

Principales resultados y medidas: perfil del microbioma intestinal, incluida la diversidad alfa y beta, y la presencia de taxones bacterianos específicos.

Resultados: de 126 bebés prematuros incluidos en el estudio, 63 fueron aleatorizados al grupo control (mediana [IQR] de gestación:

27,0 semanas [26,0-28,1 semanas]; mediana [IQR] de peso al nacer: 910 g [704-1054 g]; 32 [51 %] hombres) y 63 fueron aleatorizados al grupo intervención (mediana [IQR] de gestación: 27,1 semanas [25,7-28,1 semanas]; mediana [IQR] de peso al nacer: 930 g [733-1095 g]; 38 [60 %] hombres). Se analizaron 472 muestras de heces de 116 lactantes. No hubo diferencias en la riqueza bacteriana o la diversidad de Shannon a lo largo del tiempo, o a las 34 semanas entre los grupos de prueba. El grupo de dieta exclusiva de leche humana había reducido la abundancia relativa de *Lactobacillus* después del ajuste por factores de confusión (estimación del coeficiente, 0,056; $P = 0,03$), pero no después del ajuste de la tasa de descubrimiento falso. No hubo diferencias en el tiempo hasta la alimentación completa, enterocolitis necrosante u otras morbilidades neonatales clave.

Conclusiones y relevancia: en este ensayo clínico aleatorizado en bebés prematuros que usaron fórmulas y/o fortificantes derivados de leche humana para permitir una dieta exclusiva de leche humana, no hubo efectos en las medidas generales de la diversidad bacteriana intestinal, pero hubo efectos en taxones bacterianos específicos anteriormente asociados con la recepción de leche humana. Estos hallazgos sugieren que el impacto clínico de los productos derivados de la leche humana no se modula a través de mecanismos microbióticos.

COMENTARIO

Se trata de un trabajo con un buen diseño, que aborda un tema de mucha trascendencia como es la atención del prematuro en la sala de cuidados intensivos neonatales, con el objetivo de disminuir su morbilidad. En ese sentido, existe evidencia que demuestra el rol protector de la leche materna frente a complicaciones tales como la enterocolitis necrotizante y la sepsis tardía que contribuyen significativamente a la mortalidad en este grupo.

Interpretar cuáles son los mecanismos implicados en este efecto protector es de vital importancia para desarrollar líneas preventivas bien consolidadas. La microbiota intestinal como mediador de este efecto biológico es una explicación muy razonable.¹

*Varios trabajos demuestran la diferencia en la composición de la microbiota intestinal (con mayor abundancia de *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*) de bebés de término y prematuros alimentados con leche materna exclusiva, en relación a los*

alimentados con fórmula exclusivamente.

En este trabajo, Embleton y col. no encontraron una diferencia significativa en la composición de la microbiota entre los dos grupos, ni tampoco una menor frecuencia de complicaciones en los alimentados con leche humana en forma exclusiva.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que ambos grupos recibieron leche de madre y que la diferencia de alimentación fue sólo en el complemento y en los fortificadores, que en el grupo control derivaban de la leche de vaca, mientras que en el grupo de intervención se hizo con leche humana de banco y fortificador derivado de leche humana. Es decir que la leche humana, con todos sus componentes bioactivos estuvo presente en ambos grupos.

Una posibilidad es que el efecto beneficioso de la leche humana sea independiente de la modulación de la microbiota y que sea ejercido por todos los otros principios bioactivos (lisozima, lactoferrina, etc.) o aún por los mismos prebióticos de la leche humana, que además de intervenir en la modulación de la microbiota tienen efectos sistémicos propios, habida cuenta de que son detectados en la orina, a razón aproximada del 1 % de su ingesta.²

Desde el punto de vista específico de la microbiota es dable destacar otros tres conceptos muy importantes. Uno de ellos es la biogeografía de la microbiota, esto es la distribución de sus componentes a lo largo del intestino delgado y grueso, con preferencia sobre la zona ileocecal, especialmente de las bacterias en contacto directo con la mucosa intestinal que es donde mejor se establece el “diálogo” entre la comunidad bacteriana y el sistema inmunológico submucoso. Esto no está representado por los estudios en materia fecal de la microbiota, que es el resumen final de todas las bacterias libres en el intestino.^{3,4}

Otro dato importante de este estudio es que por la metodología utilizada (secuenciación del gen 16s rRNM) no se pudieron detectar diferencias dentro de la misma especie, cuando se ha demostrado una distinta capacidad de trabajo comunitario metabólico dentro de las mismas bifidobacterias, siendo la Bifidobacteria infantis la más activa dentro de este género.⁵

Por otro lado, todos los efectos beneficiosos vinculados a las bacterias “saludables” tienen que ver con sus productos metabólicos (especialmente los ácidos grasos de cadena corta) por lo cual sería mucho más conducente

y claro realizar estudios metabolómicos de la microbiota, ya que la misma se trata de un ecosistema con una gran actividad metabólica (es importante conocer cómo “trabajan” más que quiénes son).⁶

Dr. Omar Tabacco 

Servicio de Gastroenterología y Nutrición.
Sanatorio de Niños de Rosario.
Rosario, Argentina

REFERENCIAS

1. Diggikar S. Neonatal Microbiome: A Complex Invisible Organ and Its Evolving Role in Neonatal Illness and Beyond. *J Clin Neonatol*. 2019;8(1):5-9.
2. Bode L. Human Milk Oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22(9):1147-62.
3. Thursby E, Juge N. Introduction to the Human Microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-36.
4. Donaldson GP, Lee SM, Masmanian SK. Gut Biogeography of the Bacterial Microbiota. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(1):20-32.
5. Donovan S. Promoting bifidobacteria in the human infant intestine: why, how, and which one?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(6):648-9.
6. Niemarkt HJ, De Meij T, van Ganzewinkel CJ, de Boer NKH, et al. Necrotizing Enterocolitis, Gut Microbiota and Brain Development: Role of the Brain-Gut Axis. *Neonatology*. 2019;115(4):423-31.

ARCH DIS CHILD. 2022;107(11):1023-1028.

Manejo de líquidos en la cetoacidosis diabética en niños: revisión sistemática y metanálisis

Diabetic ketoacidosis fluid management in children: systematic review and meta-analyses
Hamud AA, Mudawi K, Shamekh A, Kadri A, Powell C, Abdelgadir I.

RESUMEN

Importancia: la cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación grave de la diabetes mellitus tipo 1, que puede provocar morbilidad y mortalidad significativa.

Objetivos: comparar la seguridad y la eficacia de los regímenes de fluidos intravenosos libres versus conservadores en el tratamiento de la CAD en niños.

Fuente de datos y selección de estudios: se incluyeron bases de datos hasta enero de 2022: MEDLINE, EMBASE, CINAHL y el Registro Central de Cochrane de Ensayos

Controlados. Solo se evaluaron ensayos controlados aleatorios (ECA) que incluyeron niños menores de 18 años. Dos revisores realizaron la evaluación y extracción de datos.

Extracción y síntesis de datos: se incluyeron tres estudios de 1536 citas.

Resultados principales: el tiempo de recuperación de la CAD; la frecuencia de admisión en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP); desarrollo de edema cerebral; reducción en la escala de coma de Glasgow (GCS); desarrollo de insuficiencia renal aguda y mortalidad por todas las causas.

Resultados: se incluyeron tres ECA (n = 1457). No se observaron diferencias en la reducción de GCS (RR = 0,77, IC95%: 0,44 a 1,36) o desarrollo de edema cerebral (RR = 0,50, IC95%: 0,15 a 1,68). El tiempo de recuperación de la CAD fue mayor en el grupo conservador (diferencia de medias = 1,42; IC95%: 0,28 a 2,56). El tiempo hasta el alta hospitalaria, los eventos adversos o adversos graves fueron comparables en los dos grupos estudiados.

Conclusión: a partir de este metanálisis no hay evidencia que la velocidad de administración de fluidos tenga algún efecto sobre eventos adversos neurológicos u otros, tampoco sobre la duración de la estancia hospitalaria.

COMENTARIO

Todavía en la actualidad existen controversias relacionadas a la cantidad y velocidad de infusión de líquidos en la cetoacidosis diabética (CAD) y su posible relación con distintos eventos adversos, como el edema cerebral (EC). La fisiopatogenia del EC aún no es conocida en su totalidad, pero evidencia reciente indicaría que ni la velocidad de administración ni la composición de los líquidos intravenosos influyen en el desarrollo de esa complicación.¹

El resultado del metaanálisis recientemente presentado por Hamud y col.² parece confirmar esta hipótesis, reforzando la idea que no se debe restringir innecesariamente la administración de líquidos en la CAD, si el estado de hidratación lo requiere.

Por otro lado, los trabajos incluidos utilizaron distintos esquemas de hidratación similares a los utilizados en nuestra práctica habitual, pero ninguno de estos incluyó insulina subcutánea como tratamiento. En un trabajo retrospectivo donde se incluyeron más de 500 casos de CAD en los que se administró insulina por vía subcutánea, tampoco se observó aumento de la prevalencia de edema cerebral con respecto a la bibliografía,³ confirmando el hallazgo del trabajo de Hamud.

Un estudio comparando dos diferentes protocolos para el tratamiento de casos graves de debut de CAD, evidenció que el empleo de diferentes aportes de líquido y sodio no incrementan el riesgo de EC, siempre que se cumpliera con los estándares establecidos por la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD).⁴

Los resultados del estudio de Hamud refuerzan que el riesgo de lesión cerebral no parece estar asociado con diferencias en los protocolos de hidratación. Por lo tanto, los médicos no deben restringir innecesariamente la administración de líquidos si los signos clínicos sugieren la necesidad de expansión del volumen circulatorio.

Juan Pablo Ferreira 

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

REFERENCIAS

1. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, Stoner MJ, et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2275-87.
2. Hamud AA, Mudawi K, Shamekh A, Kadri A, et al. Diabetic ketoacidosis fluid management in children: systematic review and meta-analyses. *Arch Dis Child*. 2022;107(11):1023-8.
3. González Pannia P, Balboa R, Navarro R, Nocita MF, et al. Prevalencia de edema cerebral en pacientes con cetoacidosis diabética. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(5):332-6.
4. Maurice L, Julliard S, Polak M, Bismuth E, et al. Management of severe inaugural diabetic ketoacidosis in paediatric intensive care: retrospective comparison of two protocols. *Eur J Pediatr*. 2022;181(4):1497-506.

Casos y Referencias

TUMOR EMBRIONARIO MUY INDIFERENCIADO DEL BLASTEMA RENAL, EN UNA NIÑA DE 4 MESES

POR LOS

DRES. ENRIQUE A. BERETERVIDE y LUIS A. PARODI

Una nueva observación de tumor renal traemos hoy a la consideración de esta asamblea; su diferencia esencial en relación con las dos que comentamos el año pasado en este mismo lugar, estriba en la muy temprana edad de su aparición, en su rápida evolución y crecimiento y en la naturaleza quística del mismo. Su tendencia a las metástasis y generalización hicieron que no obstante las esperanzas que alentáramos por la mejoría evidente que se inició durante los 15 días que siguieron a la brillante nefrectomía que realizara el Prof. Ricardo Donovan, se vieran pronto defraudadas por la reaparición de los vómitos, la pérdida de peso, la intensa anemia y el aumento considerable del volumen del hígado, manifestaciones estas cuyo curso no pudo desviar la radioterapia que siguió a la intervención quirúrgica.

Veamos cuál es su breve historia, para puntualizar luego algunos hechos dignos de ser destacados.

Juan Carlos L., de 4 meses. Ingresó el 10 de abril de 1947.

Antecedentes hereditarios: Padres sanos, jóvenes, primer hijo.

Antecedentes personales: Nacido a término de parto normal, con 2.800 g de peso. Los tres primeros meses pecho solo; luego, leche de vaca diluida.

Enfermedad actual: Desde hace un mes y medio, vómitos e inapetencia; examinado por un colega, encuentra un enorme abultamiento del abdomen y una tumoración que ocupa todo el flanco e hipocondrio izquierdo. En estas condiciones lo internan en la cuna 45.

Estado actual: Peso, 4.200 g. Marcada palidez, polipnea, respiración tipo torácico; bases altas, vómitos. Sorprende de inmediato el enorme volumen del abdomen, particularmente a expensas del lado izquierdo; discreta red venosa, piel reluciente, tensa y propulsión del ombligo.

A la palpación se encuentra una masa dura, renitente, a gran tensión que ocupa todo el hemiabdomen izquierdo, siendo mate a la percusión. Su límite interno (derecho) sobrepasa de tres traveses de dedo la línea media abdominal y a la altura del ombligo. Su superficie es lisa y su forma ovoidea. En el resto del abdomen, timpanismo.

El análisis de sangre, salvo una anemia no muy marcada, es normal; en la orina sólo se encuentran algunos hematíes, siendo el resto normal.

* Comunicación presentada a la Sociedad Argentina de Pediatría en la sesión del 22 de junio de 1948.

Al día siguiente del ingreso, 11 de abril, se hace una radiografía de abdomen con *enema opaco* (Fig. 1). Una vez más confirmamos lo que en anteriores comunicaciones hemos expresado, vale decir, que los tumores renales se comportan diferentemente en el niño y en el adulto, en lo que se refiere a la posición del colon bis a bis del tumor. Aunque hemos de volver sobre el punto, destacamos desde ya que en el niño *el colon descendente es rechazado hacia adentro y abajo*, sea este de riñón o de bazo, en contra de lo que ocurre en el adulto. En el último, según opinión general de los urólogos, *cuando se trata de tumor renal, el colon se abre hacia afuera y forma un marco al mismo*, siendo por el contrario rechazado hacia adentro si se trata de otro órgano, bazo por ejemplo.

Abril 16: *Pielografía descendente* inyectando por seno longitudinal, 5 cm³ de Nitason (Dr. Parodi). Obtenidas las radiografías en el servicio a los 5, 15 y 30 minutos, confirmamos nuestras sospechas acerca de la localización



Figura 1

Enema opaco. Colon descendente rechazado hacia adentro. Angulo coloesplénico agudo

del tumor en riñón y comprobamos que la eliminación se efectúa normalmente con integridad del sistema de excreción. *Aún cuando hallamos un considerable desplazamiento de la pelvis izquierda*, que aparece acostada en la fosa ilíaca y hacia la línea media, a la altura de la vejiga (Fig. 2).

Se aprecia claramente el uréter, que arrancando desde la cara que mira hacia abajo y luego de correr un trecho hacia la derecha se dirige hacia arriba, describiendo una línea curva, cruza por delante de la pelvis acostada y bajando nuevamente desemboca en la vejiga.

La figura 2 permite ver la posición de dichos órganos aclarada por el dibujo que lo acompaña.

Dado el aumento de tamaño del tumor se hace en forma extraordinariamente rápida y en los cuatro días que lleva de internado éste ha adquirido un aspecto imponente, se lo pasa a la sala del Prof. Donovan para su intervención, cuyo detalle es el que sigue:

Laparotomía anterior pararectal izquierda desde reborde costal hasta

BERETERVIDE - PARODI.—TUMOR EMBRIONARIO 361

la línea media biiliaca. Se incinde piel, tejido celular subcutáneo y peritoneo anterior. *Se cae sobre el tumor que ha rechazado el colon descendente hacia*

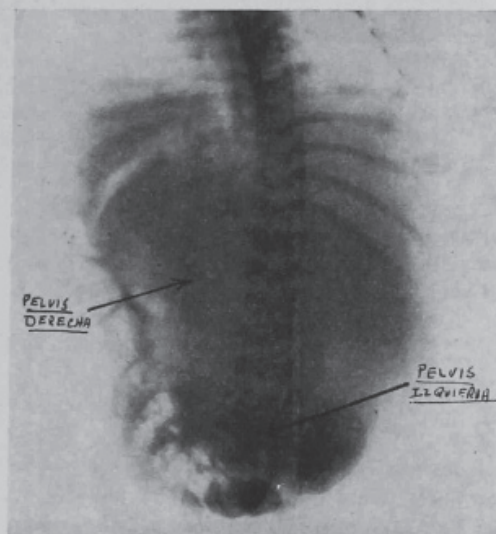
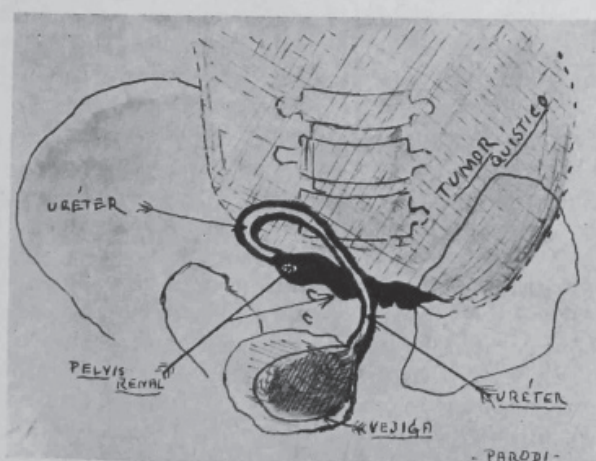


Figura 2

Pielografía descendente (30'). Pelvis en la fosa iliaca, acostada. Curioso trayecto del uréter



Esquema de la figura 2

la línea media; se incinde el peritoneo a 3 centímetros por fuera del colon descendente y por disección roma a dedo de este tumor, se aislan.

En una de estas maniobras en la parte posterior de la tumoración, ésta se desgarró dando salida a un líquido serosanguinolento; por aspiración se extraen unos 1.500 cm³ del mismo. Se continúa la liberación de la cápsula tumoral que va hacia la línea media y que asienta sobre el polo superior del riñón; se procede a la nefrectomía, previamente y ligando por separado primero el pedículo (uréter, vena y arteria), por doble ligadura.

Se desprende la mayor parte del tumor quedando solamente un resto súpero-interno contra la columna. Se marsupializa con gasa. Cierre de la pared continuo en un solo plano, dejando gasa en la parte media.

Durante la operación se inyectaron por fontanela anterior 120 cm³ de sangre.

El postoperatorio inmediato fué excelente, la realimentación se inició sin inconvenientes y todo hacía presumir en el deseado éxito quirúrgico. Cesaron los vómitos y la recuperación en el estado general y el peso no se hicieron esperar.

Al cuarto día de operado se inicia la radioterapia; no obstante ello y diez días después, el hígado comienza a aumentar de volumen, el cuadro se agrava y la madre se lleva al enfermito temerosa por la suerte final. Al retirarlo pesaba 5.010 g, extraordinaria cifra si se calcula que con la masa tumoral de casi 2.000 gramos su peso al ingreso fué de 4.240 gramos.

Las consideraciones y comentarios que nos sugiere la presente observación derivan en primer término, de la naturaleza quística del tumor y del hecho que este líquido, ni es de origen pelviano, ni es extrarrenal ni tampoco correspondería a lo que Campbell designa como "uronefrosis perirrenal".

Con la pieza en la mano y practicado el corte en el sentido longitudinal del riñón, comprobamos que existe una apreciable porción de parénquima (las dos terceras partes aproximadamente), que está en perfectas condiciones de realizar sus funciones, lo que explica la buena eliminación acusada por la pielografía: esa porción correspondería a la porción inferior de la glándula.

De su polo o tercio superior, que es de donde se obtuvo parte del material para la investigación anatómopatológica, arranca la iniciación del tumor que en forma de quiste y recubierto por la cápsula renal, llegó a desplazar hacia abajo todo el resto de riñón.

La pelvis renal, aplastada, deformada y alargada no presenta otras alteraciones que las derivadas de la compresión tumoral que era enorme. Calcúlese que en el niño cuyo peso en el momento del acto operatorio era de 4.240 g, encerraba en el saco tumoral *un litro y medio de líquido citrinósanguinolento*, sin cuya extracción previa por unción, no hubiera podido realizarse la nefrectomía.

En la revisión bibliográfica de tratados y trabajos vinculados con esta materia en la infancia, ni en los casos aislados decriptos, no hemos hallado ninguno que se presentara con las características tumorales de nuestra observación. El único que se le aproxima es el referido por Hinman, Gibson y otros en el tratado de Campbell; se refieren a un niño de 27 meses con un tumor líquido de 600 g que clasifican como

“tumor perirrenal” y que sin embargo, anatómopatológicamente consideran como *tumor derivado del mesonefros*.

No encuentro esa consecuencia aceptable para el caso estudiado por dichos autores, ya que si se trata de algo perirrenal, mal puede originarse en dicho esbozo mesodérmico. El nuestro en cambio, bien puede serlo ya que el “mesonefros” da origen al “canal de Wolff” del que derivan después del segundo mes de vida intrauterina los “elementos excretores”, entre los cuales el “uréter definitivo” que al entrar en la masa tisular da origen a los *cálices, tubos de Bellini, tubos contorneados*, etc., en una palabra, a los elementos de excreción, hasta encontrarse englobados en los elementos “secretores” del tejido metanefrógeno. Ello explicaría el considerable desarrollo de la masa quística tumoral arrancando de uno de los elementos del mesonefros y respetando sin invadir, destruyendo por presión, el resto de parte noble de riñón.

Del carácter extremadamente maligno del proceso dan razón las rápidas alteraciones de otros órganos, en particular el hígado, cuyo aumento considerable de tamaño y consistencia se hizo evidente a los 15 días de operado. Lamentablemente, como la madre retiró el niño al comprender la gravedad, pues vivía en el interior, no pudimos realizar otros estudios anatómopatológicos que nos hubieran ilustrado más. El título que encabeza esta comunicación corresponde a la del diagnóstico anatómopatológico que nos formulara el “Instituto Telémaco Susini” de la Facultad de Ciencias Médicas a quienes debemos la gentileza del estudio realizado. (Informe N° 26.765).

Deseamos expresar todo nuestro reconocimiento al Prof. Dr. Ricardo Donovan, jefe de la sala 6, por su valiosísima cooperación en el estudio y la intervención practicada en este niño.

Actualización de las recomendaciones sobre sueño seguro

Update on safe sleep recommendations

Estela Grad^a, Norma E. Rossato^a , Damián L. Taire^a 

RESUMEN

La muerte súbita de un lactante puede ser de causa explicada, indeterminada —si no se investigó en forma suficiente— o inexplicada —cuando una investigación completa no permite determinar su causa—. La muerte súbita inexplicada, o síndrome de muerte súbita infantil, afecta en particular a las poblaciones más vulnerables. La muerte de estos niños que nacen con alteraciones del neurodesarrollo es la parte visible de una problemática que se origina en el embarazo. Disminuir la cantidad de niños vulnerables depende de políticas de salud y, sobre todo, de lograr mejorar las condiciones de vida de la población. Son acciones a largo plazo. Conocer a fondo los factores de riesgo que pueden desencadenar la muerte inesperada es lo que se puede hacer ya.

La actualización de las recomendaciones sobre sueño seguro refleja nuevos conocimientos basados en la evidencia científica y un enfoque integral de los aspectos socioculturales relacionados con esta problemática.

Palabras clave: muerte súbita del lactante; factores de riesgo; educación en salud; determinantes sociales de la salud; pediatría.

ABSTRACT

Sudden unexpected infant death may be explained, cause by an etiology, unexplained but insufficiently investigated, or unexplained when a full investigation fails to determine the cause. Unexplained sudden death in infancy or sudden infant death syndrome particularly affects the most vulnerable populations. The death of these children who are born with alterations in their neurodevelopment is the visible part of a problem that originates in pregnancy. Reducing the number of vulnerable children depends on health policies and, above all, on improving the living conditions of the population. These are long-term actions. Knowing in depth the risk factors that can trigger unexpected death is what can be done now.

The update of the recommendations on safe sleep reflects new knowledge based on scientific evidence and a comprehensive approach to the sociocultural aspects related to this problem.

Keywords: sudden infant death; risk factors; health education; social determinants of health: pediatrics.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10113>

Cómo citar: Grad E, Rossato NE, Taire DL. Actualización de las recomendaciones sobre sueño seguro. Arch Argent Pediatr 2023;121(6):e202310113.

^a Grupo de Trabajo Trastornos del Sueño y Muerte Súbita e Inesperada del Lactante, Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondencia para Estela Grad: estelagrad@yahoo.com.ar

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 8-6-2023

Aceptado: 8-6-2023



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 Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) publicó en 2022 una actualización de las recomendaciones para reducir las muertes infantiles relacionadas con el sueño.¹ La versión anterior data de 2016. Se proponen cambios en la nomenclatura de las enfermedades, en la situación de cada región y en algunas de las 19 recomendaciones.

Este documento sintetiza dichos cambios, pero recomienda la lectura del documento completo y el reporte técnico que lo acompaña y explica la mejor evidencia sobre cada recomendación.²

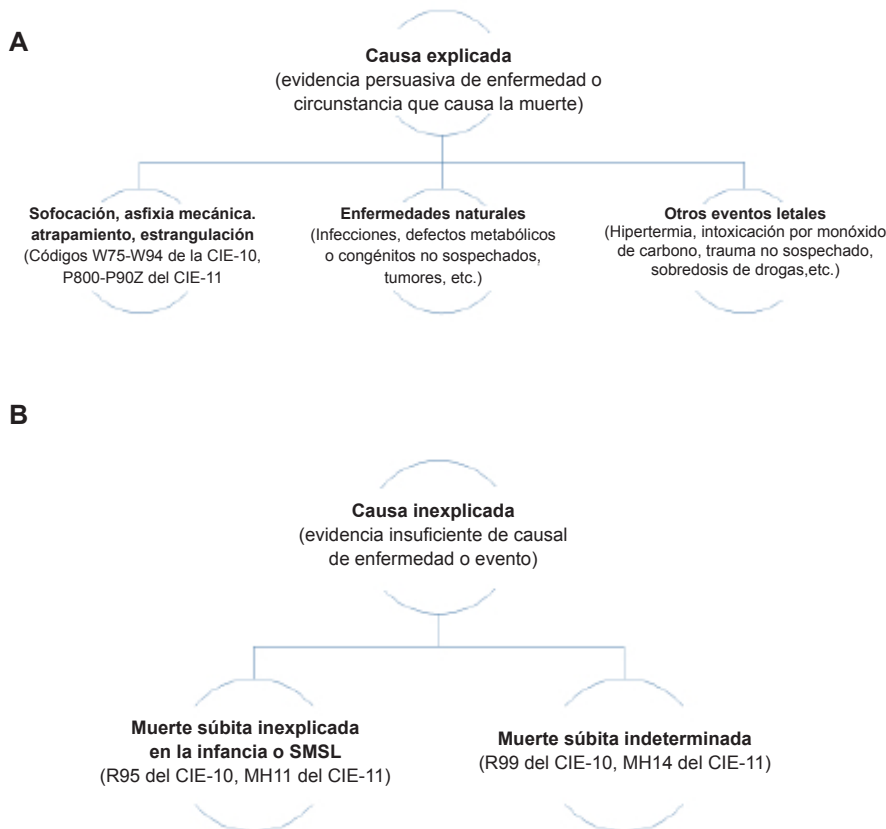
CAMBIOS EN LA TERMINOLOGÍA ACTUAL

La muerte súbita e inesperada del lactante (MSIL) es la muerte súbita e inesperada, en un niño de hasta 1 año de edad (entre 7 y 365 días), que en las 24 horas previas no se esperaba que ocurriera y cuya causa se desconoce antes de

la investigación médica y legal.³ Luego de la investigación del caso, con autopsia completa, investigación de las circunstancias y del escenario de la muerte, y revisión de la historia clínica, puede ser de causa explicada o inexplicada (*Figura 1*).⁴

En la gran mayoría de estos casos, nada ilegal ha tenido lugar. Los niños tienen 4 veces más probabilidades de morir en el primer año de vida de causas naturales y no naturales que en cualquier otro momento de la vida.³ El equipo de salud deberá realizar una investigación completa para dilucidar las causas posibles de la muerte, incluso infecciosas y genéticas, que podrían tener implicancias futuras para la familia o la comunidad. La falta de esclarecimiento de la muerte de un niño presuntamente sano deja a sus padres, cuidadores y familiares con un sufrimiento profundo y sentimientos de culpabilidad y confusión.⁵

FIGURA 1. Clasificación de la muerte súbita e inesperada del lactante. A. De causa explicada. B. De causa inexplicada



Fuente: elaborado sobre la base de la publicación de Goldstein et al.⁷

CLASIFICACIÓN DE LA MUERTE SÚBITA E INESPERADA DEL LACTANTE

La MSIL (el 90 % son <1 año) no es un diagnóstico en sí mismo y no tiene un código alfanumérico determinado en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). En esta actualización, se mencionan los códigos comúnmente utilizados en Argentina para clasificar las MSIL correspondientes a la CIE-10 y a la CIE-11 entrada en vigor el 1 de enero de 2022.⁶

Sin embargo, no existe certeza en nuestro país de que aquellas muertes asignadas a los códigos citados cumplan los requisitos establecidos para cada código. Sin el cumplimiento de un protocolo, que incluya la capacitación continua de los certificadores de defunción, resulta muy difícil distinguir las diferentes causas de MSIL, y se perpetúan las condiciones de subregistro en todo el país.

Muerte súbita inexplicada en la infancia o SMSL (R95 de la CIE-10, MH11 de la CIE-11)

El *síndrome de muerte súbita infantil (SMSL)* se reformuló como *muerte súbita inexplicada en la infancia/SMSL*, para enfatizar que ambos términos significan la falta de explicación después de una investigación rigurosa.⁶

El 90 % de los casos de SMSL ocurre en bebés de ≤6 meses; su pico máximo abarca de 1 a 4 meses de edad.⁷ Acontece principalmente durante la noche; el 90 % ocurre entre la medianoche y las 9 horas de la mañana.⁸

Muerte súbita indeterminada (R99 de la CIE-10, MH14 de la CIE-11)

Se denomina *muerte súbita indeterminada* cuando faltan estudios *post mortem*, o las evidencias son conflictivas y dificultan un diagnóstico correcto.⁶

Muerte súbita e inesperada del lactante, de causa explicada

Los diagnósticos más frecuentes son sofocación, enfermedades naturales (infecciones, defectos metabólicos o congénitos no sospechados, tumores, etc.) y otros eventos letales (hipertermia, intoxicación por monóxido de carbono, trauma no sospechado, sobredosis de droga, etc.).⁶

Estas muertes explicadas se excluyen de la clasificación de la MSIL y toman identidad propia; no deben ser consideradas en las estadísticas, a excepción de la asfixia mecánica no intencional.

Bajo el nombre genérico de *sofocación* se incluyen diversas modalidades de asfixia mecánica no intencional (códigos W75-W84 de la CIE-10, PB00-PB0Z de la CIE-11). Para certificar una muerte súbita por asfixia, se debe documentar evidencia objetiva de asfixia dada la edad y la etapa de desarrollo del fallecido sin una causa de muerte concurrente razonable después de la investigación.⁶

Aunque la distribución de edad es similar, existen patrones distintos en la edad de muerte en los diferentes mecanismos de asfixia mecánica no intencional. La mediana de edad de muerte por asfixia atribuible a ropa de cama blanda es de 3 meses, y la atribuible a aplastamiento y atrapamiento es de 2 y 6 meses, respectivamente.⁸⁻¹⁰

SITUACIÓN EN LA REPÚBLICA ARGENTINA

El mayor porcentaje de estas muertes se produce en el domicilio y, en general, las circunstancias se desconocen o son dudosas.¹¹ El primer estudio que examinó la magnitud de la MSIL, su riesgo y su tendencia en Argentina muestra heterogeneidad interregional con predominio de códigos alfanuméricos relacionados con diagnósticos imprecisos en las regiones más desfavorecidas (Noroeste –NOA–, Noreste –NEA– y Cuyo) y diagnóstico de SMSL en las más desarrolladas (Centro y Patagonia).¹²

Para identificar la causa real de muerte y mejorar las estadísticas en la MSIL, sería imprescindible solicitar y realizar la autopsia, e investigar las circunstancias y el escenario de la muerte.

La Sociedad Argentina de Pediatría ha publicado recientemente el *Manual sobre la muerte súbita e inesperada del lactante*.¹³ Incluye un protocolo iniciado y coordinado por el Dr. Alejandro Jenik desde principios del 2020 hasta su fallecimiento. Este protocolo se debería aplicar durante la admisión al hospital o cuando la muerte se produce fuera del hospital y el niño es llevado al Departamento de Urgencias. Contempla los cuidados de duelo para reducir la morbilidad a largo plazo.

Argentina tiene legislación relacionada a MSIL, como la Ley Nacional 27611 de Atención y Cuidado Integral de la Salud Durante el Embarazo y la Primera Infancia (ley 1000 días).¹⁴ Desde el 2020, el Dr. Jenik formó parte del equipo de trabajo para el diseño del Programa de Sueño Seguro del Lactante y sus aspectos relacionados, según establece la ley. Sus principales aportes

se encuentran en las estrategias de promoción del sueño seguro, el diseño de una cuna moisés segura y la presentación de un protocolo nacional de estudio de la mortalidad infantil domiciliaria (MID) con abordaje interdisciplinar. El aspecto más importante del protocolo propuesto es su carácter federal; se requerirán importantes esfuerzos de acercamiento entre las partes para crear dicho marco y para establecer las pautas de funcionamiento. Es necesario buscar sinergias y posibles articulaciones a agenda abierta con los sectores intervinientes para potenciar el trabajo en equipo en busca de un beneficio sanitario, social, económico y científico.

EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD INFANTIL DOMICILIARIA

La mortalidad infantil ha disminuido drásticamente en las últimas décadas y continúa disminuyendo, con diferencias entre regiones y países.¹⁵ Las Estadísticas Vitales de 2020 muestran dicha tendencia durante el período 1990-2020.¹⁶ Sin embargo, la incidencia en grupos vulnerables permaneció relativamente constante porque la MSIL se asocia en gran medida con los determinantes sociales de la salud. Un informe de las Naciones Unidas revela que la salud de las mujeres y los niños se ha deteriorado en todo el mundo; las repercusiones de una combinación de conflictos, la pandemia por COVID-19 y el cambio climático tienen efectos devastadores sobre las perspectivas de los niños, los jóvenes y las mujeres.¹⁷

Las necesidades básicas insatisfechas (NBI) constituyen un factor de riesgo para la MSIL. Uno de sus indicadores es el hacinamiento (>3 personas por cuarto), al cual los lactantes son especialmente vulnerables.¹⁸⁻²⁰ Las muertes domiciliarias se asocian con infecciones respiratorias agudas y generalmente se presentan en las poblaciones con NBI.²¹ Los espacios interiores, inadecuadamente ventilados, en niños vulnerables sometidos a prácticas de sueño inseguro, explican la elevada mortalidad domiciliaria.

La Dirección de Salud Perinatal y Niñez del Ministerio de Salud de la Nación realizó un estudio de MID en Argentina²² para analizar los determinantes de las defunciones de los niños <1 año fallecidos en el domicilio entre el 01 de junio de 2018 y el 31 de mayo de 2019. Algunas de las conclusiones fueron las siguientes:

- Elevado porcentaje de colecho (68,58 %) y posición no supina para dormir (64,26 %).

- El 82,7 % de las defunciones pertenecieron al grupo etario de 0-5 meses.
- En el 18,4 % de los casos, hubo dificultades de acceso a la atención de la salud.
- Mayor incidencia en los meses más fríos (junio, julio y agosto).
- Tres cuartas partes de los casos correspondieron a hogares con alguna NBI (hacinamiento en el 70,8 % de los casos).
- Solamente en el 54,6 % de los casos, alguien del equipo de salud explicó el motivo de fallecimiento a las madres-padres.
- Elevado porcentaje de autopsias no informadas a los padres.

En Argentina, en 2019, se registraron 5745 defunciones infantiles (<1 año de vida). El 7,7 % (n = 443) se produjo en el domicilio. Estas cifras varían según las jurisdicciones y permanecieron estables en los últimos 7 años, a excepción del año 2020 (último año con datos disponibles). Las Figuras 2 y 3 muestran la evolución de la MID en Argentina (2009-2020).²³

La mayoría de las 10 jurisdicciones con mayor tasa de MID durante el año 2020 integra dos de las regiones históricas (NOA y NEA) con más desigualdad socioeconómica.²³

El riesgo es mayor para la población marginalizada, en especial en países con gran heterogeneidad interregional. Esta disparidad refleja desequilibrios estructurales, racismo, desigualdad sistemática de oportunidades y de calidad y alcance de la atención sanitaria, y factores socioculturales y/o ambientales.

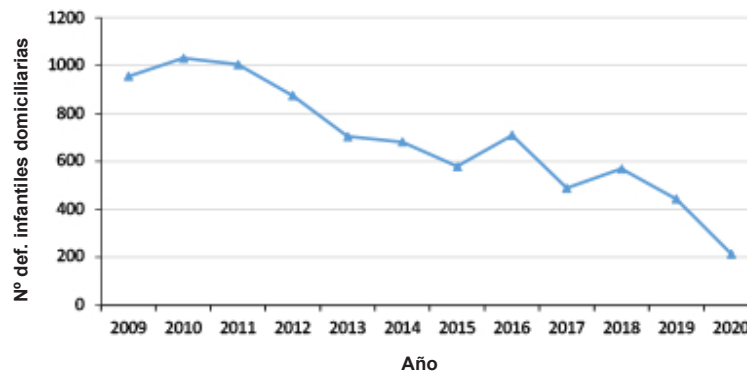
Es imprescindible crear un registro nacional de la MSIL para uniformar la recolección de datos. Este registro federal permitiría conocer en tiempo real los factores que contribuyen al riesgo de MSIL y optimizar las recomendaciones preventivas según la georreferenciación de los casos para determinar dónde se deberían focalizar las acciones y concentrar los esfuerzos.

CAMBIOS EN LAS RECOMENDACIONES

Se enuncian los 19 puntos básicos cuyo fundamento está ampliamente desarrollado en el documento de la AAP. Se señalan y comentan los aspectos novedosos.

1. Dormir boca arriba en toda ocasión de sueño.
2. Dormir sobre una superficie firme, *plana y no inclinada*. Se incluyeron *modelos de comunidades nativas* de Alaska, con especial cuidado para evitar el sobrecalentamiento.

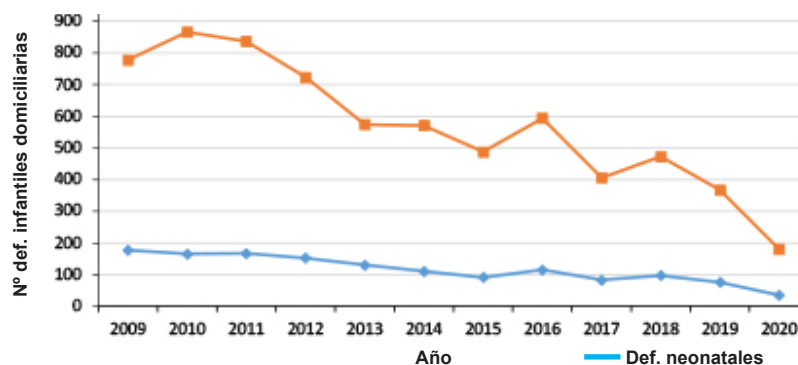
FIGURA 2. Evolución de la mortalidad infantil domiciliar en números absolutos. Datos totales del país. República Argentina. Años 2009-2020



Def.: defunciones.

Fuente: Dirección de Estadísticas e Información de la Salud. Ministerio de Salud. Año 2020.

FIGURA 3. Evolución de la mortalidad neonatal y posneonatal domiciliar en números absolutos. Datos totales del país. República Argentina. Años 2009-2020



Def.: defunciones.

Fuente: Dirección de Estadísticas e Información de la Salud. Ministerio de Salud. Año 2020.

En situaciones de emergencia, se consideran *otras posibilidades transitorias* que deben ser reemplazadas cuando se supere la causa.

- Alimentación con leche humana. A la posibilidad de una contraindicación, se suma la de que *los padres no puedan hacerlo*. Se enfatizan los beneficios para los prematuros y la necesidad de promover y facilitar el mantenimiento de la lactancia materna durante la hospitalización.
Para las familias que no pueden o que eligen no alimentar con leche humana, se propone un diálogo respetuoso y la importancia de adoptar las otras recomendaciones sobre sueño seguro.
- Se recomienda que los bebés duerman en la habitación de los padres, cerca de su cama, pero en una superficie separada y apropiada para ellos. El tiempo sugerido *se limita a los primeros 6 meses*.

Con respecto a los riesgos de la práctica de colecho, en esta versión se *cuantifican* las situaciones con mayor riesgo de muerte por sofocación:

- Más de 10 veces el riesgo basal cuando está disminuida la capacidad de alerta (cansancio, sedación, alcohol, drogas psicoactivas ilícitas), cuando el adulto es un fumador o la embarazada fumó durante la gestación, y cuando la superficie es blanda, no firme.
 - Entre 5 y 10 veces, durante los primeros 4 meses de edad en todos los bebés, y también cuando el cuidador no es uno de los padres.
 - De 2 a 5 veces en los prematuros o nacidos de bajo peso, y en presencia de almohadas, sábanas y otros accesorios.
- En casos en que el adulto se duerma mientras alimenta al bebé, se reconoce que es menos peligroso si ocurre en la cama del adulto (*pero*

señala que no es recomendable) que en un sofá. Con respecto a los nacimientos múltiples, se señala que *cualquier potencial beneficio de acostarlos juntos es sobrepasado por los riesgos del colecho*.

5. Se recomienda evitar la ropa de cama pesada y no colocar objetos dentro de la cuna. El uso de varias capas de vestimenta o de una bolsa de dormir es preferible al uso de ropa de cama.
6. Se recomienda ofrecer un chupete en toda ocasión de sueño. Se define con mayor precisión el *concepto de lactancia bien establecida*: suficiente secreción láctea, actitud habitual confortable y efectiva del bebé, y buena ganancia de peso. Se menciona que el tiempo necesario para lograr este objetivo es variable.
7. Evitar la exposición al humo de tabaco y la exposición a la nicotina a través de los sustitutos del cigarrillo (vaporizadores, cigarrillos electrónicos) por su contenido de nicotina.
8. Evitar el consumo de alcohol y drogas ilícitas durante el embarazo y luego del nacimiento. Se añade la mención del *consumo de marihuana y opioides* que, aunque se consideran lícitas, provocan el mismo efecto neurotóxico.
9. Evitar el sobrecalentamiento y la cobertura de la cabeza. Se aclara el *uso correcto del gorro para la prevención de la hipotermia*, pero se recomienda no utilizarlo dentro de los ambientes, excepto en las primeras horas de vida y en la Unidad de Neonatología.
10. Se recomienda el cuidado prenatal. Su ausencia es también indicador de determinantes sociales de la salud relacionados con mayor riesgo de muerte súbita.
11. Administrar las vacunas del calendario recomendadas por las instituciones científicas.
12. Evitar el uso de dispositivos comerciales incompatibles con las recomendaciones sobre sueño seguro. No hay evidencias sobre su efectividad y pueden dar una falsa sensación de seguridad.
13. No usar monitores cardiorrespiratorios domiciliarios como estrategia de disminución de riesgo. Estos dispositivos no tienen regulaciones como los dispositivos de uso médico y pueden dar una falsa seguridad a los padres para un menor cumplimiento de las pautas de sueño seguro.
14. Se recomienda la postura boca abajo, con el niño despierto y supervisado por un adulto para facilitar el desarrollo y prevenir la plagiocefalia posicional. Esta recomendación es controversial, ya que no existen evidencias del tiempo requerido ni de que esa medida resulte preventiva. No sería necesaria si al niño se le permitiera libertad de movimiento desde el nacimiento en posición supina y, por lo tanto, mover la cabeza hacia los lados, lo que compensaría la deformación producida durante el parto.²⁴ La posición ventral precoz puede generar torpezas a mediano y largo plazo.²⁵
15. No hay evidencias de que el fajado sea una estrategia para reducir el riesgo. Es una medida de alto riesgo si se coloca al bebé boca abajo para dormir o si este rolara a posición ventral durante el sueño. Resulta difícil definir cuándo el bebé muestra signos de intento de rolar; el rango de edad es amplio, en general no sucede antes del 4.^{to} mes e implicaría una observación muy cuidadosa para detectar el momento previo.
16. Es esencial que los profesionales de la salud y quienes cuidan a los niños adhieran a estas recomendaciones y las promuevan *desde el comienzo del embarazo*. En las unidades de cuidado intensivo neonatal, implementarlas cuando el recién nacido se estabiliza y antes del egreso. En las unidades de internación conjunta, promoverlas durante todo el primer año de vida. Dar información a las familias que no tienen una cuna sobre las posibilidades para conseguirla.
17. Se recomienda que los medios de comunicación y los fabricantes sigan estas recomendaciones en sus mensajes, publicidades, producción y venta, para promover las prácticas de sueño seguro como una norma social.
18. Continuar con las campañas sobre sueño seguro como forma de reducir el riesgo de muerte súbita. Tener una comunicación culturalmente apropiada, respetuosa, sin prejuicios, cuando se conversa sobre sueño seguro. Si es necesario, se puede utilizar un intérprete.
19. Continuar la investigación y el seguimiento de los factores de riesgo, causas y mecanismos fisiopatológicos de las muertes relacionadas con el sueño con el objetivo final de eliminar estas muertes. La investigación debe ser continua y con los fondos necesarios sobre

los determinantes sociales de la salud, las inequidades en el sistema de salud, el impacto del racismo y el sesgo implícito relacionado con el acceso al cuidado de la salud y la educación para poder actuar sobre estas disparidades de una manera socioculturalmente adecuada.

Se debe capacitar al personal de las instituciones de salud sobre la evaluación y respuesta ante la llegada de un niño con una probable muerte súbita, y también en la forma de dar apoyo a las familias durante este difícil momento.

CONCLUSIÓN

La actualización de las recomendaciones sobre sueño seguro refleja nuevos conocimientos basados en la evidencia científica y un enfoque integral de los aspectos socioculturales que se relacionan con esta problemática. ■

REFERENCIAS

1. Moon RY, Carlin RF, Hand I; AAP Task Force on Sudden Infant Death Syndrome; AAP Committee on Fetus and Newborn. Sleep-Related Infant Deaths: Updated 2022 Recommendations for Reducing Infant Deaths in the Sleep Environment. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022057990.
2. Moon RY, Carlin RF, Hand I; AAP Task Force on Sudden Infant Death; AAP Committee on Fetus and Newborn. Evidence Base for 2022 Updated Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment to Reduce the Risk of Sleep-Related Infant Deaths. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022057991.
3. Sudden unexpected death in infancy and childhood: multi-agency guidelines for care and investigation. 2nd ed. London: The Royal College of Pathologists; 2016. [Consulta: 05 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/sudden-unexpected-death-infancy-childhood-multi-agency-guidelines-care-investigation>
4. Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics*. 2004;114(1):234-8.
5. Goldstein RD, Lederman RI, Lichtenthal WG, Morris SE, et al. The grief of mothers after the sudden unexpected death of their infants. *Pediatrics*. 2018;141(5):e20173651.
6. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª revisión. [Consulta: 05 de enero de 2023]. Disponible en: <https://icd.who.int/es>
7. Goldstein RD, Blair PS, Sens MA, Shapiro-Mendoza CK, et al. Inconsistent classification of unexplained sudden deaths in infants and children hinders surveillance, prevention and research: recommendations from The 3rd International Congress on Sudden Infant and Child Death. *Forensic Sci Med Pathol*. 2019;15(4):622-8.
8. Krous HF, Chadwick AE, Haas EA, Stanley C. Pulmonary intra-alveolar hemorrhage in SIDS and suffocation. *J Forensic Leg Med*. 2007;14(8):461-70.
9. Gilbert-Barness E, Spicer DE, Steffensen TS. Sudden Infant Death. In: Handbook of Pediatric Autopsy Pathology. 2nd ed. Nueva York: Springer Science+Business Media; 2014:653-73.
10. Erck Lambert AB, Parks SE, Cottengim C, Faulkner M, et al. Sleep-related infant suffocation deaths attributable to soft bedding, overlay, and wedging. *Pediatrics*. 2019;143(5):e20183408.
11. Jenik A, Grad E, Orazi V, Sapoznicoff L, et al. Consideraciones sobre el sueño seguro del lactante. Grupo de Trabajo en Muerte súbita e inesperada del lactante de la Sociedad Argentina de Pediatría. 2015. [Consulta: 05 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consideraciones-sobre-el-sue-no-ntildeo-seguro-del-lactante-grupo-de-trabajo-en-muerte-s-uacutebita-e-inesperada-del-lactante-de-la-sociedad-argentina-de-pediatr-iacutea.pdf>
12. Chapur VF, Alfaro EL, Bronberg R, Dipierri JE. Epidemiología de las muertes súbitas infantiles inesperadas en Argentina: tendencia secular y variación espacial. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(3):164-70.
13. Cohen MC, Grad E, Jenik A, Rocca Rivarola M, et al. Manual sobre la Muerte Súbita e Inesperada del Lactante. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría, 2022.
14. Ley N° 27611. Ley Nacional de Atención y Cuidado Integral de la Salud Durante el Embarazo y la Primera Infancia. Boletín Nacional de la República Argentina. Buenos Aires, 15 de enero de 2021. [Consulta: 05 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-27611-346233>
15. Organización Mundial de la Salud. Mejorar la supervivencia y el bienestar de los niños. 2020. [Consulta: 06 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>
16. Argentina. Ministerio de Salud. Estadísticas vitales. Información básica. 2020. [Consulta: 05 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/serie5numero64.pdf>
17. Organización Mundial de la Salud. Un nuevo análisis de las Naciones Unidas revela un deterioro alarmante de la salud de las mujeres, los niños y los adolescentes. 2022. [Consulta: 06 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/18-10-2022-staggering-backsliding-across-women-s--children-s-and-adolescents-health-revealed-in-new-un-analysis>
18. Jenik A, Grad E, Taire D. Muerte súbita e inesperada del lactante. En Cohen MC, Grad E, Jenik A, Rocca Rivarola M, et al. Manual sobre la Muerte Súbita e Inesperada del Lactante. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2022:17-26.
19. Goldstein RD, Kinney HC. Race, Ethnicity, and SIDS. *Pediatrics*. 2017;139(6):e20170898.
20. Mage DT, Latorre ML, Jenik AG, Donner EM. An acute respiratory infection of a physiologically anemic infant is a more likely cause of SIDS than neurological prematurity. *Front Neurol*. 2016;7:129.
21. Caballero MT, Bianchi AM, Nuño A, Ferretti AJP, et al. Mortality Associated with Acute Respiratory Infections Among Children at Home. *J Infect Dis*. 2019;219(3):358-64.
22. Argentina. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales. Información básica. Año 2018. Serie 5, N° 62. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2019. [Consulta: 05 de enero de 2023]. Disponible en www.deis.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5Nro62.pdf
23. Argentina. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica. Año 2019. Serie 5, N° 63. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2021. [Consulta: 05 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/serie5numero63.pdf>

24. Cavalier A, Picaud JC. Prévention de la plagiocéphalie posturale. Montpellier: Elsevier Masson, 2008.

25. Szanto Feder A. Una mirada adulta sobre el niño en acción. 2ª ed. Buenos Aires: Cinco; 2014.

**Sociedad Argentina
de Pediatría**



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor