



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

Relación de la Sociedad Argentina de Pediatría con la industria farmacéutica y los productores de sucedáneos de la leche materna

O. Tabacco

Comentarios

Las sociedades científicas en la promoción y educación para la salud en el ámbito escolar

C. Bastianelli, et al.

Hacia una mejora integral en los cuidados postquirúrgicos pediátricos

A. Solari Moro

“¿Están bien sus riñones?”

S. Martín

Artículos originales

Máscara laríngea en sala de partos para neonatos con vía aérea difícil: estudio aleatorizado de simulación clínica

A. Bernatzky, et al.

Valores de referencia de hormona antimülleriana por electroquimioluminiscencia en población pediátrica de Argentina

M. Ochetti, et al.

Conocimientos de los cuidadores sobre el desarrollo cognitivo y del lenguaje en la primera infancia

M. Urtasun, et al.

Enfermedad hepática autoinmune en pediatría: su asociación con enfermedades autoinmunes extrahepáticas

E. B. Cepeda Calero, et al.

Caracterización de la infección ambulatoria por virus sincicial respiratorio en niños menores de 5 años en un hospital de tercer nivel

S. H. Rigou, et al.

Comunicación breve

Identificación de consultas por infección debida a virus sincicial respiratorio en registros electrónicos de salud

F. Torres, et al.

Artículo especial

Lactancia, mastitis y probióticos

G. Fernández, et al.

Actualización

Colestasis genéticas: características clínicas y de laboratorio de las diferentes enfermedades involucradas

M. Ciocca, et al.

Reportes de casos

Tumor paratiroideo atípico: causa infrecuente de hiperparatiroidismo primario en una adolescente

M. O. Escudero, et al.

Tricotodistrofia tipo 3 con mutación en el gen *GTF2H5*: reporte de caso en Argentina

J. Dri, et al.

Rabdomiólisis recurrente como forma de presentación de glucogenosis IX (GSD IX): a propósito de un caso

A. Seminara, et al.

Anemia hemolítica autoinmune por hemolisina bifásica de Donath-Landsteiner: un desafío diagnóstico

L. Castro, et al.

Pseudoparálisis del III par asociado al síndrome de Parry-Romberg

A. Antacle, et al.

Educación médica

Interacción de los estudiantes de Medicina con niños antes de cursar la materia Pediatría

P. Domínguez, et al.

¿Cuál es su diagnóstico?

Presentación del nuevo caso clínico

Cartas al editor

Artículos seleccionados

Resumen y comentario

Archivos hace 75 años

Enfoque pediátrico de la enfermedad de Chagas-Mazza

J. S. Maurín Navarro

Sociedad Argentina de Pediatría

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Guía pediátrica de enfermedad celíaca: tratamiento y seguimiento

G. Ortiz, et al.

Consenso sobre detección temprana de las cardiopatías congénitas

S. Grinenco, et al.

**Sociedad Argentina
de Pediatría**



Por una niñez y
adolescencia sanas.
en un mundo mejor

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

**COMISIÓN DIRECTIVA
PERÍODO 2023-2025**

Presidente

Dr. Miguel Javier Indart de Arza

Vicepresidente 1°

Dra. Verónica Sabina Giubergia

Vicepresidente 2°

Dra. Fabiana Gabriela Molina

Secretaria General

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

Prosecretario General

Dr. Manuel Rocca Rivarola

Tesorera

Dra. Elizabeth Patricia Bogdanowicz

Secretaria de Comités y

Grupos de Trabajo

Dra. Myriam Prieto

Secretaria de Relaciones

Institucionales

Dra. Constanza Paola Soto Conti

Secretario de Educación Continua

Dr. Juan Bautista Dartiguelongue

Secretaria de Filiales y

Delegaciones

Dra. Analía Susana Arturi

Secretario de Actas

Dr. Alejandro Eugenio Pace

Secretario de Medios y

Relaciones Comunitarias

Dr. Juan Pablo Mouesca

Vocal 1°

Dr. Nicolás Molina Favero

Vocal 2°

Dra. Silvina Cipriani

Vocal 3°

Dra. Silvina Elisabet Bianco

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

Editor

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

Editora Asociada

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

Editores Asistentes

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

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

Dr. Pablo Durán (Montevideo, Uruguay)

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

Dr. Conrado Llapur (Tucumán, Argentina)

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

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

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

Comité Editorial

Dr. Adolfo Aguirre Correa (Mendoza, Argentina)

Dr. Luis Alberto Ahumada (Córdoba, Argentina)

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

Dr. Fernando Álvarez (Montreal, Canadá)

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

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

Dr. Raúl Bustos (Montevideo, Uruguay)

Dr. Dioclécio Campos Júnior (Brasília, Brasil)

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

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

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

Dr. Facundo García Bournissen (Ontario, Canadá)

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

Dr. Pablo Justich (Murcia, España)

Dr. Pablo Lapunzina (Madrid, España)

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

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

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

Dr. Alberto Roseto (Compiègne, Francia)

Dr. Máximo Vento (Valencia, España)

Consejo Asesor

Dr. Ramón Exeni (San Justo, Argentina)

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

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

Secretaría: *Cecilia Marcos y Analía Lorena Cerracchio*

Corrección de estilo: *Roxana Carbone*

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

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

Publicación bimestral.

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

Tirada de esta edición: -- ejemplares.

Inscripción Registro de la Propiedad Intelectual: N° 682.782. Registro Nacional de Instituciones: N° 0159.

Inscripción Personas Jurídicas: NC 4029 - Resolución N° 240/63. Inscripción Derecho de Autor N° 869.918.

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

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

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

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

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

Editorial

Relación de la Sociedad Argentina de Pediatría con la industria farmacéutica y los productores de sucedáneos de la leche materna

Omar Tabacco e202510703

Comentarios

Las sociedades científicas en la promoción y educación para la salud en el ámbito escolar

Cinthia Bastianelli, Mariana Araujo, Luis Cataldi, Alberto Aleman, Constanza Olleta, Mariana Pineda, Estefanía Bracamonte, Daniel Romero e202410603

Hacia una mejora integral en los cuidados postquirúrgicos pediátricos

Analía Solari Moro e202410634

“¿Están bien sus riñones?”

Sandra Martín e202510707

Artículos originales

Máscara laríngea en sala de partos para neonatos con vía aérea difícil: estudio aleatorizado de simulación clínica

Agustín Bernatzky, María F. Conzi, Marco A. Belzu, Gonzalo L. Mariani, Milton H. Miyoshi, María F. de Almeida, Ruth Guinsburg, Juan P. Berazategui e202410631

Valores de referencia de hormona antimülleriana por electroquimioluminiscencia en población pediátrica de Argentina

Mariana Ochetti, Liliana K. Silvano, Verónica Campi, Gabriela M. Sobrero, Cintia S. Tarifa, Silvia E. Martín, Adriana Boyanovsky, Constanza Pelliza, Laura Castro, Noemí L. Muñoz, Mirta B. Miras e202510653

Conocimientos de los cuidadores sobre el desarrollo cognitivo y del lenguaje en la primera infancia

Marcela Urtasun, Carolina Bermúdez, Lucía Risoli, Nidia R. Domínguez, María C. Davenport e202510640

Enfermedad hepática autoinmune en pediatría: su asociación con enfermedades autoinmunes extrahepáticas

Emilia B. Cepeda Calero, María B. Pallitto, Gustavo Boldrini e202510672

Caracterización de la infección ambulatoria por virus sincicial respiratorio en niños menores de 5 años en un hospital de tercer nivel

Sofía H. Rigou, María F. Lucion, Vanesa E. Castellano, Sofía D. Menéndez, Ángela Gentile e202510692

Comunicación breve

Identificación de consultas por infección debida a virus sincicial respiratorio en registros electrónicos de salud

Fernando Torres, Paula González Pannia, Manuel Rodríguez Tablado, María L. Guerrero Giménez, María F. Ossorio, María F. Lucion, María N. Pejito, Fernando Ferrero, Ángela Gentile e202410618

Artículo especial

Lactancia, mastitis y probióticos

Gustavo Fernández, Ana L. Santagada, Carmen Vecchiarelli, Gabriel Vinderola e202410490

Actualización

Colestasis genéticas: características clínicas y de laboratorio de las diferentes enfermedades involucradas

Mirta Ciocca, Fernando Álvarez e202410579

Reportes de casos

Tumor paratiroideo atípico: causa infrecuente de hiperparatiroidismo primario en una adolescente

Martín O. Escudero, María F. Kuspiel, Alfredo M. Eymann, Paola X. De la Iglesia Niveyro, Guillermo Alonso e202410589

Tricotodistrofia tipo 3 con mutación en el gen *GTF2H5*: reporte de caso en Argentina

Jimena Dri, Eugenia Dos Santos, Ariana Fernández, Florencia Galdeano, María J. Guillamondegui, Cristina Gatica e202410522

Rabdomiólisis recurrente como forma de presentación de glucogenosis IX (GSD IX): a propósito de un caso

Alejo Seminara, Guillermo T. Newkirk, Consuelo Durand e202410578

Anemia hemolítica autoinmune por hemolisina bifásica de Donath-Landsteiner: un desafío diagnóstico

Laura Castro, Carolina Davenport e202410575

Pseudoparálisis del III par asociado al síndrome de Parry-Romberg

Alejandra Antacle, Macarena Nougues, Graciela Espada, Milagros Martino, Margarita Larraalde e202510650

Educación médica

Interacción de los estudiantes de Medicina con niños antes de cursar la materia Pediatría

Paula Domínguez, Alfredo Eymann, Fernando Torres, Alberto Rodríguez Pérez, Fernando Ferrero e202510682

¿Cuál es su diagnóstico?

Presentación del nuevo caso clínico e202410562A

Cartas al editor

e202510740

Artículos seleccionados

Resumen y comentario e202510732

Archivos hace 75 años

Enfoque pediátrico de la enfermedad de Chagas-Mazza

Juan S. Maurín Navarro e202510823

Sociedad Argentina de Pediatría

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Guía pediátrica de enfermedad celiaca: tratamiento y seguimiento

Gonzalo Ortiz, Mabel Mora, María del C. Toca, Marina Orsi, Raquel Furnes, Néstor Litwin, Marta Wagener, Luciana Guzmán, Cinthia Bastianelli, Graciela Martín, Alejandro Guoman, Silvia Coccolo, Adriana Botero, Florencia Ursino, Lorena Menéndez, Adriana Oviedo, Verónica Kahane, María T. García de Dávila, Juliana González, Patricia Sosa, Laura Levy e202410526

Consenso sobre detección temprana de las cardiopatías congénitas

Sofía Grinenco, Guadalupe Albornoz Crespo, María J. Bosaleh, Pablo Brenner, Horacio Aiello, Lucas Otaño, César Meller, Alejandra Villa e202410580

Editorial

Relationship of the Sociedad Argentina de Pediatría with the pharmaceutical industry and the producers of breastmilk substitutes

Omar Tabacco e202510703

Comments

Scientific societies in health education and promotion in the school setting

Cinthia Bastianelli, Mariana Araujo, Luis Cataldi, Alberto Aleman, Constanza Olleta, Mariana Pineda, Estefanía Bracamonte, Daniel Romero e202410603

Towards a comprehensive improvement in pediatric post-surgical care

Analía Solari Moro e202410634

"Are your kidneys Ok?"

Sandra Martin e202510707

Original articles

Laryngeal mask in the delivery room for neonates with difficult airway: a randomized clinical simulation study

Agustín Bernatzky, María F. Conzi, Marco A. Belzu, Gonzalo L. Mariani, Milton H. Miyoshi, María F. de Almeida, Ruth Guinsburg, Juan P. Berazategui e202410631

Reference values for anti-Müllerian hormone measured by electrochemiluminescence in a pediatric population in Argentina

Mariana Ochetti, Liliana K. Silvano, Verónica Campi, Gabriela M. Sobrero, Cintia S. Tarifa, Silvia E. Martin, Adriana Boyanovsky, Constanza Pelliza, Laura Castro, Noemí L. Muñoz, Mirta B. Miras e202510653

Caregivers' knowledge of cognitive and language development in early childhood

Marcela Urtasun, Carolina Bermúdez, Lucía Risoli, Nidia R. Domínguez, María C. Davenport e202510640

Autoimmune liver disease in pediatrics: its association with extrahepatic autoimmune diseases

Emilia B. Cepeda Calero, María B. Pallitto, Gustavo Boldrini e202510672

Characterization of outpatient respiratory syncytial virus infection in children under 5 years of age in a tertiary-level hospital

Sofía H. Rigou, María F. Lucion, Vanesa E. Castellano, Sofía D. Menéndez, Ángela Gentile e202510692

Brief report

Identification of healthcare visits due to respiratory syncytial virus infection in electronic medical records

Fernando Torres, Paula González Pannia, Manuel Rodríguez Tablado, María L. Guerrero Giménez, María F. Ossorio, María F. Lucion, María N. Pejito, Fernando Ferrero, Ángela Gentile e202410618

Special article

Lactation, mastitis, and probiotics

Gustavo Fernández, Ana L. Santagada, Carmen Vecchiarelli, Gabriel Vinderola e202410490

Review

Genetic cholestasis: Clinical and laboratory features

Mirta Ciocca, Fernando Álvarez e202410579

Case reports

Atypical parathyroid tumor: A rare cause of primary hyperparathyroidism in an adolescent

Martín O. Escudero, María F. Kuspiel, Alfredo M. Eymann, Paola X. De la Iglesia Niveyro, Guillermo Alonso e202410589

Trichothiodystrophy type 3 with a mutation in the GTF2H5 gene: A case report in Argentina

Jimena Dri, Eugenia Dos Santos, Ariana Fernández, Florencia Galdeano, María J. Guillaumondegui, Cristina Gatica e202410522

Recurrent rhabdomyolysis as a presenting feature of glycogenosis IX (GSD IX): a case report

Alejo Seminara, Guillermo T. Newkirk, Consuelo Durand e202410578

Autoimmune hemolytic anemia due to biphasic Donath-Landsteiner hemolysin: a diagnostic challenge

Laura Castro, Carolina Davenport e202410575

Pseudo oculomotor palsy associated with Parry-Romberg syndrome

Alejandra Antacle, Macarena Nougues, Graciela Espada, Milagros Martino, Margarita Larraalde e202510650

Medical education

Interaction of medical students with children before taking the Pediatrics course

Paula Domínguez, Alfredo Eymann, Fernando Torres, Alberto Rodríguez Pérez, Fernando Ferrero e202510682

What is your diagnosis?

New clinical presentation e202410562A

Letters

e202510740

Selected papers from current literature

Abstracts and commentaries e202510732

Archivos 75 years ago

Pediatric approach to Chagas-Mazza disease

Juan S. Maurín Navarro e202510823

SAP Committees and Working Groups

Pediatric guidelines for coeliac disease: Treatment and follow-up

Gonzalo Ortiz, Mabel Mora, María del C. Toca, Marina Orsi, Raquel Furnes, Néstor Litwin, Marta Wagener, Luciana Guzmán, Cinthia Bastianelli, Graciela Martín, Alejandro Guouman, Silvia Cocco, Adriana Botero, Florencia Ursino, Lorena Menéndez, Adriana Oviedo, Verónica Kahane, María T. García de Dávila, Juliana González, Patricia Sosa, Laura Levy e202410526

Consensus on early detection of congenital heart disease

Sofía Grinenco, Guadalupe Alborno Creso, María J. Bosaleh, Pablo Brener, Horacio Aiello, Lucas Otaño, César Meller, Alejandra Villa e202410580

Relación de la Sociedad Argentina de Pediatría con la industria farmacéutica y los productores de sucedáneos de la leche materna

Omar Tabacco¹ 

La lactancia materna (LM) es la mejor alimentación para todos los niños en condición de salud y enfermedad. Ningún pediatra debe desconocer este principio dogmático en el aprendizaje de la pediatría, reforzado por el permanente surgimiento de nuevas evidencias que avalan y reafirman este concepto.

La pediatría es una especialidad médica en la cual el profesional debe constantemente efectuar recomendaciones a las familias y a la comunidad sobre numerosos aspectos esenciales de la salud infantil (alimentación en las distintas etapas de la vida, vacunas, crecimiento, desarrollo, vínculos, etc.), promoviendo la salud actual y futura del niño. El pediatra debe estar preparado para asistir a sus pacientes aún en las situaciones más desfavorables, incluyendo ofrecer las mejores alternativas cuando la LM no es posible. En general, se trata de una especialidad con elevada carga asistencial y baja remuneración, tanto en el ambiente público como en el privado. Esta alta carga laboral conspira contra el tiempo necesario para actualizarse o desarrollar tareas de investigación, además los gastos relacionados con tomar cursos o asistir a eventos científicos muchas veces escapan de sus posibilidades económicas. Este no es un problema limitado a Argentina, ya que se observa prácticamente en

todo el mundo, sin demasiadas diferencias entre países de bajo/medianos ingresos y aquellos con mayores recursos económicos.

En este contexto laboral complejo, y frente a la permanente y acelerada generación de nuevas evidencias, el rol de las sociedades científicas (la Sociedad Argentina de Pediatría -SAP- en nuestro país) adquiere un protagonismo especial en facilitar la formación de los recursos humanos para la salud. A través de sus cursos, reuniones científicas y formación de comités de expertos, es el faro que debe guiar con sus recomendaciones al equipo de salud, sin olvidar que todas las actividades de nuestra sociedad requieren recursos para su realización.

La generación de nuevos conocimientos y las innovaciones tecnológicas están atravesadas por la participación de la industria en todas las especialidades médicas. Conocer esta realidad e interpretar las conclusiones derivadas de ella, es parte de la formación pediátrica, en virtud de tomar las mejores decisiones en la atención de los pacientes. El contacto del pediatra y la SAP con la industria no debe obstaculizar la comprensión de la situación.

La SAP analiza permanentemente, con sus expertos en cada área, el origen y aplicación de la información científica en la práctica cotidiana. Así

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10703>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10703.eng>

Cómo citar: Tabacco O. Relación de la Sociedad Argentina de Pediatría con la industria farmacéutica y los productores de sucedáneos de la leche materna. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202510703.

¹ Ex-presidente de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondencia para Omar Tabacco: oltabacco@gmail.com



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

surgen las recomendaciones, guías y protocolos propuestos en sus publicaciones y los programas científicos de sus eventos académicos, sin interferencia de la industria en sus contenidos.

Recientemente, la SAP ha generado un documento donde deja claramente establecido los principios que guían su relación con la industria de sucedáneos de la leche materna.¹ El punto 9 de esta declaración establece claramente: *Valoramos la colaboración con la industria dentro de un marco ético que garantice nuestra independencia, asegurando que ningún interés comercial influya en el contenido de nuestros programas científicos.*

Además de este enfoque, netamente orientado en el acceso a la información del pediatra, debemos preguntarnos ¿cómo llega la información a nuestros pacientes?

Las nuevas tecnologías de la información han modificado sustancialmente, y creo que, de forma definitiva, las formas de comunicación de la humanidad. La virtualidad, representada concretamente por Internet y las redes sociales, ha modificado la relación médico-paciente con especial énfasis en la pediatría. Nuestros pacientes ya han leído, en la mayoría de los casos, sobre los principales motivos de consultas que los acercan a nuestra consulta. Aún más, en los últimos años, a través de la inteligencia artificial (IA), ¡¡la información puede ser generada

con una facilidad inconcebible hace algunos años atrás!! Como pediatras, o como SAP, no podemos participar en la regulación de contenidos ni observar el grado de incumbencia de la industria en estas nuevas vías de comunicación.

No corresponde dejar en manos de las redes e “*influencers*” de dudosa o nula formación pediátrica, sin los límites adecuados, las recomendaciones sobre la crianza de nuestros pacientes. Tenemos la obligación de poner todo nuestro esfuerzo en captar la atención y afianzar el interés de nuestros pacientes en nuestras recomendaciones, surgidas de las mejores evidencias científicas y refrendadas por la SAP, nuestra sociedad madre.

Una relación seria y adulta de las sociedades científicas con la industria es posible, sin permitir la influencia de esta última en los contenidos y recomendaciones científicas.

El único y definitivo fin es, y seguirá siendo, la mejor atención de nuestros pacientes.

REFERENCIA

1. Sociedad Argentina de Pediatría. Relación de la Sociedad Argentina de Pediatría con la industria de sucedáneos de la leche materna. [Consulta: 25 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/documentos/documentos_declaracion-relacion-de-la-sociedad-argentina-de-pediatrica-con-la-industria-de-sucedaneos-de-la-leche-materna-365.pdf

Relationship of the Sociedad Argentina de Pediatría with the pharmaceutical industry and the producers of breastmilk substitutes

Omar Tabacco¹ 

Breastfeeding is the best nutrition for all children in health and disease. No pediatrician should ignore this dogmatic principle in pediatric learning, reinforced by the permanent emergence of new evidence that supports and reaffirms this concept.

Pediatrics is a medical specialty in which the professional must constantly make recommendations to families and the community on many essential aspects of children's health (nutrition at different stages of life, vaccinations, growth, development, and bonding, among others), promoting the current and future health of the child. Pediatricians must be prepared to assist their patients even in unfavorable situations, offering the best alternatives when breastfeeding is not possible. It is a specialty that has a high workload and low remuneration in public and private settings. This high workload conspires against the time needed to update or develop research tasks, and the expenses of taking courses or attending scientific events are often beyond their economic possibilities. This problem is not limited to Argentina, as it is observed almost everywhere, with little difference between low- and middle-income countries and those with greater economic resources.

In this complex labor context, and in the face

of the permanent and accelerated generation of new evidence, the role of scientific societies (the Sociedad Argentina de Pediatría [SAP] in our country) acquires a special role in facilitating the training of human resources for health. Through its courses, scientific meetings, and the formation of expert committees, it is the lighthouse that should guide the health team with its recommendations, without forgetting that all the activities of our society require resources for their realization.

The generation of new knowledge and technological innovations is crossed by industry participation in all medical specialties. Knowing this reality and interpreting its conclusions is part of pediatric training by making the best decisions in patient care. The contact of the pediatrician and the SAP with the industry should not hinder understanding the situation.

SAP constantly analyzes, with its experts in each area, the origin and application of scientific information in daily practice. Thus, the recommendations, guidelines, and protocols proposed in its publications and the scientific programs of its academic events emerge without the industry's interference in their content.

Recently, SAP produced a document stating the principles that guide its relationship with the

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10703.eng>

To cite: Tabacco O. Relationship of the Sociedad Argentina de Pediatría with the pharmaceutical industry and the producers of breastmilk substitutes. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202510703.

¹ Former president of the Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondence to Omar Tabacco: oltabacco@gmail.com



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

breast milk substitute industry.¹ The point 9 of this statement clearly states: *We value collaboration with industry within an ethical framework that guarantees our independence, ensuring that no commercial interests influence the content of our scientific programs.*

In addition to this approach, which is oriented towards access to information for pediatricians, we must ask ourselves how the information reaches our patients.

The new information technologies have substantially and, I believe, definitively modified mankind's forms of communication. Virtuality, explicitly represented by the Internet and social networks, has modified the doctor-patient relationship with special emphasis on pediatrics. In most cases, our patients have already read about the main reasons for consultations that bring them to our office. Moreover, in the last few years, through artificial intelligence, information can be generated and used as a source of information for our patients with an ease that was inconceivable a few years ago! As pediatricians or SAP, we cannot participate in content regulation or observe the degree of industry involvement in these new communication channels.

It is not appropriate to leave recommendations on the upbringing of our patients in the hands of networks and influencers with dubious or no pediatric training without adequate limits. We must focus all our efforts on capturing attention and strengthening the interest of our patients in our recommendations, based on the best scientific evidence and endorsed by the SAP.

A serious and adult relationship between scientific societies and industry is possible without allowing the latter to influence scientific content and recommendations.

The sole and ultimate goal is, and will continue to be, the best care for our patients. ■

REFERENCE

1. Sociedad Argentina de Pediatría. Relación de la Sociedad Argentina de Pediatría con la industria de sucedáneos de la leche materna. [Accessed on: March 25, 2025]. Available at: https://www.sap.org.ar/uploads/documentos/documentos_declaracion-relacion-de-la-sociedad-argentina-de-pediatria-con-la-industria-de-sucedaneos-de-la-leche-materna-365.pdf

Las sociedades científicas en la promoción y educación para la salud en el ámbito escolar

Cinthia Bastianelli^{1,2} , Mariana Araujo¹ , Luis Cataldi¹ , Alberto Aleman¹ , Constanza Olleta¹ , Mariana Pineda¹ , Estefanía Bracamonte² , Daniel Romero¹ 

Las sociedades científicas habitualmente son identificadas con el “desarrollo profesional continuo” y la gestión del conocimiento;¹ es mucho menos frecuente que se las vincule a actividades de acción comunitaria directa. Por iniciativa de la Comisión Directiva de la Asociación Civil Salteña de Pediatría- SAP Filial Salta (Sociedad Argentina de Pediatría), desde septiembre del año 2023 hasta septiembre del 2024, la institución desarrolló actividades de divulgación y promoción de la salud en escuelas de la Ciudad de Salta y del interior de la provincia.² La ejecución de esta actividad se realizó mancomunadamente con diferentes Comités de la Filial Salta, para focalizar el proyecto en educación para la salud, promoción de hábitos saludables, prevención de enfermedades y accidentes en los niños, niñas y adolescentes de instituciones escolares privadas y públicas.

El desarrollo del programa se basó en la capacitación de escolares de 6 a 18 años de edad en temas de salud que incluían alimentación saludable, sueño seguro, utilización responsable de pantallas, cambios físicos durante el crecimiento, educación sexual integral, prevención de enfermedades de transmisión sexual, prevención de *ciberbullying*, *grooming* y *sexting*, manejo de emociones e importancia de la

actividad física en el cuidado de la salud durante diferentes etapas de la infancia/adolescencia.

Luego de una convocatoria abierta, se seleccionaron los colegios (públicos y privados) que participarían y se presentó el programa a sus autoridades para verificar la factibilidad del mismo en cada institución. La actividad contó con la participación de 13 pediatras pertenecientes a la SAP Filial Salta y la colaboración de dos neurólogos infantiles de la Liga Argentina contra la Epilepsia (LACE). Los profesionales desarrollaron un tema de prevención definido con los directivos de cada institución por cada grado o año curricular.

Durante el año 2023 se realizaron 4 salidas a diferentes instituciones, y en el año 2024 se realizaron 8 visitas a diferentes escuelas. Además, se concretó una visita a una institución escolar especial para niños hipoacúsicos y con deficiencias del habla. Las escuelas participantes se encontraban en la ciudad de Salta y localidades del interior de la provincia (Cafayate y Olacapato). En total se brindaron 140 talleres de 45 minutos, donde participaron 5076 niños y adolescentes.

Durante las exposiciones en el aula los alumnos participaron muy activamente, expresando sus dudas sobre los temas

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10603>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10603.eng>

Cómo citar: Bastianelli C, Araujo M, Cataldi L, Aleman A, Olleta C, Pineda M, et al. Las sociedades científicas en la promoción y educación para la salud en el ámbito escolar. *Arch Argent Pediatr*. 2025;123(5):e202410603.

¹ Asociación Civil Salteña de Pediatría (SAP Filial Salta). Argentina; ² Unidad de Gestión del Conocimiento, Hospital Público Materno Infantil de Salta, Argentina.

Correspondencia para Cinthia Bastianelli: cvbastianelli@gmail.com



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

desarrollados por los profesionales o haciendo rondas de preguntas y respuestas sobre los puntos que ellos querían ahondar en esa jornada. Además, se pudieron detectar problemas de salud o familiares entre los participantes, tomándose las conductas adecuadas en cada caso.

También se buscó brindar a los padres y educadores la posibilidad de opinar sobre el conocimiento del tema tratado en el aula, si pudieron hablar con sus hijos y alumnos del tema y la opinión del adulto responsable sobre el programa. Por ello, al finalizar la actividad se enviaron encuestas digitales dirigidas a los padres de los alumnos y directivos de las instituciones.

Las encuestas de los directivos de escuela mostraron un alto grado de aceptación del programa e interés en continuar con esta propuesta. Los alumnos también emitieron comentarios positivos sobre este programa, mostrándose receptivos y complacidos de que los médicos les hablaran de esos temas. Finalmente, la mayoría de los padres encuestados manifestó que sus hijos pudieron hablar en sus casas sobre el tema de salud desarrollado en las aulas y que los temas que más les gustaría que se tratarán en próximas reuniones serían sexualidad y uso indebido de drogas.

Es la primera vez que de parte de la SAP Filial Salta se realiza una actividad de extensión con fines de promoción de la salud, representando para los profesionales y los alumnos una experiencia muy gratificante. Esta interacción entre una sociedad científica y la comunidad educativa enriquece a ambos, mejorando de esta manera el vínculo institución-comunidad.

Esta articulación, que no casualmente es uno de los ejes centrales de iniciativas internacionales sobre el tema como el de Escuelas Promotoras de Salud de la OMS,³ fue posible y satisfactoria.

Puede constituir un primer paso hacia un intercambio entre las organizaciones de salud y educación más prolífico, sentando las bases de programas de promoción de salud que no solamente impliquen actividades para proveer conocimientos, habilidades y competencias a los niños y adolescentes en ese escenario natural que constituye la escuela,⁴ sino que incluya la generación de lineamientos específicos para ese ámbito, como existen en otros países.^{5,6}

La Sociedad Argentina de Pediatría contempla diversas acciones que involucran a la comunidad; probablemente los talleres de RCP básico sean los más conocidos. La iniciativa de la SAP Filial Salta, busca aprovechar el ámbito escolar para acercar conocimientos básicos que hacen a la salud de los niños, ofrecidos con un formato amigable y con el mejor respaldo científico. ■

REFERENCIAS

1. Prados Castillejo JA. Las sociedades científicas y la gestión del conocimiento, un paso más allá del desarrollo profesional continuo. *Aten Primaria*. 2010;42(6):338-41.
2. Bastianelli C, Araujo M, Cataldi L, Aleman A, Pineda M, Bracamonte E, et al. Programa de educación y promoción para la salud en Salta: "La SAP va a la escuela". *Boletín Informativo de la SAP*. 2025;52(1):60-3.
3. Organización Panamericana de la Salud. Promover la salud en la escuela. ¿Cómo construir una escuela promotora de salud? Buenos Aires: OPS; 2018. [Consulta: 18 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49146/OPSARG18031-spa.pdf>
4. Pérez-Jorge D, González-Luis MA, Rodríguez-Jiménez MdC, Ariño-Mateo E. Educational Programs for the Promotion of Health at School: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(20):10818.
5. American Academy of Pediatrics. Council on School Health Policy. [Consulta: 18 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.aap.org/en/community/aap-councils/council-on-school-health/cosh-policy/>
6. Canadian Healthy Schools Alliance. Looking for support in building and maintaining healthy school communities at the district, school or classroom level? Ottawa, Ontario. 2021. [Consulta: 18 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.healthyschoolsalliance.ca/en/resources>

Scientific societies in health education and promotion in the school setting

Cinthia Bastianelli^{1,2} , Mariana Araujo¹ , Luis Cataldi¹ , Alberto Aleman¹ , Constanza Olleta¹ , Mariana Pineda¹ , Estefanía Bracamonte² , Daniel Romero¹ 

Scientific societies are usually related to “continuous professional development” and knowledge management;¹ they are much less frequently linked to direct community action activities. At the initiative of the Board of Directors of the Asociación Civil Salteña de Pediatría-SAP (Sociedad Argentina de Pediatría) Salta Branch, from September 2023 to September 2024, the institution developed outreach and health promotion activities in schools in the capital city of Salta and the interior of the province.² This activity was carried out jointly with different Salta Branch committees to focus the project on health education, promoting healthy habits, and preventing diseases and accidents in children and adolescents in private and public schools.

The development of the program was based on the training of school children from 6 to 18 years of age on health topics, including healthy eating, safe sleep, responsible use of screens, physical changes during growth, comprehensive sex education, prevention of sexually transmitted diseases, prevention of cyberbullying, grooming and sexting, emotion management and importance of the physical activity in health care during different stages of childhood/adolescence.

After an open call, the schools (public and private) that would participate were selected, and

the program was presented to their authorities to verify its feasibility in each institution. The activity was attended by 13 pediatricians from the SAP Salta Branch and the collaboration of two child neurologists from the Argentine League against Epilepsy (LACE, by its Spanish acronym). The professionals developed a prevention topic defined by the directors of each institution for each grade or curricular year.

In 2023, four outings were made to different institutions, and in 2024, eight visits were made to other schools. In addition, a visit was made to a special school for children with hearing and speech conditions. The participating schools were in the capital city of Salta and the province's interior (Cafayate and Olacapato). In total, 140 45-minute workshops were provided, with the participation of 5076 children and adolescents.

The students participated very actively during the classroom presentations, expressing their doubts about the topics developed by the professionals or asking questions and answers on the points they wanted to deepen that day. In addition, health or family problems among the participants could be detected, and appropriate actions were taken in each case.

We also sought to allow parents and educators to give their opinions on their knowledge of the

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10603.eng>

To cite: Bastianelli C, Araujo M, Cataldi L, Aleman A, Olleta C, Pineda M, et al. Scientific societies in health education and promotion in the school setting. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202410603.

¹ Asociación Civil Salteña de Pediatría (SAP Salta Branch), Argentina; ² Knowledge Management Unit, Hospital Público Materno Infantil, Salta, Argentina.

Correspondence to Cinthia Bastianelli: cvbastianelli@gmail.com



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

topic discussed in the classroom, whether they could talk to their children and students about the subject, and the responsible adult's opinion about the program. For this reason, at the end of the activity, digital surveys were sent out to the parents of the students and directors of the institutions.

Surveys of school administrators showed a high degree of acceptance of the program and interest in continuing with this proposal. The students also commented positively about this program; they were receptive and pleased that the doctors talked to them about these topics. Finally, most of the parents surveyed stated that their children were able to speak at home about the health topics developed in the classrooms and that the issues they would most like to see addressed in future meetings would be sexuality and drug abuse.

This is the first time the SAP Salta Branch has carried out an outreach activity for health promotion purposes, which is a gratifying experience for professionals and students. This interaction between a scientific society and the educational community enriches both, thus improving the institution-community bond.

This articulation, which is not coincidentally one of the central axes of international initiatives on the subject, such as WHO's Health Promoting Schools,³ was possible and satisfactory.

It may constitute a first step towards a more prolific exchange between health and education organizations, laying the groundwork for health promotion programs that not only involve activities

to provide knowledge, skills, and competencies to children and adolescents in the natural setting of the school,⁴ but also include the generation of specific guidelines for this area, as in other countries.^{5,6}

The Sociedad Argentina de Pediatría contemplates various actions that involve the community; the introductory CPR workshops are probably the best known. The initiative of the SAP Salta Branch seeks to take advantage of the school environment to bring essential knowledge about children's health, offered in a friendly format and with the best scientific support. ■

REFERENCES

1. Prados Castillejo JA. Las sociedades científicas y la gestión del conocimiento, un paso más allá del desarrollo profesional continuo. *Aten Primaria*. 2010;42(6):338-41.
2. Bastianelli C, Araujo M, Cataldi L, Aleman A, Pineda M, Bracamonte E, et al. Programa de educación y promoción para la salud en Salta: "La SAP va a la escuela". *Boletín Informativo de la SAP*. 2025;52(1):60-3.
3. Organización Panamericana de la Salud. Promover la salud en la escuela. ¿Cómo construir una escuela promotora de salud? Buenos Aires: OPS; 2018. [Accessed on: December 18, 2024]. Available at: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49146/OPSARG18031-spa.pdf>
4. Pérez-Jorge D, González-Luis MA, Rodríguez-Jiménez MdC, Ariño-Mateo E. Educational Programs for the Promotion of Health at School: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(20):10818.
5. American Academy of Pediatrics. Council on School Health Policy. [Accessed on: December 18, 2024]. Available at: <https://www.aap.org/en/community/aap-councils/council-on-school-health/cosh-policy/>
6. Canadian Healthy Schools Alliance. Looking for support in building and maintaining healthy school communities at the district, school, or classroom level? Ottawa, Ontario. 2021. [Accessed on: December 18, 2024]. Available at: <https://www.healthyschoolsalliance.ca/en/resources>

Hacia una mejora integral en los cuidados postquirúrgicos pediátricos

Analía Solari Moro¹ 

La atención postquirúrgica en pediatría representa un desafío multidimensional que trasciende el acto quirúrgico en sí mismo, integrando aspectos médicos, emocionales y familiares. Este enfoque es crucial para garantizar la seguridad y el bienestar de los pacientes pediátricos sometidos a intervenciones quirúrgicas, ya que su recuperación no solo depende del éxito del procedimiento, sino también de una adecuada atención en el período postoperatorio.

La evidencia disponible subraya la importancia de un abordaje interdisciplinario que abarque desde el quirófano hasta el hogar. El control efectivo del dolor postoperatorio es fundamental para el bienestar del paciente pediátrico. La utilización de escalas de evaluación del dolor adaptadas a niños permite intervenciones analgésicas más precisas y efectivas. Además, técnicas no farmacológicas, como cambios de posición o la presencia de objetos reconfortantes, pueden contribuir al alivio del dolor.¹

Otro aspecto clave es la prevención de complicaciones respiratorias y cardiovasculares, especialmente en cirugías de alta complejidad o en pacientes con comorbilidades. Estrategias como la fisioterapia respiratoria, el monitoreo continuo y el manejo adecuado de líquidos son

herramientas esenciales para minimizar riesgos y garantizar una evolución favorable.²

El manejo de las complicaciones infecciosas es otro punto crucial en el cuidado postquirúrgico pediátrico. La implementación de medidas estrictas de asepsia, el uso adecuado de antibióticos profilácticos y terapéuticos, y la vigilancia activa para detectar signos tempranos de infección son fundamentales. Un abordaje precoz y multidisciplinario ante infecciones, como abscesos quirúrgicos o sepsis, mejora significativamente los desenlaces clínicos.²

La nutrición postoperatoria también juega un rol determinante en la recuperación. Un soporte nutricional adecuado contribuye a la cicatrización de heridas, fortalece el sistema inmunológico y mejora el estado general del paciente. Esto requiere un plan personalizado que considere las necesidades específicas de cada niño, así como el tipo de cirugía realizada.³

Más allá de los aspectos físicos, el impacto emocional del proceso quirúrgico en el paciente y su familia no debe ser subestimado. La incorporación de estrategias de psicoprofilaxis permite reducir el estrés y la ansiedad, promoviendo una mejor adherencia al tratamiento y resultados clínicos más satisfactorios. Este enfoque holístico refuerza la importancia de

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10634>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10634.eng>

Cómo citar: Solari Moro A. Hacia una mejora integral en los cuidados postquirúrgicos pediátricos. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202410634.

¹ Comité Nacional de Medicina Interna, Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondencia para Analía Solari Moro: analiasol75@gmail.com



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

considerar al niño como un ser integral, cuyas necesidades van más allá de lo estrictamente médico.⁴ La psicoprofilaxis quirúrgica reduce el uso de analgésicos en el postoperatorio y mejora la cooperación del paciente durante su recuperación.

En este contexto, resulta indispensable que los equipos de salud adopten un enfoque basado en la evidencia y en las mejores prácticas internacionales, adaptándolas a las particularidades locales. Además, se deben fomentar la capacitación continua y la investigación en el campo de los cuidados postquirúrgicos pediátricos, para seguir avanzando en la mejora de los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes.

El reciente “*Consenso Nacional de Cuidados y Complicaciones Postquirúrgicas en Pediatría*”,⁵ elaborado por destacados especialistas de la Sociedad Argentina de Pediatría, marca un avance significativo en este ámbito, estableciendo un marco de referencia basado en evidencia y experiencia local. El documento destaca la importancia de un abordaje interdisciplinario que garantice la continuidad de los cuidados desde el quirófano hasta el hogar, haciendo énfasis en áreas clave como el manejo del dolor, la prevención de complicaciones respiratorias y cardiovasculares, y la nutrición postoperatoria. Asimismo, incorpora pautas específicas según el tipo de cirugía y herramientas prácticas, como escalas de evaluación del dolor adaptadas a la población pediátrica.

Uno de los aportes más relevantes del consenso es la incorporación de estrategias de psicoprofilaxis, que no solo abordan el impacto emocional en el paciente, sino que también

involucran activamente a la familia en el proceso de recuperación. Este enfoque holístico es clave para reducir el estrés, optimizar la adherencia al tratamiento y mejorar los resultados clínicos.

A través de este consenso, la Sociedad Argentina de Pediatría brinda una guía sólida y actualizada que no solo beneficia a los profesionales de la salud, sino que también refuerza el compromiso con la seguridad y el bienestar de los niños, niñas y adolescentes sometidos a intervenciones quirúrgicas. Invitamos a toda la comunidad pediátrica a sumarse a este esfuerzo, promoviendo la implementación de estas recomendaciones en la práctica diaria y fomentando futuras investigaciones que sigan enriqueciendo este campo. ■

REFERENCIAS

1. Laures E, LaFond C, Hanrahan K, Pierce N, Min H, McCarthy AM. Pain Assessment Practices in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Nurs*. 2019;48:55-62.
2. Garcés Visier C, Espinosa Góngora R, Aguilar Tola S, Guillén Redondo P, Ramos Rodríguez P, Luis Huertas A, et al. Atención postoperatoria del paciente pediátrico [Internet]. *Sociedad Española de Pediatría Hospitalaria*. 2021. [Consulta: 22 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://sepih.es/wp-content/uploads/Atencion-postoperatoria-del-paciente-pediatrico.pdf>
3. Raval MV, Brockel MA, Kolaček S, Simpson KE, Spoede E, Starr KNP, et al. Key Strategies for Optimizing Pediatric Perioperative Nutrition - Insight from a Multidisciplinary Expert Panel. *Nutrients*. 2023;3:15(5):1270.
4. Chicaiza Olivarez AC, Caicedo Mina JE, Realpe Sandoval JA, López Reyes SL, Flores Alarcón JO. Impacto de la psicoprofilaxis quirúrgica en pacientes postoperatorios: Una revisión bibliográfica. *LATAM*. 2024;5(4):3772-81.
5. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso Nacional de Cuidados y Complicaciones Postquirúrgicas en Pediatría. <https://www.sap.org.ar/storage/app/uploads/public/67d/888/f2e/67d888f2ef2fb715006909.pdf>

Towards a comprehensive improvement in pediatric post-surgical care

Analía Solari Moro¹ 

Postsurgical care in pediatrics represents a multidimensional challenge that transcends the surgical act, integrating medical, emotional, and family aspects. This approach is crucial to ensuring the safety and well-being of pediatric patients undergoing surgery since their recovery depends on the procedure's success and adequate care in the postoperative period.

The available evidence underscores the importance of an interdisciplinary approach from the operating room to the home. Effective postoperative pain control is critical to the well-being of the pediatric patient. Pain assessment scales adapted to children allow more precise and effective analgesic interventions. In addition, non-pharmacologic techniques, such as positional changes or the presence of comforting objects, can contribute to pain relief.¹

Another key aspect is the prevention of respiratory and cardiovascular complications, especially in highly complex surgeries or patients with comorbidities. Strategies such as respiratory physiotherapy, continuous monitoring, and adequate fluid management are essential to minimize risks and ensure a favorable evolution.²

The management of infectious complications is another crucial point in pediatric postsurgical care. The implementation of strict aseptic measures,

the adequate use of prophylactic and therapeutic antibiotics, and active surveillance to detect early signs of infection are fundamental. An early and multidisciplinary approach to infections, such as surgical abscesses or sepsis, significantly improves clinical outcomes.²

Postoperative nutrition also plays a determining role in recovery. Adequate nutritional support contributes to wound healing, strengthens the immune system, and improves the patient's general condition. This requires a personalized plan that considers each child's specific needs and the type of surgery performed.³

Beyond the physical aspects, the emotional impact of the surgical process on the patient and family should not be underestimated. The incorporation of psychoprophylaxis strategies can reduce stress and anxiety, promoting better adherence to treatment and more satisfactory clinical outcomes. This holistic approach reinforces the importance of considering the child as an integral being whose needs go beyond strictly medical.⁴

Surgical psychoprophylaxis reduces the use of analgesics in the postoperative period and improves the patient's cooperation during recovery.

In this context, health teams must adopt an

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10634.eng>

To cite: Solari Moro A. Towards a comprehensive improvement in pediatric post-surgical care. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202410634.

¹ National Committee of Internal Medicine, Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondence to Analía Solari Moro: analiasol75@gmail.com



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

evidence-based approach based on international best practices and adapt them to the needs of their clients' local specificities. In addition, continuous training and research in pediatric postsurgical care will improve clinical outcomes and patients' quality of life.

The recent *National Consensus on Postsurgical Care and Complications in Pediatrics*,⁵ prepared by leading Sociedad Argentina de Pediatría specialists, marks a significant advance in this field, establishing a framework of reference based on evidence and local experience. The document highlights the importance of an interdisciplinary approach that guarantees continuity of care from the operating room to the home, emphasizing key areas such as pain management, prevention of respiratory and cardiovascular complications, and postoperative nutrition. It also incorporates specific guidelines for the type of surgery and practical tools, such as pain assessment scales adapted to the pediatric population.

One of the consensus's most relevant contributions is incorporating psychoprophylaxis strategies, which not only address the patient's emotional impact, but also actively involve the family in the recovery process. This holistic approach is key to reducing stress, optimizing treatment adherence, and improving clinical outcomes.

Through this consensus, the Sociedad Argentina de Pediatría provides a solid, updated guideline that benefits health professionals. It reinforces the commitment to the safety and well-being of children and adolescents undergoing surgery. We invite the entire pediatric community to join this effort, promoting the implementation of these recommendations in daily practice and encouraging future research that will continue to enrich this field. ■

REFERENCES

1. Laures E, LaFond C, Hanrahan K, Pierce N, Min H, McCarthy AM. Pain Assessment Practices in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Nurs*. 2019;48:55-62.
2. Garcés Visier C, Espinosa Góngora R, Aguilar Tola S, Guillén Redondo P, Ramos Rodríguez P, Luis Huertas A, et al. Atención postoperatoria del paciente pediátrico [Internet]. *Sociedad Española de Pediatría Hospitalaria*. 2021. [Accessed on: December 22, 2024]. Available at: <https://sepih.es/wp-content/uploads/Atencion-postoperatoria-delpaciente-pediatrico.pdf>
3. Raval MV, Brockel MA, Kolaček S, Simpson KE, Spoede E, Starr KNP, et al. Key Strategies for Optimizing Pediatric Perioperative Nutrition - Insight from a Multidisciplinary Expert Panel. *Nutrients*. 2023;3:15(5):1270.
4. Chicaiza Olivarez AC, Caicedo Mina JE, Realpe Sandoval JA, López Reyes SL, Flores Alarcón JO. Impacto de la psicoprofilaxis quirúrgica en pacientes postoperatorios: Una revisión bibliográfica. *LATAM*. 2024;5(4):3772-81.
5. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso Nacional de Cuidados y Complicaciones Postquirúrgicas en Pediatría. <https://www.sap.org.ar/storage/app/uploads/public/67d/888/f2e/67d888f2ef2fb715006909.pdf>

“¿Están bien sus riñones?”

Sandra Martín¹

A propósito del Día Mundial del Riñón el 13 de marzo de 2025, el *World Kidney Day Joint Steering Committee*, iniciativa conjunta de la Sociedad Internacional de Nefrología y la Federación Internacional de Fundaciones Renales – Alianza Mundial del Riñón, compartió un editorial científico que titularon “¿Están bien tus riñones? Detecta a tiempo para proteger la salud renal”. Allí se refuerza la importancia de la identificación temprana de la enfermedad renal para evitar o enlentecer la progresión y las complicaciones relacionadas a ella, disminuyendo la mortalidad. Recomiendan la utilización del valor de creatinina sérica para estimar la función renal y la albúmina urinaria o la proteinuria por tira reactiva para diagnosticar daño renal y endotelial, evaluando las causas y los factores de riesgo de la enfermedad renal crónica (ERC), incluyendo la medición de la tensión arterial y del índice de masa corporal, en un intento de reducir la incidencia de enfermedad renal a nivel mundial. La ERC en etapa temprana es asintomática, solo fácil de detectar si se sospecha. Por otro lado, existen barreras como la desigual asignación de recursos, la deficiente financiación de la atención médica e infraestructura sanitaria y la poca concientización de los profesionales sanitarios y la población en general sobre la enfermedad

renal, que dificultan su diagnóstico.

La ERC afecta al 10 % de la población mundial y el 80 % reside en los países en desarrollo. La prevalencia aumentó en las últimas décadas relacionada al crecimiento global de la población y la epidemia de obesidad que aumenta la incidencia de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial, dos factores de riesgo importantes para ERC principalmente en adultos. En los niños, se suman como factores de riesgo la prematuridad, el retraso de crecimiento intrauterino, las anomalías congénitas del riñón y de las vías urinarias, el antecedente de lesión renal aguda, enfermedades autoinmunes, hereditarias (síndrome de Alport, poliquistosis) y oncológicas. La ERC no detectada y no tratada precozmente progresa más rápido a la insuficiencia renal con requerimiento de terapias dialíticas, lo que aumenta la morbilidad.

Existen tres niveles de prevención: la primaria reduce la incidencia de ERC mediante el tratamiento de los factores de riesgo, la secundaria reduce la progresión y la tercera optimiza el tratamiento de la insuficiencia renal como la diálisis. Las estrategias de prevención primaria y secundaria se basan en promover una dieta saludable, hidratación adecuada, actividad física, monitoreo de la tensión arterial y evitar los

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10707>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10707.eng>

Cómo citar: Martín S. “¿Están bien sus riñones?”. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202510707.

¹ Servicio de Nefrología; Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

Correspondencia para Sandra Martín: smmartin@intramed.net



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

nefrotóxicos, en especial a personas con factores de riesgo.

La detección temprana permite intervenir para retrasar la progresión modificando el estilo de vida, hacer un enfoque interdisciplinario e intervenir con medicación renoprotectora como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los bloqueantes del receptor angiotensina. Estos medicamentos reducen la progresión a etapas más avanzadas de ERC y evitan las complicaciones que ésta produce reduciendo la hospitalización y los costos que

esto acarrea sobre todo para los países con menos recursos.

Es fundamental realizar esfuerzos coordinados para concientizar y entrenar al equipo de salud para que pueda identificar a los pacientes en riesgo de ERC y así iniciar renoprotección temprana para evitar la progresión a fases avanzadas.

El documento completo se encuentra en el siguiente link: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(24\)00917-7/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(24)00917-7/fulltext)

“Are your kidneys Ok?”

Sandra Martin¹

On the occasion of the World Kidney Day on March 13, 2025, the World Kidney Day Joint Steering Committee, a joint initiative of The International Society of Nephrology and the International Federation of Kidney Foundations - World Kidney Alliance, shared a scientific editorial entitled “Are Your Kidneys OK? Detect Early to Protect Kidney Health.” It reinforces the importance of early identification of kidney disease to prevent or slow its progression and related complications, thus reducing mortality. They recommend using serum creatinine to estimate renal function and urinary albumin or proteinuria by dipstick to diagnose renal and endothelial damage, thereby evaluating the causes and risk factors of chronic kidney disease (CKD). This approach also involves measuring blood pressure and body mass index to reduce the incidence of kidney disease worldwide. Early-stage CKD is often asymptomatic and can only be easily detected if it is suspected. On the other hand, there are barriers such as the unequal allocation of resources, the poor funding of medical care and health infrastructure, and the low awareness of kidney disease among healthcare professionals and the general population, which make its diagnosis difficult.

CKD affects approximately 10% of the world's population, with 80% residing in developing

countries. The prevalence has increased in recent decades in line with global population growth and the obesity epidemic, which increases the incidence of type 2 diabetes and high blood pressure, two important risk factors for CKD, mainly in adults. In children, the risk factors are premature birth, intrauterine growth retardation, congenital anomalies of the kidney and urinary tract, a history of acute kidney injury, autoimmune diseases, hereditary diseases (Alport syndrome, polycystic kidney disease), and oncological diseases. Undetected and untreated CKD progresses more rapidly to kidney failure and requires dialysis, which increases morbidity and mortality.

There are three levels of prevention: primary prevention reduces the incidence of CKD by treating risk factors, secondary prevention reduces progression, and tertiary prevention optimizes the treatment of renal failure, such as dialysis. Primary and secondary prevention strategies include promoting a healthy diet, adequate hydration, regular physical activity, monitoring blood pressure, and avoiding nephrotoxic substances, particularly in individuals with risk factors.

Early detection enables intervention to slow progression by modifying lifestyle, adopting an interdisciplinary approach, and

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10707.eng>

To cite: Martin S. “Are your kidneys Ok?”. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202510707.

¹ Nephrology Department; Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

Correspondence to Sandra Martin: smmartin@intramed.net



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

administering renoprotective medications such as angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. These drugs reduce progression to more advanced stages of CKD and prevent the complications it causes, reducing hospitalization and the costs this entails, especially for countries with fewer resources.

Coordinated efforts are essential to raise awareness and train the healthcare team to identify patients at risk of CKD and initiate early renal protection to prevent progression to advanced stages.

The full text of the document can be found at the following link: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(24\)00917-7/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(24)00917-7/fulltext)

Máscara laríngea en sala de partos para neonatos con vía aérea difícil: estudio aleatorizado de simulación clínica

Agustín Bernatzky^{1,3} , María F. Conzi² , Marco A. Belzu¹ , Gonzalo L. Mariani³ ,
Milton H. Miyoshi² , María F. de Almeida² , Ruth Guinsburg² , Juan P. Berazategui¹ 

RESUMEN

Introducción. La intubación endotraqueal es una de las habilidades técnicas más importantes de la reanimación neonatal, no obstante, puede ser desafiante en diversas situaciones. El uso de la máscara laríngea (ML) puede ser una alternativa, sin embargo, su uso aún no está estandarizado en los algoritmos de reanimación neonatal actuales. El objetivo del estudio fue evaluar si el uso estandarizado de una ML en situaciones de vía aérea difícil (VAD) reduce el tiempo para lograr una ventilación efectiva (TVE) en un ambiente de simulación clínica.

Población y métodos. Estudio ciego, aleatorizado, de simulación. Se desarrolló un algoritmo modificado que enfatizó el uso temprano de la ML en casos de VAD. Se asignó aleatoriamente a dos grupos de neonatólogos para recibir entrenamiento en dos algoritmos de reanimación diferentes (estándar y modificado). Luego del entrenamiento, los médicos participaron en dos escenarios de simulación, uno con vía aérea normal y otro con vía aérea difícil.

Resultados. Participaron del estudio 69 neonatólogos, 36 de ellos en el grupo de intervención. No se observaron diferencias significativas en el TVE entre ambos grupos. Sin embargo, cuando analizamos a aquellos participantes que usaron la ML en el primer intento, independientemente de la capacitación recibida, se observó un tiempo menor: 9,5 segundos (RIC 7-11) vs. 63 segundos (RIC 42-89) $p < 0,01$.

Conclusiones. El uso estandarizado de la ML en situaciones de VAD podría reducir el tiempo para lograr una ventilación efectiva.

Palabras clave: manejo de la vía aérea; recién nacido; reanimación cardiopulmonar; máscara laríngea; entrenamiento simulado.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10631>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10631.eng>

Cómo citar: Bernatzky A, Conzi MF, Belzu MA, Mariani GL, Miyoshi MH, de Almeida MF, et al. Máscara laríngea en sala de partos para neonatos con vía aérea difícil: estudio aleatorizado de simulación clínica. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202410631.

¹ Sanatorio Anchorena San Martín, Villa Lynch, Argentina; ² Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil; ³ Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Agustín Bernatzky: agustin.bernatzky@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 19-12-2024

Aceptado: 8-4-2025



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

INTRODUCCIÓN

En sala de partos, el tratamiento habitual para los recién nacidos que requieren ventilación con presión positiva de forma sostenida es la intubación endotraqueal (IE). El personal que asiste a sala de partos suele ser personal entrenado en este procedimiento.¹⁻³ Sin embargo, existen situaciones en las que el personal entrenado no puede lograr una adecuada ventilación con máscara facial ni con IE. Estos casos se denominan vía aérea difícil (VAD). Las situaciones de VAD son el resultado de una interacción compleja entre las características del paciente, el contexto laboral y las habilidades del profesional.⁴ La definición práctica de VAD se refiere a una situación clínica en la que un profesional entrenado en el manejo de la vía aérea considera que es difícil o no puede lograr la IE en al menos dos intentos.^{5,6} Las situaciones de VAD deben resolverse en un tiempo corto, por lo que es importante contar con un protocolo estandarizado, que ahorre tiempo en la toma de decisiones y evite situaciones de pensamiento irracional o juicio erróneo.⁶⁻⁸

Se estima que el 0,6 % de las intubaciones en niños menores de un año y hasta el 14 % en prematuros pueden presentar VAD.^{5,9} Estas tasas pueden aumentar en los próximos años dada la tendencia actual en la reducción de la frecuencia de intubación en prematuros. Existen reportes de servicios en los que los médicos en formación no cumplen con el número mínimo de IE para alcanzar la competencia en la técnica.¹⁰

Aunque el contexto laboral puede ser variable en los diferentes centros de atención al recién nacido, la ML es un dispositivo de baja complejidad y amplia disponibilidad que permite estabilizar la vía aérea en situaciones de VAD.¹¹ Hasta la fecha, la evidencia sobre el uso de ML para VAD en neonatología es escasa, sin embargo, su uso ha sido ampliamente estudiado tanto en pacientes adultos como pediátricos en situaciones de VAD y en la reanimación de pacientes recién nacidos sin VAD.¹²⁻¹⁸ En algunos países, su uso es generalizado, permitiendo asegurar la vía aérea, incluso por personal no entrenado en la técnica de IE.¹¹

El consenso del Neonatal Task Force del International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) propone el uso de ML como una alternativa a la IE, cuando la técnica de IE no es exitosa, no se cuenta con personal entrenado en esta técnica y también como una alternativa a la IE en situaciones de VAD. Sin embargo,

no describe un algoritmo para el manejo de un escenario de VAD y no define cuántos intentos de IE se pueden realizar antes de utilizar la ML.^{1,3}

Probablemente, la inclusión del uso de la ML, de forma temprana y específica en los algoritmos de reanimación neonatal, permitiría una estabilización más rápida de la vía aérea cuando se detecta un paciente con VAD.⁴

El objetivo del presente estudio fue evaluar si, en un ejercicio de simulación de manejo de la vía aérea, la implementación de un algoritmo de reanimación neonatal modificado que guíe el reconocimiento temprano de una situación de VAD, así como el uso temprano de la ML, reducía el tiempo para lograr una ventilación efectiva (TVE) en comparación con el algoritmo de reanimación neonatal actual de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP). También se evaluó la adherencia de los participantes al nuevo algoritmo.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

El estudio se realizó en dos centros de simulación: el Sanatorio Anchorena San Martín, Argentina, y la Universidad Federal de São Paulo, Brasil.

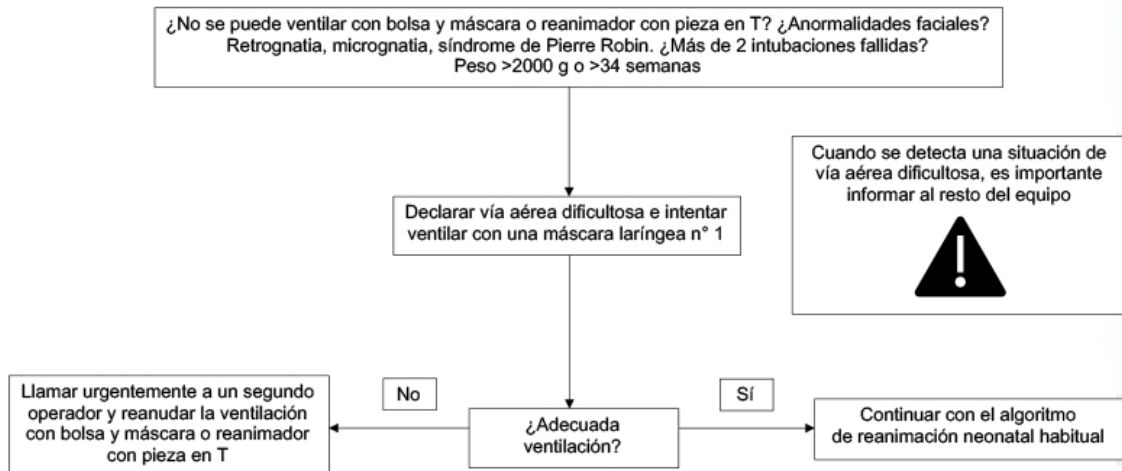
Se capacitó a un grupo de neonatólogos en un nuevo algoritmo de reanimación para el manejo de la vía aérea difícil neonatal. Para la inclusión de los participantes, estos debían ser neonatólogos recibidos o en formación y contar con al menos un año de experiencia en neonatología. El grupo de intervención (GI) fue entrenado con un algoritmo modificado que enfatizó el uso temprano de la máscara laríngea en un caso de VAD² (*Figura 1*). El grupo control (GC) fue capacitado siguiendo el programa de reanimación neonatal de la SAP.¹⁻

³ La aleatorización se realizó mediante bloques permutados (bloques de dos, cuatro o seis sobres opacos y sellados) con una relación de asignación de 1:1.

Tras la aleatorización, los participantes recibieron su capacitación mediante material audiovisual, conforme al algoritmo que les fue asignado.

El material audiovisual fue ofrecido por el investigador principal de cada centro, quien era la única persona que conocía la asignación de los participantes a cada grupo. Los instructores de simulación, que solo participaron en el desarrollo y ejecución de los escenarios, no intervinieron en la capacitación y desconocían la asignación de los participantes. Asimismo, los participantes

FIGURA 1. Algoritmo propuesto para el manejo de una vía aérea difícil



no sabían que habían recibido una capacitación diferente entre ellos.

Posteriormente, todos los participantes participaron en un escenario práctico de baja fidelidad con entrenamiento de ventilación con IE y ML. Esto último se realizó para asegurar que todos los participantes se sintieran cómodos con ambas técnicas, ya que el estudio en última instancia tenía como objetivo evaluar la decisión del uso temprano de la ML, y no la técnica de colocación.

Después de esta actividad, los participantes fueron invitados a participar en dos escenarios de simulación. El primer escenario involucró a un recién nacido que requería IE, con una vía aérea normal. El objetivo de este escenario fue comparar las habilidades para realizar IE entre los dos grupos. El segundo escenario de simulación consistió en un recién nacido con una VAD que requería estabilización de la vía aérea y en el que se les informó a los participantes de esta situación. Todos los participantes tenían los materiales para realizar IE y estabilización con ML.

Para este estudio, se consideró el TVE como el tiempo calculado desde el momento en que el participante introdujo el laringoscopio o ML por primera vez en la boca del maniquí hasta el momento en que se observó la primera ventilación efectiva, ya sea por IE o ML. Para considerar una ventilación como efectiva, uno de los actores del escenario estaba a cargo de supervisar la correcta ventilación del maniquí. En el caso de no asegurar la vía aérea en el primer intento, se consideró el tiempo entre el primer intento y el momento en que se observó

la ventilación efectiva, independientemente de si se utilizó ML, IE o ambos métodos. El número máximo de intentos permitidos por participante fue de tres. En los casos en los que los participantes no lograron asegurar la vía aérea en tres intentos, un actor entró en la simulación y estabilizó la vía aérea con una ML. En estas ocasiones, se consideró el tiempo transcurrido entre la introducción del laringoscopio y el final del escenario por parte del actor. Además, se analizó el primer intento de cada participante para evaluar los tiempos y la tasa de éxito de cada método (ML o IE).

Todas las simulaciones se grabaron simultáneamente desde diferentes ángulos, para posteriormente analizar el momento exacto de introducción del laringoscopio o ML y la primera ventilación efectiva. Las grabaciones de video fueron analizadas por un neonatólogo ciego a la aleatorización de los participantes.

Para el escenario de vía aérea normal, se utilizó un simulador SimNewB® (Laerdal Stavanger, Noruega) o Life/form® Newborn Nursing Skills and ALS (Saugerties, Estados Unidos). Para el escenario de vía aérea difícil, se utilizó un maniquí SimNewB® modificado (Laerdal Stavanger, Noruega), en el que se insertó silicona en la lengua para simular la macroglosia, mientras que la vía aérea permaneció intacta. Este modelo fue diseñado en conjunto por ambos centros de simulación (Figura 2).

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el programa STATA 14. Se utilizó la prueba de normalidad

FIGURA 2. Maniquí SimNewB®, con macroglosia

para las variables continuas. Los datos con distribución normal se informaron como medias y desviaciones estándar. Los datos con distribución no normal se informaron como mediana y rango intercuartílico. Se utilizaron pruebas *t* independientes para datos con distribución normal y pruebas no paramétricas para datos con distribución no normal. Para las variables categóricas, se utilizó la prueba de chi-cuadrado o la prueba de Fisher según la frecuencia esperada.

Cálculo del tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se realizó considerando la proporción de participantes que utilizarían la ML en el primer intento. Utilizando la fórmula de chi-cuadrado para proporciones independientes, asumiendo una adherencia del 50 % al algoritmo modificado para el manejo de la VAD en el grupo control y del 85 % en el grupo de intervención, con un alfa de 0,05 y una potencia del 80 %, se observó que sería necesario un mínimo de 54 participantes (27 por grupo).

Con la proyección de los porcentajes de adherencia al uso temprano de la ML considerando un tiempo de 38 segundos (DS 23) para el grupo control y 20 segundos (DS 10) en el grupo de intervención, de acuerdo con los tiempos observados en la literatura para la IE y

la colocación de ML.^{13,19} Con 27 participantes por grupo, alcanzaríamos una potencia estadística del 95 % con un alfa de 0,05 para distinguir diferencias entre los tiempos para asegurar la VAD para los dos protocolos.

Aspectos éticos

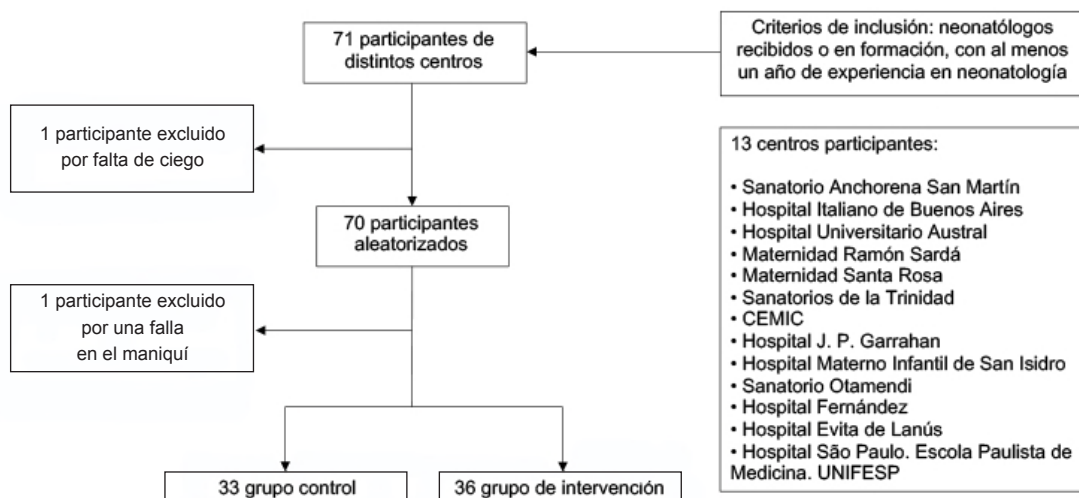
El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Sanatorio Anchorena San Martín (n.º 04/2021) y el Comité de Ética de la Universidad Federal de São Paulo, Brasil (CPF n.º 03696148873). Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes antes de ejecutar el estudio.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 69 participantes, 56 de Argentina y 13 de Brasil (total 13 centros) entre junio del 2021 y abril del 2022 (*Figura 3*).

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al sexo, edad, tiempo de experiencia en neonatología, ni en el TVE para el escenario con vía aérea normal (*Tabla 1*).

Respecto al escenario con VAD, no se observaron diferencias significativas en el TVE entre ambos grupos; grupo control (GC): 52 segundos (RIC 32-85) vs. grupo intervención (GI):

FIGURA 3. Reclutamiento y aleatorización de los participantes

TABLA 1. Características de los participantes

	Grupo control n = 33	Grupo intervención n = 36	p
Sexo femenino % (n)	90 (30)	89 (32)	0,7*
Edad (años)	35	35	0,7§
mediana (RIC)	(32-41)	(32-39)	
Experiencia en neonatología (años)	3	2,5	0,3§
mediana (RIC)	(2-10)	(2-7)	
TVE en escenario de vía aérea normal (segundos)	27	25	0,4§
mediana (RIC)	(20-103)	(16-115)	

* *chi-cuadrado*

§ *Mann Whitney*

TVE: tiempo para lograr una ventilación efectiva; RIC: rango intercuartílico; n: número.

56,5 segundos (RIC 21-82) $p = 0,5$. Al evaluar la adherencia al protocolo, no se observó una diferencia significativa entre los participantes que utilizaron la ML en el primer intento entre ambos grupos 15 % (IC95%: 6-32) en el GC vs. 25 % (IC95%: 13-42), en el GI ($p = 0,31$).

Sin embargo, se observó que 14 participantes utilizaron la ML en el primer intento independientemente del grupo asignado, y tuvieron un TVE más corto en comparación con el resto de participantes que intentaron la IE en el primer intento: 9,5 segundos (RIC 7-11) vs. 63 segundos (RIC 42-89), $p < 0,01$ (Figura 4).

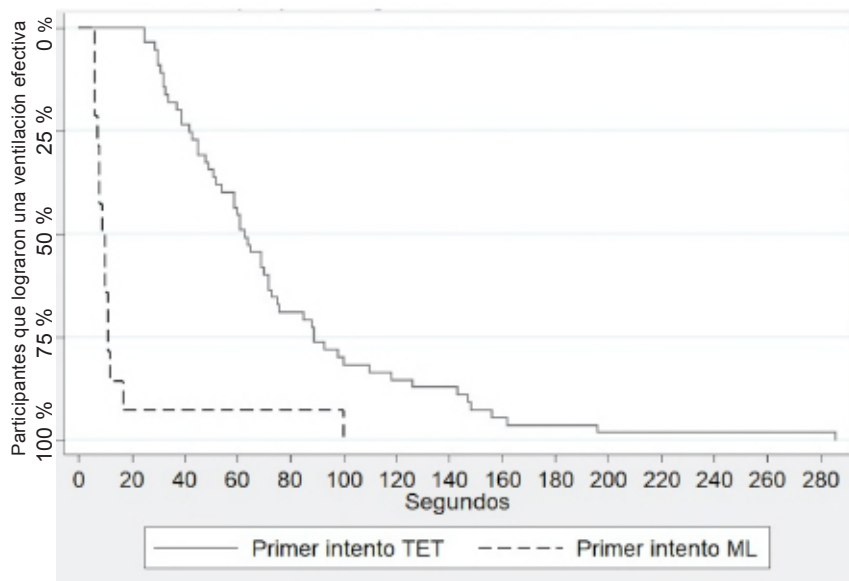
Al analizar el primer intento de cada participante, se observó un menor tiempo para la colocación de la ML en comparación con la IE en el escenario de VAD. En cuanto al porcentaje de éxito en asegurar la vía aérea para el primer intento, no se observó diferencia en el escenario

con vía aérea normal, mientras que se encontró una diferencia significativa para el escenario VAD a favor de la ML (Tabla 2).

Un participante no pudo resolver el primer escenario en tres intentos y 4 participantes no pudieron resolver el segundo escenario en tres intentos.

DISCUSIÓN

En este estudio no se encontró una diferencia significativa en el TVE entre el grupo de neonatólogos que recibieron la capacitación con el algoritmo estándar y el grupo con el algoritmo modificado orientado al uso temprano de ML en un escenario simulado de VAD. Sin embargo, el uso de una secuencia que incluye el uso temprano de ML en un escenario de VAD demostró ser más rápido para estabilizar la vía aérea.

FIGURA 4. Tiempo para lograr una ventilación efectiva

TET: tubo endotraqueal; ML: máscara laríngea.

La falta de diferencia entre los dos grupos en este estudio podría explicarse por la baja adherencia observada por los participantes en el cumplimiento del protocolo propuesto en el grupo de intervención. La baja adherencia al algoritmo modificado nos obliga a asumir que la estrategia de enseñanza propuesta para el grupo de intervención fue insuficiente. El menor tiempo observado para asegurar la vía aérea en los casos en que se utilizó la ML como primera opción resalta la importancia de incorporar un

manejo protocolizado en estas situaciones.⁷

En el escenario de vía aérea normal, un participante no logró asegurar la vía aérea en los tres intentos permitidos y nueve participantes requirieron el uso de la ML para asegurar la vía aérea. Esta observación coincide con lo publicado por otros investigadores, que se refiere a que la dificultad de la vía aérea depende no solo de las características del paciente, sino también de las condiciones del personal a cargo del procedimiento y del contexto laboral.⁴

TABLA 2. Tiempo y tasa de éxito en el primer intento para ambos escenarios con máscara laríngea e intubación endotraqueal

	Intubación endotraqueal	Máscara laríngea	p
Duración del primer intento con vía aérea normal – segundos (RIC)	22,5 (17-30,5)	9 ^x	0,09 [§]
Duración del primer intento con vía aérea difícil – segundos (RIC)	27 (17-36)	9,5 (7-11)	<0,01 [§]
Tasa de éxito para asegurar la vía aérea en el primer intento, en el escenario de vía aérea normal - n/nt (%)	43/68 (63)	1/1 (100) ^x	0,6 [*]
Tasa de éxito para asegurar la vía aérea en el primer intento, en el escenario de vía aérea difícil - n/nt (%)	2/55 (4)	13/14 (92)	<0,01 ⁺

^x Solo un intento

[§] Mann Whitney

⁺ Fisher

RIC: rango intercuartílico; n: número de intentos exitosos; nt: número total de intentos.

Hodgson *et al.* realizaron un estudio donde compararon la tasa de éxito y el tiempo de intubación en neonatos con cánula nasal de alto flujo y con atención estándar. Edwards *et al.* recopilaron los datos de todas las intubaciones durante un año en tres unidades neonatales en el Reino Unido, incluida la tasa de éxito. Foglia *et al.* analizaron 2607 intentos de intubación en diez centros de América del Norte, Europa y Asia, y también informaron las tasas de éxito en el primer intento. El tiempo y la tasa de éxito observados en estos estudios son similares a los observados en nuestro estudio.^{9,19,20}

Existen diferentes publicaciones donde se utilizó la ML como una alternativa efectiva para estabilizar la vía aérea en pacientes con VAD, por lo que el algoritmo propuesto para esta investigación podría extrapolarse a un escenario de la vida real.²¹⁻²³

Como fortaleza del estudio, este fue ciego, controlado y aleatorizado. Además, como el estudio se realizó en dos países diferentes con diferentes trasfondos culturales, la validez externa de los hallazgos es mayor. El hecho de que el maniquí fuera el mismo en todas las ocasiones permitió que las diferencias entre los escenarios fueran menores.

En cuanto al diseño del simulador de VAD, resultó confiable, ya que se observó una tasa de éxito de intubación menor en comparación con el escenario de vía aérea normal, pero al mismo tiempo no fue imposible ventilar, ya que 5 participantes lograron IE en este escenario.

Aunque nuestro estudio se realizó en un escenario de simulación clínica, que puede no reflejar lo que sucede en un entorno real, estos escenarios han demostrado ser muy útiles para entrenar a los equipos en habilidades técnicas y no técnicas, como la toma de decisiones, la comunicación efectiva y el trabajo en equipo.²⁴⁻²⁶

Por otro lado, la falta de estratificación de los participantes sobre la base de su experiencia podría haber influido en la variabilidad de los resultados.

El desarrollo de un algoritmo por parte de las diferentes sociedades científicas para el manejo de situaciones de VAD permitiría una mejor capacitación en el manejo de estas situaciones y una mayor disponibilidad de ML en las salas de parto. Esperamos que este estudio sea un estímulo para el desarrollo de un algoritmo para el manejo de situaciones de VAD.

CONCLUSIÓN

El uso estandarizado de la ML en situaciones de VAD podría reducir el tiempo para lograr una ventilación efectiva, comparado con el algoritmo estándar de reanimación neonatal. ■

REFERENCIAS

1. Aziz K, Lee CHC, Escobedo MB, Hoover AV, Kamath-Rayne BD, Kapadia VS, et al. Part 5: Neonatal Resuscitation 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020;142(16_suppl_2):S524-50.
2. Molina R, Capelli C (Coord). Manual de Reanimación Cardiopulmonar Neonatal. 3ra ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2022.
3. American Academy of Pediatrics. Textbook of Neonatal Resuscitation. 8th ed. USA. American Academy of Pediatrics; 2021.
4. Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, Blitt CD, Connis RT, Nickinovich DG, et al. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology*. 2013;118(2):251-70.
5. Sawyer T, Foglia EE, Ades A, Moussa A, Napolitano N, Glass K, et al. Incidence, impact and indicators of difficult intubations in the neonatal intensive care unit: a report from the National Emergency Airway Registry for Neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(5):F461-6.
6. Tinnion R, Powell S, Bew S, Gilpin D, Cusack J, Patel R, et al. Managing the Difficult Airway in the Neonate - A BAPM Framework for Practice. Inglaterra: British Association of Perinatal Medicine; 2020. [Consulta: 04 de marzo de 2025]. Disponible en: https://hubble-live-assets.s3.eu-west-1.amazonaws.com/bapm/file_asset/file/79/DA_framework_final_October_2020.docx.pdf
7. Blasco Mariño R, Clau Terré F, Landucci F, Biarnes-Suñé A. The human factor in critical decision making. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)*. 2022;69(5):310-1.
8. Gleeson S, Groom P, Mercer S. Human factors in complex airway management. *BJA Education*. 2016;16(6):191-7.
9. Foglia EE, Ades A, Sawyer T, Glass KM, Singh N, Jung P, et al. Neonatal Intubation Practice and Outcomes: An International Registry Study. *Pediatrics*. 2019;143(1):e20180902.
10. O'Shea JE, Scrivens A, Edwards G, Roehr CC. Safe emergency neonatal airway management: current challenges and potential approaches. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022;107(3):236-41.
11. Mizumoto H, Motokura K, Kurosaki A, Hata D. Introduction of laryngeal mask airway in Japan, and its rescue use for newborns. *Pediatr Int*. 2018;60(10):954-6.
12. Jagannathan N, Sequera-Ramos L, Sohn L, Wallis B, Shertzer A, Schaldenbrand K. Elective use of supraglottic airway devices for primary airway management in children with difficult airways. *Br J Anaesth*. 2014;112(4):742-8.
13. Paterson SJ, Byrne PJ, Molesky MG, Seal RF, Finucane BT. Neonatal Resuscitation Using the Laryngeal Mask Airway. *Anesthesiology*. 1994;80(6):1248-53; discussion 27A.
14. Yang C, Zhu X, Lin W, Zhang Q, Su J, Lin B, et al. Randomized, controlled trial comparing laryngeal mask versus endotracheal intubation during neonatal resuscitation---a secondary publication. *BMC Pediatr*. 2016;16:17.

15. Pejovic NJ, Myrnerets Höök S, Byamugisha J, Alfvén T, Lubulwa C, Cavallin F, et al. A Randomized Trial of Laryngeal Mask Airway in Neonatal Resuscitation. *N Engl J Med*. 2020;383(22):2138-47.
16. Bansal SC, Caoci S, Dempsey E, Trevisanuto D, Roehr CC. The Laryngeal Mask Airway and Its Use in Neonatal Resuscitation: A Critical Review of Where We Are in 2017/2018. *Neonatology*. 2018;113(2):152-61.
17. Qureshi MJ, Kumar M. Laryngeal mask airway versus bag-mask ventilation or endotracheal intubation for neonatal resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD003314.
18. Parmet JL, Colonna-Romano P, Horrow JC, Miller F, Gonzales J, Rosenberg H. The laryngeal mask airway reliably provides rescue ventilation in cases of unanticipated difficult tracheal intubation along with difficult mask ventilation. *Anesth Analg*. 1998;87(3):661-5.
19. Hodgson KA, Owen LS, Kamlin CO, Roberts CT, Newman SE, et al. Nasal High-Flow Therapy during Neonatal Endotracheal Intubation. *N Engl J Med*. 2022;386(17):1627-37.
20. Edwards G, Belkhatir K, Brunton A, Abernethy C, Conetta H, O'Shea JE. Neonatal intubation success rates: four UK units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(6):684.
21. Marmo Lupano JP, Medina MS, Bosch JJ, Negrin L, Artero G, Goldschmidt E, et al. Caso clínico: aproximación a la vía aérea difícil en neonatología. Síndrome de Treacher-Collins. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(1):e45-8.
22. Yao CT, Wang JN, Tai YT, Tsai TY, Wu JM. Successful management of a neonate with Pierre-Robin syndrome and severe upper airway obstruction by long term placement of a laryngeal mask airway. *Resuscitation*. 2004;61(1):97-9.
23. Bucx MJL, Grolman W, Kruisinga FH, Lindeboom JAH, Van Kempen AAMW. The prolonged use of the laryngeal mask airway in a neonate with airway obstruction and Treacher Collins syndrome. *Paediatr Anaesth*. 2003;13(6):530-3.
24. Pfister RE, Savoldelli GL. Simulation de la réanimation en salle de naissance: pratique et développements. *Arch Pediatr*. 2011;18(Suppl 2):S65-71.
25. Kuduvalli PM, Jervis A, Tighe SQM, Robin NM. Unanticipated difficult airway management in anaesthetised patients: a prospective study of the effect of mannequin training on management strategies and skill retention. *Anaesthesia*. 2008;63(4):364-9.
26. Flentje M, Eismann H, Sieg L, Friedrich L, Breuer G. Simulation als Fortbildungsmethode zur Professionalisierung von Teams. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2018;53(1):20-33.

Laryngeal mask in the delivery room for neonates with difficult airway: a randomized clinical simulation study

Agustín Bernatzky^{1,3} , Maria F. Conzi² , Marco A. Belzu¹ , Gonzalo L. Mariani³ ,
Milton H. Miyoshi² , Maria F. de Almeida² , Ruth Guinsburg² , Juan P. Berazategui¹ 

ABSTRACT

Introduction. Endotracheal intubation is one of the most important technical skills in neonatal resuscitation. However, it can be challenging in various situations. The use of the laryngeal mask (LM) may be an alternative. However, its use is not yet standardized in current neonatal resuscitation algorithms. The study aimed to evaluate whether the standardized use of an LM in difficult airway (DAW) situations reduces the time to achieve effective ventilation (EVT) in a clinical simulation setting.

Population and methods. This was a blinded, randomized, simulation-based study. A modified algorithm was developed that emphasized the early use of LM in cases of DAW. Two groups of neonatologists were randomly assigned to receive training in two different resuscitation algorithms (standard and modified). After training, the physicians participated in two simulation scenarios, one with a normal airway and one with a difficult airway.

Results. Sixty-nine neonatologists participated in the study, 36 in the intervention group. No significant differences in EVT were observed between the two groups. However, when we analyzed those participants who used the LM on the first attempt, regardless of the training received, a shorter time was observed: 9.5 seconds (IQR 7-11) versus 63 seconds (IQR 42-89); $p < 0.01$.

Conclusions. Standardized use of LM in DAW situations could reduce the time to achieve effective ventilation.

Keywords: airway management; newborn; cardiopulmonary resuscitation; laryngeal mask; simulated training.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10631.eng>

To cite: Bernatzky A, Conzi MF, Belzu MA, Mariani GL, Miyoshi MH, de Almeida MF, et al. Laryngeal mask in the delivery room for neonates with difficult airway: a randomized clinical simulation study. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202410631.

¹ Sanatorio Anchorena San Martín, Villa Lynch, Argentina; ² Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de San Pablo, Brasil; ³ Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Agustín Bernatzky: agustin.bernatzky@gmail.com

Financing: None.

Conflict of interest: None.

Received: 12-19-2024

Accepted: 4-8-2025



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

INTRODUCTION

In the delivery room, the usual newborn treatment requiring sustained positive pressure ventilation is endotracheal intubation (EI). Delivery room personnel are usually trained in this procedure.¹⁻³ However, there are situations where trained personnel cannot achieve adequate ventilation with either a face mask or EI. These cases are referred to as difficult airways (DAW). DAW situations result from a complex interaction between patient characteristics, the work context, and the skills of the professional.⁴ The practical definition of DAW refers to a clinical situation in which a professional trained in airway management considers it difficult or unable to achieve EI in at least two attempts.^{5,6} DAW situations must be resolved in a short time, so it is essential to have a standardized protocol, which saves time in decision making and avoids situations of irrational thinking or misjudgment.⁶⁻⁸

It is estimated that 0.6% of intubations in children under one year of age and up to 14% in preterm infants may present DAW.^{5,9} These rates may increase in the coming years, given the current trend in reducing intubation frequency in preterm infants. There are reports of services in which trained physicians do not meet the minimum number of EIs to achieve proficiency in the technique.¹⁰

Although the work setting may vary in different newborn care centers, the LM is a low-complexity, widely available device that allows airway stabilization in DAW situations.¹¹

To date, evidence on using LM for DAW in neonatology is scarce. However, its use has been widely studied in both adult and pediatric patients in DAW situations and the resuscitation of newborn patients without DAW.¹²⁻¹⁸ In some countries, its use is widespread, allowing the airway to be secured, even by personnel not trained in the EI technique.¹¹

The consensus of the Neonatal Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) proposes the use of LM as an alternative to EI when the EI technique is unsuccessful, when there is no personnel trained in this technique, and as an alternative to EI in situations of DAW. However, it does not describe an algorithm for handling a DAW scenario nor define how many EI attempts can be performed before using the LM.^{1,3}

Including LM early and specifically in neonatal resuscitation algorithms would allow a more rapid stabilization of the airway when a patient with

DAW is detected.⁴

The present study aimed to evaluate whether, in an airway management simulation exercise, the implementation of a modified neonatal resuscitation algorithm guiding the early recognition of a DAW situation, as well as the early use of LM, reduced the time to achieve effective ventilation (EVT) compared to the current neonatal resuscitation algorithm of the Sociedad Argentina de Pediatría (SAP, by its Spanish acronym). We also evaluated the participants' adherence to the new algorithm.

POPULATION AND METHODS

The study was carried out in two simulation centers: the Sanatorio Anchorena San Martín, Argentina, and the Federal University of São Paulo, Brazil.

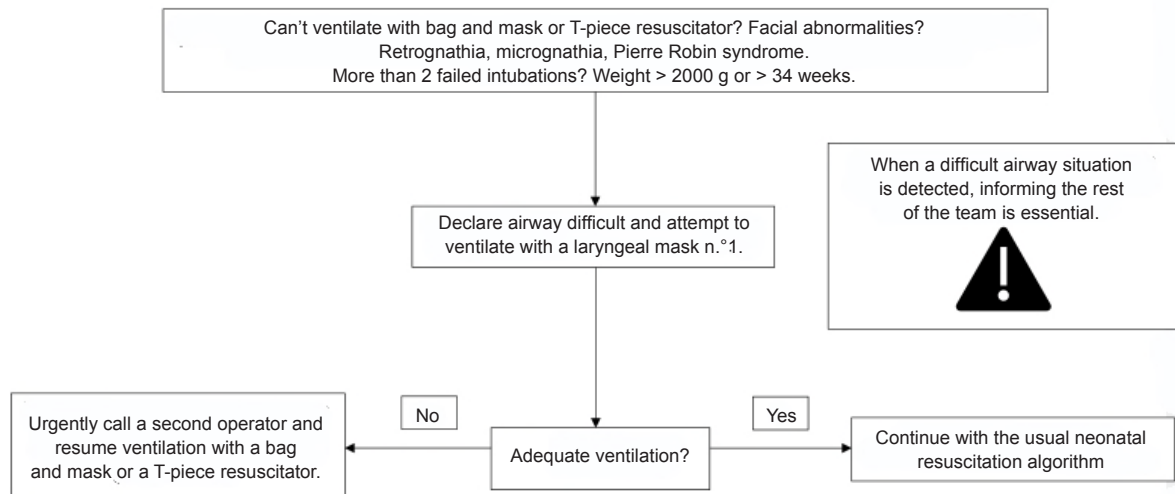
A group of neonatologists was trained in a new resuscitation algorithm for managing the difficult neonatal airway. For inclusion, participants had to be neonatologists or neonatology fellows and have at least one year of experience in neonatology. The intervention group (IG) was trained with a modified algorithm that emphasized early use of the laryngeal mask in the case of DAW² (*Figure 1*). The control group (CG) was trained following the SAP neonatal resuscitation program.¹⁻³ Randomization was performed using permuted blocks (blocks of two, four, or six opaque, sealed envelopes) with an allocation ratio 1:1.

After randomization, the participants received their training through audiovisual material according to the algorithm assigned to them.

The audiovisual material was provided by the principal investigator of each center, who was the only one aware of the group assignment. The simulation instructors, who only participated in the development and execution of the scenarios, were not involved in the training and were unaware of the participants' assignments. Likewise, the participants did not know that they had received training differently from each other.

Subsequently, all participants participated in a low-fidelity hands-on scenario with ventilation training using EI and LM. The latter was performed to ensure that all participants were comfortable with both techniques, as the study ultimately aimed to assess the decision to use LM early, not the placement technique.

After this activity, participants were invited to participate in two simulation scenarios. The first scenario involved a newborn requiring EI with

FIGURE 1. Proposed algorithm for the management of a difficult airway

a normal airway. The objective of this scenario was to compare the skills to perform EI between the two groups. The second simulation scenario involved a newborn with a DAW requiring airway stabilization, and in which the participants were informed of this situation. All participants had the materials to perform EI and stabilization with LM.

For this study, EVT was considered the time calculated from when the participant first inserted the laryngoscope or LM into the dummy's mouth until the first effective ventilation, either by EI or LM, was observed. To consider ventilation as effective, one of the actors in the scenario supervised the correct ventilation of the manikin. In the failure to secure the airway on the first attempt, the time between the first attempt and the moment it was observed was considered effective ventilation, regardless of whether LM, EI, or both methods were used. The maximum number of attempts allowed per participant was three. In cases where participants failed to secure the airway in three attempts, an actor entered the simulation and stabilized the airway with an LM. On these occasions, the time elapsed between the introduction of the laryngoscope and the end of the scenario by the actor was considered. In addition, each participant's first attempt was analyzed to evaluate each method's times and success rate (LM or EI).

All simulations were recorded simultaneously from different angles to analyze later the exact moment of the introduction of the laryngoscope or LM and the first effective ventilation. A neonatologist blinded to the randomization of the participants examined the video recordings.

A SimNewB™ (Laerdal Stavanger, Norway) or Life/form™ Newborn Nursing Skills and ALS (Saugerties, USA) simulator was used for the normal airway scenario. For the DAW airway scenario, a modified SimNewB™ dummy (Laerdal Stavanger, Norway) was used, in which silicone was inserted into the tongue to simulate macroglossia while the airway remained intact. This model was designed jointly by both simulation centers (Figure 2).

Statistical analysis

The data were analyzed using the STATA 14™ program. The normality test was used for continuous variables. Data with a normal distribution were reported as means and standard deviations. Data with non-normal distribution were reported as medians and interquartile ranges. Independent t-tests were used for normally distributed data and nonparametric tests for non-normally distributed data. The chi-square or Fisher's tests were for categorical variables according to the expected frequency.

Sample size calculation

The sample size was calculated by considering the proportion of participants using the LM on the first attempt. Using the chi-square formula for independent proportions, assuming an adherence rate of 50% to the modified algorithm for the management of DAW in the control group and 85% in the intervention group, with an alpha of 0.05 and a power of 80%, it was noted that a minimum of 54 participants (27 per group) would be required.

FIGURE 2. SimNewB™ manikin, with macroglossia

With the projection of the percentages of adherence to the early use of the LM, considering a time of 38 seconds (SD 23) for the control group and 20 seconds (SD 10) in the intervention group, by the times observed in the literature for EI and placement of LM.^{13,19} With 27 participants per group, we would achieve a statistical power of 95% with an alpha of 0.05 to distinguish differences between the times to secure DAW for the two protocols.

Ethical aspects

The research protocol was approved by the Teaching and Research Committee of the Sanatorio Anchorena San Martín (n.o04/2021) and the Ethics Committee of the Federal University of São Paulo, Brazil (CPF n.º 03696148873). Informed consent was obtained from all participants before the study was conducted.

RESULTS

Between June 2021 and April 2022, the study included 69 participants, 56 from Argentina and 13 from Brazil (13 centers) (*Figure 3*).

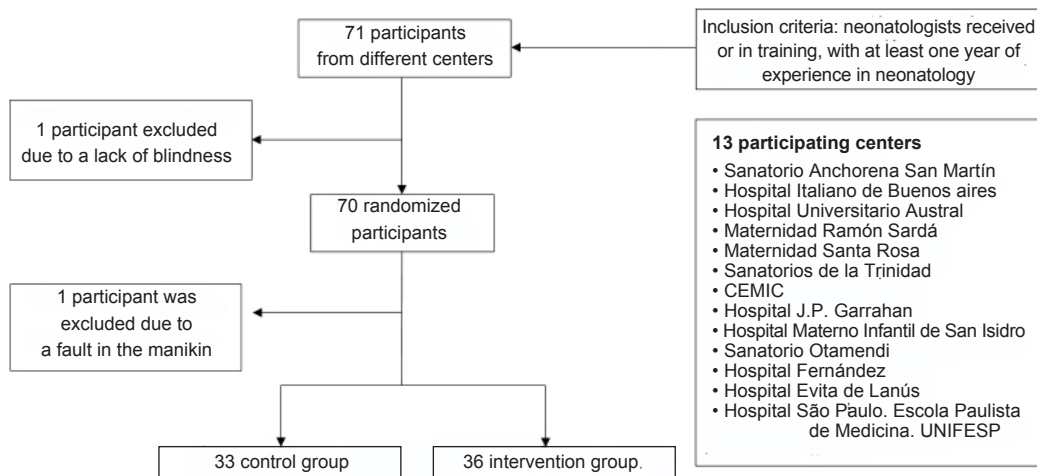
No significant differences were observed between the two groups regarding sex, age, time of experience in neonatology, or EVT for the scenario with a normal airway (*Table 1*).

Regarding the DAW scenario, no significant differences were observed in EVT between the two groups: control group (CG): 52 seconds (IQR 32-85) versus intervention group (IG): 56.5 seconds (IQR 21-82), $p = 0.5$. When assessing adherence to the protocol, there was no significant difference between participants using the LM on the first attempt between both groups, 15% (95%CI: 6-32) in the CG versus 25% (95%CI: 13-42) in the IG ($p = 0.31$).

However, 14 participants were observed to use LM on the first attempt regardless of the assigned group. They had a shorter EVT than the rest of the participants who attempted EI on the first attempt: 9.5 seconds (IQR 7-11) versus 63 seconds (IQR 42-89), $p < 0.01$ (*Figure 4*).

When analyzing each participant's first attempt, less time was observed for LM placement than EI in the DAW scenario. Regarding the percentage of success in securing the airway for the first attempt, no difference was observed in the normal airway. In contrast, a significant difference was found for the DAW scenario in favor of LM (*Table 2*).

One participant could not solve the first scenario in three attempts, and 4 participants could not solve the second scenario in three attempts.

FIGURE 3. Recruitment and randomization of participants**TABLE 1. Characteristics of the participants**

	Control group n = 33	Intervention group n = 36	p-value
Female sex % (n)	90 (30)	89 (32)	0,7*
Age (years)	35	35	0,7*
median (IQR)	(32-41)	(32-39)	
Experience in neonatology (years)	3	2,5	0,3 §
median (IQR)	(2-10)	(2,7)	
EVT in normal airway scenario (seconds)	27	25	0,4 §
median (IQR)	(20-103)	(16-115)	

* *chi-square.*§ *Mann-Whitney.*EVT: *time to achieve effective ventilation*; IQR: *interquartile range*; n: *number*.

DISCUSSION

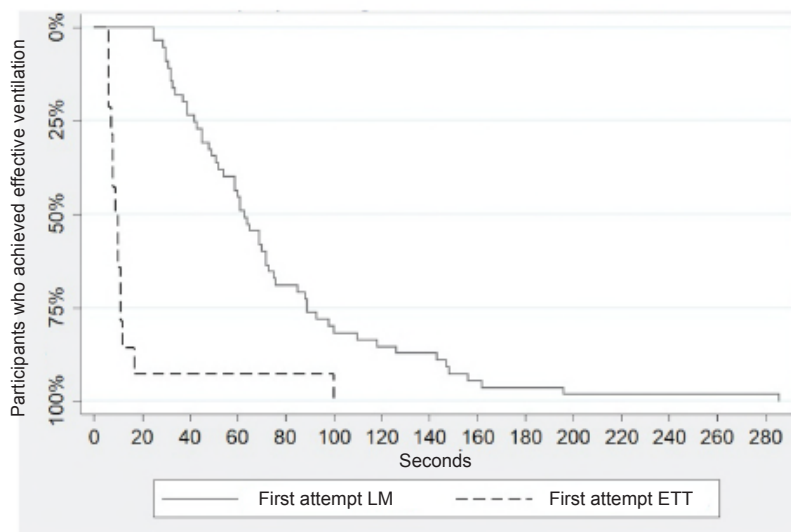
This study found no significant difference in EVT between the neonatologists trained with the standard algorithm and those trained with the modified algorithm oriented to the early use of LM in a simulated DAW scenario. However, using a sequence that includes early use of LM in a DAW scenario proved faster in stabilizing the airway.

The lack of difference between the two groups in this study could be explained by the low adherence observed by the participants in complying with the proposed protocol in the intervention group. The low adherence to the modified algorithm forces us to assume that the teaching strategy proposed for the intervention group was insufficient. The shorter time observed to secure the airway in the cases where LM was used as the first option highlights the importance of incorporating protocolized management in

these situations.⁷

In the normal airway scenario, one participant failed to secure the airway within the three allowed attempts, and nine participants were required to use the LM to secure the airway. This observation coincides with what has been published by other researchers, which refers to the fact that the difficulty of the airway depends not only on the patient's characteristics but also on the conditions of the personnel in charge of the procedure and the work context.⁴

Hodgson et al. compared the success rate and intubation time in neonates with a high-flow nasal cannula and standard care. Edwards et al. collected data on all intubations during one year in three neonatal units in the United Kingdom, including the success rate. Foglia et al. analyzed 2607 intubation attempts at ten centers in North America, Europe, and Asia and reported first-

FIGURE 4. Time to achieve effective ventilation

ETT: endotracheal tube; LM: laryngeal mask.

attempt success rates. The time and success rates observed in these studies are similar to those observed in our study.^{9,19,20}

There are different publications where LM was used as an effective alternative to stabilize the airway in patients with DAW, so the algorithm proposed for this research could be extrapolated to a real-life scenario.²¹⁻²³

The study's strengths include being blinded, controlled, and randomized. It was also conducted in two countries with different cultural

backgrounds, increasing the findings' external validity. The fact that the dummy was the same on all occasions allowed for minor differences between scenarios.

The DAW simulator's design proved reliable. Although a lower intubation success rate was observed compared to the normal airway scenario, ventilating was not impossible, as 5 participants achieved IE in this scenario.

Although our study was conducted in a clinical simulation scenario, which may not reflect what

TABLE 2. Time and first attempt success rate for both laryngeal mask and endotracheal intubation scenarios

	Endotracheal intubation	Laryngeal mask	p-value
Duration of first attempt with normal airway - seconds (IQR)	22.5 (17-30.5)	9 ^x	0.09 [§]
Duration of first attempt with normal airway – seconds (IQR)	27 (17-36)	9.5 (7-11)	<0.01 [§]
Success rate in securing the airway in the first attempt, in normal airway scenario - n/nt (%)	43/68 (63)	1/1 (100) ^x	0.6 ^x
Success rate in securing the airway in the first attempt, in the difficult airway scenario - n/nt (%)	2/55 (4)	13/14 (92)	<0.01 ⁺

^x Only one attempt.

[§] Mann-Whitney.

⁺ Fisher.

IQR: interquartile range; n: number of successful attempts; nt: total number of attempts.

happens in a real environment, these scenarios have proven helpful for training teams in technical and non-technical skills, such as decision-making, effective communication, and teamwork.²⁴⁻²⁶

On the other hand, the lack of stratification of participants based on their experience could have influenced the variability of the results.

Developing an algorithm for managing DAW situations by the different scientific societies would allow better training and greater availability of LM in delivery rooms. We hope this study will stimulate the development of such an algorithm.

CONCLUSION

Compared with the standard neonatal resuscitation algorithm, standardized use of LM in DAW situations could reduce the time to achieve effective ventilation. ■

REFERENCES

1. Aziz K, Lee CHC, Escobedo MB, Hoover AV, Kamath-Rayne BD, Kapadia VS, et al. Part 5: Neonatal Resuscitation 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020;142(16_suppl_2):S524-50.
2. Molina R, Capelli C (Coord). Manual de Reanimación Cardiopulmonar Neonatal. 3ra ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2022.
3. American Academy of Pediatrics. Textbook of Neonatal Resuscitation. 8th ed. USA. American Academy of Pediatrics; 2021.
4. Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, Blitt CD, Connis RT, Nickinovich DG, et al. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology*. 2013;118(2):251-70.
5. Sawyer T, Foglia EE, Ades A, Moussa A, Napolitano N, Glass K, et al. Incidence, impact and indicators of difficult intubations in the neonatal intensive care unit: a report from the National Emergency Airway Registry for Neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(5):F461-6.
6. Tinnion R, Powell S, Bew S, Gilpin D, Cusack J, Patel R, et al. Managing the Difficult Airway in the Neonate - A BAPM Framework for Practice. Inglaterra: British Association of Perinatal Medicine; 2020. [Accessed on: March 4, 2025]. Available at: https://hubble-live-assets.s3.amazonaws.com/bapm/file_asset/file/79/DA_framework_final_October_2020.docx.pdf
7. Blasco Mariño R, Clau Terré F, Landucci F, Biarnes-Suñé A. The human factor in critical decision making. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)*. 2022;69(5):310-1.
8. Gleeson S, Groom P, Mercer S. Human factors in complex airway management. *BJA Education*. 2016;16(6):191-7.
9. Foglia EE, Ades A, Sawyer T, Glass KM, Singh N, Jung P, et al. Neonatal Intubation Practice and Outcomes: An International Registry Study. *Pediatrics*. 2019;143(1):e20180902.
10. O'Shea JE, Scrivens A, Edwards G, Roehr CC. Safe emergency neonatal airway management: current challenges and potential approaches. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022;107(3):236-41.
11. Mizumoto H, Motokura K, Kurosaki A, Hata D. Introduction of laryngeal mask airway in Japan, and its rescue use for newborns. *Pediatr Int*. 2018;60(10):954-6.
12. Jagannathan N, Sequera-Ramos L, Sohn L, Wallis B, Shertzer A, Schaldenbrand K. Elective use of supraglottic airway devices for primary airway management in children with difficult airways. *Br J Anaesth*. 2014;112(4):742-8.
13. Paterson SJ, Byrne PJ, Molesky MG, Seal RF, Finucane BT. Neonatal Resuscitation Using the Laryngeal Mask Airway. *Anesthesiology*. 1994;80(6):1248-53; discussion 27A.
14. Yang C, Zhu X, Lin W, Zhang Q, Su J, Lin B, et al. Randomized, controlled trial comparing laryngeal mask versus endotracheal intubation during neonatal resuscitation-a secondary publication. *BMC Pediatr*. 2016;16:17.
15. Pejovic NJ, Myrnerets Höök S, Byamugisha J, Alfvén T, Lubulwa C, Cavallin F, et al. A Randomized Trial of Laryngeal Mask Airway in Neonatal Resuscitation. *N Engl J Med*. 2020;383(22):2138-47.
16. Bansal SC, Caoci S, Dempsey E, Trevisanuto D, Roehr CC. The Laryngeal Mask Airway and Its Use in Neonatal Resuscitation: A Critical Review of Where We Are in 2017/2018. *Neonatology*. 2018;113(2):152-61.
17. Qureshi MJ, Kumar M. Laryngeal mask airway versus bag-mask ventilation or endotracheal intubation for neonatal resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD003314.
18. Parmet JL, Colonna-Romano P, Horrow JC, Miller F, Gonzales J, Rosenberg H. The laryngeal mask airway reliably provides rescue ventilation in cases of unanticipated difficult tracheal intubation along with difficult mask ventilation. *Anesth Analg*. 1998;87(3):661-5.
19. Hodgson KA, Owen LS, Kamlin CO, Roberts CT, Newman SE, et al. Nasal High-Flow Therapy during Neonatal Endotracheal Intubation. *N Engl J Med*. 2022;386(17):1627-37.
20. Edwards G, Belkhatir K, Brunton A, Abernethy C, Conetta H, O'Shea JE. Neonatal intubation success rates: four UK units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(6):684.
21. Marmo Lupano JP, Medina MS, Bosch JJ, Negrin L, Artero G, Goldschmidt E, et al. Caso clínico: aproximación a la vía aérea difícil en neonatología. Síndrome de Treacher-Collins. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(1):e45-8.
22. Yao CT, Wang JN, Tai YT, Tsai TY, Wu JM. Successful management of a neonate with Pierre-Robin syndrome and severe upper airway obstruction by long term placement of a laryngeal mask airway. *Resuscitation*. 2004;61(1):97-9.
23. Bucx MJL, Grolman W, Kruisinga FH, Lindeboom JAH, Van Kempen AAMW. The prolonged use of the laryngeal mask airway in a neonate with airway obstruction and Treacher Collins syndrome. *Paediatr Anaesth*. 2003;13(6):530-3.
24. Pfister RE, Savoldelli GL. Simulation de la réanimation en salle de naissance: pratique et développements. *Arch Pediatr*. 2011;18(Suppl 2):S65-71.
25. Kuduvalli PM, Jervis A, Tighe SQM, Robin NM. Unanticipated difficult airway management in anaesthetised patients: a prospective study of the effect of mannequin training on management strategies and skill retention. *Anaesthesia*. 2008;63(4):364-9.
26. Flentje M, Eismann H, Sieg L, Friedrich L, Breuer G. Simulation als Fortbildungsmethode zur Professionalisierung von Teams. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2018;53(1):20-3.

Valores de referencia de hormona antimülleriana por electroquimioluminiscencia en población pediátrica de Argentina

Mariana Ochetti¹ , Liliana K. Silvano¹ , Verónica Campi² , Gabriela M. Sobrero¹ , Cintia S. Tarifa¹ , Silvia E. Martín¹ , Adriana Boyanovsky¹ , Constanza Pelliza¹ , Laura Castro¹ , Noemí L. Muñoz¹ , Mirta B. Miras¹ 

RESUMEN

Introducción. La hormona antimülleriana (HAM) es un marcador específico de células de Sertoli gonadal usualmente utilizada para el diagnóstico de desórdenes del desarrollo sexual. En la actualidad, los métodos automatizados para medir la HAM se han incorporado de manera rutinaria en los laboratorios clínicos.

Objetivo. Obtener valores de referencia de HAM en una población de neonatos y lactantes sanos utilizando un inmunoensayo electroquimioluminiscente (EQLIA).

Población y métodos. Analizamos 599 muestras de suero de neonatos y lactantes sanos (F = 296, M = 303), edad entre 2 y 291 días (≤ 15 días: n = 352; > 15 días: n = 247). Se determinó HAM por un ensayo EQLIA de Roche. Se calcularon los percentiles de distribución de HAM utilizando el método de Bootstrap.

Resultados. Los valores de HAM (ng/mL) en neonatos y lactantes fueron: M: (≤ 15 días: P 2,5: 27,5; P 97,5: 118,3; > 15 días: P 2,5: 13,9; P 97,5: 186,0. F: ≤ 15 días: P 2,5: 0,03; P 97,5: 4,00; > 15 días: P 2,5: 0,03; P 97,5: 11,5.

Conclusión: Nuestro trabajo aporta valores de referencia de HAM según edad y sexo, facilitando su uso clínico apropiado en la evaluación endocrinológica de una población. Los resultados obtenidos son acordes con estudios previos que muestran que los valores de HAM son elevados al nacer en el sexo masculino, como expresión de la funcionalidad de las células de Sertoli.

Palabras clave: valores de referencia; hormona antimülleriana; recién nacido; lactante; inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10653>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10653>

Cómo citar: Ochetti M, Silvano LK, Campi V, Sobrero GM, Tarifa CS, Martín SE, et al. Valores de referencia de hormona antimülleriana por electroquimioluminiscencia en población pediátrica de Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202510653.

¹ Departamento de Endocrinología, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina; ² Departamento de Endocrinología, Hospital Maternidad Provincial 25 de Mayo, Catamarca, Argentina.

Correspondencia para Mariana Ochetti: marianaochetti@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 24-1-2025

Aceptado: 14-4-2025



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

INTRODUCCIÓN

La hormona antimülleriana (HAM) es una glicoproteína homodimérica, que pertenece a la familia del factor de crecimiento transformante beta, cuyo gen se localiza en el cromosoma 19 p13.3 y está compuesto por cinco exones. Previamente a su secreción, la hormona es glicosilada y dimerizada dando lugar a un precursor de aproximadamente 140 kDa que contiene dos subunidades idénticas de 70 kDa unidas por puentes disulfuro. Cada monómero contiene un gran dominio N-terminal (proHAM) y un dominio C-terminal más pequeño, correspondiente a la región madura. Durante el tránsito citoplasmático, se escinde en un sitio específico entre la región pro y la región madura para formar dos homodímeros biológicamente activos, uno de 110 kDa de dominio N-terminal y otro de 25 kDa de dominio C-terminal, asociados en un complejo no covalente (HAM N.C).^{1,2}

Durante la vida fetal, la diferenciación sexual masculina se produce antes que el eje hipotálamo-pituitario-gonadal resulte funcional. La HAM, producida por las células de Sertoli inmaduras alrededor de la séptima semana de gestación, induce la regresión de los conductos de Müller facilitando el desarrollo de los conductos de Wolff, que dan origen al epidídimo, los conductos deferentes y las vesículas seminales.³⁻⁵ Excepto por una disminución transitoria en el período perinatal, los niveles de HAM permanecen altos desde el final de la séptima semana fetal hasta el inicio de la pubertad.⁶⁻⁸

En la diferenciación sexual femenina, el sistema de conductos müllerianos se desarrolla en ausencia de HAM permitiendo el desarrollo del útero, las trompas de Falopio y el tercio superior de la vagina. La producción de HAM es detectable a partir de la semana 24 de gestación, cuando los conductos de Müller modifican su sensibilidad a esta hormona.² La HAM desempeña un papel muy importante en la foliculogénesis ovárica.⁹ Los niveles séricos de HAM son bajos al nacer, aumentan lentamente durante la infancia hasta la pubertad, permanecen relativamente estables en el adulto joven y luego comienzan a disminuir, hasta volverse indetectables en la menopausia.^{10,11}

La medición de HAM es una herramienta importante en la evaluación de la función gonadal en endocrinología pediátrica para la investigación de desórdenes del desarrollo sexual (DSD), insuficiencia ovárica prematura, tumores de células de la granulosa en niñas e hipogonadismo

masculino.¹²⁻¹⁸ Resulta de utilidad para controlar el potencial reproductivo de niñas tratadas con quimioterapia gonadotóxica.¹⁹

ProHAM y HAM N.C circulan en cantidades proporcionales y ambas son detectadas por los anticuerpos utilizados en la mayoría de los ensayos, que informan la llamada HAM total. Los inmunoensayos marcados con enzimas (ELISA - Generación I) han estado disponibles desde finales de la década de los 90. Debido a los diferentes componentes reactivos, estos ensayos se combinaron para producir el ELISA - Generación II, metodología que posteriormente se modificó para adaptarse a las plataformas automatizadas conservando el par de anticuerpos de captura y detección del ensayo.²⁰⁻²³ Estos últimos demuestran un rendimiento de procesamiento de muestra a mayor escala, tiempos de respuesta más rápidos, mayor sensibilidad y rangos de medición más amplios que los ensayos comerciales anteriores. Hasta la actualidad se han publicado pocos estudios que proporcionen valores de referencia pediátricos utilizando esta metodología.

Los objetivos de este trabajo fueron establecer valores de referencia de HAM en una población pediátrica, compuesta por neonatos y lactantes sanos, utilizando un inmunoensayo electroquimioluminiscente (EQLIA).

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Población

En este estudio analítico de tipo transversal, se analizaron muestras de 599 neonatos y lactantes, entre 2 y 291 días de vida, de sexo femenino (F) n = 296, de sexo masculino (M) n = 303, que concurren al laboratorio de Endocrinología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba o a la Maternidad Provincial 25 de Mayo de Catamarca por demanda espontánea, para llevar a cabo la pesquisa neonatal de enfermedades congénitas endocrino-metabólicas, o como pacientes ambulatorios por otras indicaciones no endocrinológicas.

Para analizar el comportamiento de los niveles de HAM, dividimos a la población estudiada considerando diferentes rangos de edades teniendo en cuenta el sexo asignado y las normativas del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).²⁴

Para el cálculo de media y mediana, consideramos los siguientes rangos de edades: 2-7 días, 8-15 días, 16-30 días, 31-291 días. Posteriormente, se redistribuyó la población para

el cálculo de percentiles de distribución en dos grupos: hasta 15 días de edad y mayores de 15 días.

Los criterios de inclusión fueron recién nacidos a término (37-42 semanas), adecuados para la edad gestacional, sin complicaciones distócicas, producto de embarazos sin complicaciones. Se excluyeron las muestras de niños con antecedentes de patologías endocrinas, desórdenes metabólicos y enfermedades congénitas.

El Comité Institucional de Ética de Investigación en Salud del Hospital de Niños de Córdoba aprobó este estudio, garantizando su conformidad con las normativas éticas y legales pertinentes.

Metodología

Las muestras de suero se almacenaron a -20°C hasta su procesamiento. HAM se determinó por EQLIA-Cobas 601 Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany, con intervalo de medición de 0,01 a 23,0 ng/mL, límite de detección de 0,01 ng/mL y límite de cuantificación de 0,03 ng/mL.

El desempeño analítico de este método para determinar HAM se verificó de acuerdo con lo establecido por la guía EP15 de la CLSI.²⁴ Los niveles de controles PreciControl HAM Cobas fueron 0,90 y 4,90 ng/mL; los datos se analizaron por triplicado durante 5 días. Se calcularon las desviaciones estándar (DE) dentro de la corrida, la varianza entre corridas y las desviaciones estándar dentro del laboratorio.

La determinación de HAM en el sexo masculino se realizó previa dilución (1/10 con diluyente Universal 2 Roche Cobas) para que

los resultados estuvieran dentro del rango de linealidad del ensayo, según las recomendaciones del fabricante.

Análisis estadístico

Se consideraron como variables edad y sexo. Para las determinaciones de HAM, se calcularon la media $\pm$ DE y la mediana (error estándar [EE]). Los intervalos de referencias (IR95%) y sus límites de confianza (IC90%) se estimaron mediante el método Bootstrap del estimador robusto propuesto por Horn *et al.*²⁵ Debido a que todas las variables incluidas en el estudio presentaban distribuciones asimétricas, se aplicó una transformación logarítmica antes de aplicar el algoritmo de Horn. Posteriormente, los resultados se transformaron de nuevo a la escala original. Los percentiles inferiores (P 2,5-P 5) y superiores (P 95-P 97,5) de HAM se estimaron en femeninos y masculinos según los dos grupos de edad: 2 a 15 y 16 a 291 días. En este estudio, los percentiles 2,5 se presentan como límite de cuantificación del ensayo. La comparación entre sexos se evaluó ajustando un modelo lineal generalizado para variables gamma con función logarítmica.

RESULTADOS

La distribución y densidad de los valores de HAM en función de sexo y edad se muestran en las Figuras 1 A y 1 B respectivamente. Los valores de HAM y la dispersión mostraron diferencias estadísticamente significativas cuando se analizaron según sexo ($p < 0,01$).

Se determinó la media $\pm$ DE y la mediana (EE) para analizar el comportamiento de los valores en el intervalo de edad estudiado (Tablas 1 y 2).

FIGURA 1. Distribución (A) y densidad (B) de los valores de hormona antimulleriana (ng/mL) (HAM) en función de sexo y edad, en una población de neonatos y lactantes sanos. HAM se determinó por EQLIA de Roche

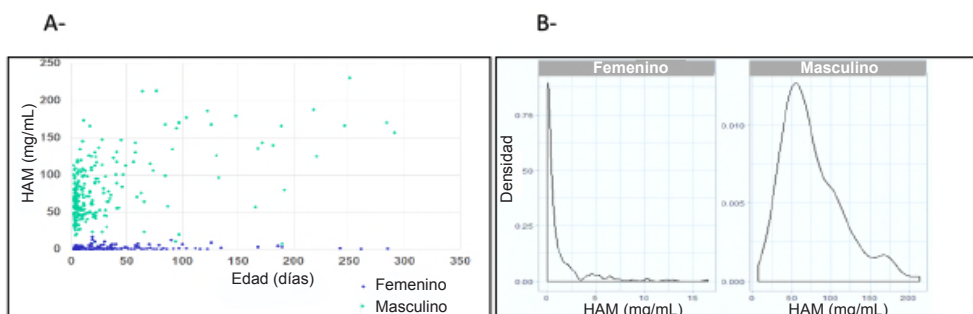


TABLA 1. Valores de hormona antimulleriana (ng/mL) (HAM) en una población de neonatos y lactantes sanos de sexo masculino

DÍAS	n	MEDIA ± DE	MEDIANA (EE)
2-7	138	61, 2 ± 23,0	58,1 (2,0)
8-15	42	75,0 ± 32,3	70,4 (4,9)
16-30	54	78,7 ± 36,7	76,0 (5,9)
31-291	69	110,4 ± 52,3	113,6 (6,8)

DE: desviación estándar; EE: error estándar.

HAM se determinó por EQLIA de Roche. Se determinó la media ± DE y la mediana (EE) para analizar el comportamiento de los valores en el intervalo de edad estudiado.

TABLA 2. Valores de hormona antimulleriana (ng/mL) (HAM) en una población de neonatos y lactantes sanos de sexo femenino

DÍAS	n	MEDIA ± DE	MEDIANA ± EE
2-7	131	0,47 ± 0,80	0,12 (0,07)
8-15	41	0,91 ± 1,26	0,30 (0,20)
16-30	58	2,01 ± 3,24	0,47 (0,49)
31-291	66	2,23 ± 2,59	1,36 (0,35)

n: número; DE: desviación estándar; EE: error estándar.

HAM se determinó por EQLIA de Roche. Se determinó la media ± DE y la mediana (EE) para analizar el comportamiento de los valores en el intervalo de edad estudiado.

TABLA 3. Valores de hormona antimulleriana (ng/mL) (HAM) en una población de neonatos y lactantes sanos de sexo masculino

HAM (ng/mL) - MASCULINOS					
Edad (días)	n	P 5 (IC90%)	P 95 (IC90%)	P 2,5 (IC90%)	P 97,5 (IC90%)
2-15	180	31,2 (28,2-33,1)	108,4 (105,9-116,8)	27,5 (25,7-31,2)	118,3 (108,3-139,9)
16-291	123	23,0 (10,2-43,5)	177,2 (167,7-187,2)	13,9 (8,3-25,8)	120 (173,9-212,6)

IC90%: intervalo de confianza del 90 %.

HAM se determinó por EQLIA de Roche. Se calcularon los percentiles de distribución inferiores (2,5-5,0) y superiores (95,0-97,5) con un 90 % de confianza utilizando el método de Bootstrap.

TABLA 4. Valores de hormona antimulleriana (ng/mL) (HAM) en una población de neonatos y lactantes sanos de sexo femenino

HAM (ng/mL) - FEMENINOS					
Edad (días)	n	P 5 (IC90%)	P 95 (IC90%)	P 2,5 (IC90%)	P 97,5 (IC90%)
16-291	124	0,03 (<0,03-0,08)	9,1 (6,5-12,3)	<0,03 (<0,03-0,05)	11,5 (7,5-14,7)

IC90%: intervalo de confianza del 90 %.

HAM se determinó por EQLIA de Roche. Se calcularon los percentiles de distribución inferiores (2,5-5,0) y superiores (95,0-97,5) con un 90 % de confianza utilizando el método de Bootstrap.

Para el cálculo de los percentiles de distribución y siguiendo con las normativas de la CLSI, las muestras se dividieron en dos grupos: hasta 15 días y mayores de 15 días (Tablas 3 y 4).

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo proporciona intervalos de referencia de HAM por EQLIA, en niños de ambos sexos con una edad comprendida entre 2 y 291 días, permitiendo de esta forma una

interpretación segura de los resultados de laboratorio obtenidos.

En nuestra población masculina, observamos que los valores de HAM son elevados al nacer y mantienen este comportamiento hasta la infancia temprana, como reflejo de la funcionalidad de las células de Sertoli, lo que es coincidente con lo descrito en la literatura.²⁶ Estas células secretan HAM durante toda la vida: en cantidades elevadas en la vida fetal y durante la infancia, y en niveles menores luego de la pubertad. La producción de HAM en el testículo fetal es poco dependiente de las gonadotropinas, pero luego es moderadamente estimulada por la hormona foliculoestimulante (FSH) y sustancialmente inhibida por la testosterona.²⁶ Se ha descrito que las concentraciones de hormona luteinizante (LH) y FSH aumentan en la primera semana posnatal y permanecen elevadas los primeros meses de vida debido a una disminución de los estrógenos placentarios. Este aumento conocido como “minipubertad” tiene un patrón específico en cada sexo. La LH es la hormona dominante en los varones, mientras que la FSH predomina en las niñas, datos publicados por nuestro grupo de trabajo recientemente, describiéndose un patrón específico en cada sexo.²⁷ En nuestro grupo de estudio, observamos en los varones la tendencia creciente a un pico de actividad de HAM al mes de edad, durante el comienzo del llamado período minipubertad, comportamiento que ha sido descrito por otros autores.²⁸

En consonancia con lo descrito por Rey y col., nuestros resultados de HAM muestran un comportamiento dimórfico, con niveles en el sexo femenino frecuentemente menores al límite de detección, progresando a valores medios en torno a 0,47 ng/ml durante la primera semana de vida.²⁹ Con posterioridad, los niveles circulantes aumentan progresivamente durante la infancia.

Intervalos de referencia de HAM han sido previamente descriptos para infantes masculinos y femeninos cubriendo todo el rango de edad pediátrica, sin embargo, estos han sido realizados con ensayos actualmente no disponibles.³⁰⁻³¹

En una reciente publicación, se analizó la comparación metodológica entre dos ensayos automatizados para determinar HAM, EQLIA-Cobas 601Roche y Beckman Coulter Access, y se observaron diferencias metodológicas en las muestras de masculinos, comportamiento que no se observa en las muestras de femeninos.³² Este trabajo proporciona valores de referencia utilizando la misma metodología cuyos resultados

fueron comparables a los que obtuvimos.

En la población pediátrica, es de suma importancia contar con intervalos de referencia adecuados. En relación con esto, se deben tener en cuenta los problemas asociados con la recolección de muestras, la fisiología en constante cambio en esta población, lo que implica la necesidad de valores de referencia emparejados por edad y sexo. Las guías definen un intervalo de referencia como 2 valores limitantes dentro de los cuales el 95 % de la población se encuentra representada, utilizando como mínimo 120 muestras para tener significancia estadística. Sin embargo, las guías CLSI reconocen que este número de muestras puede ser difícil de lograr en la población pediátrica.^{24,33} En nuestro trabajo logramos recolectar 599 muestras de neonatos y lactantes sanos, que luego fueron divididos en dos subgrupos: hasta los 15 días (n = 352) y mayores de 15 días (n = 247), en acuerdo con dichas guías.

Los intervalos de referencia establecidos en este estudio muestran que no hay superposición entre los valores medios de HAM en la población masculina y femenina, en el rango de edad analizado, lo que resulta relevante para la evaluación de la función gonadal. Este patrón está de acuerdo con estudios publicados anteriormente que han utilizado diferentes ensayos de HAM.^{30,34} Aunque los valores medios no se superponen entre ambos sexos, se observa un solapamiento entre los niveles del IC del P 97,5 femenino y el P 2,5 masculino en el rango de edad de 16 a 291 días. Debemos considerar que los valores medios de cada percentil son los que se utilizan para parametrizar los sistemas informáticos en las distintas plataformas de laboratorio.

CONCLUSIÓN

Nuestro trabajo aporta valores de referencia de HAM según edad y sexo mediante el ensayo EQLIA-Roche en una población pediátrica desde el período neonatal hasta los 291 días de vida. Las concentraciones diferenciales hacen de esta prueba una herramienta útil para la investigación de la función gonadal en los trastornos reproductivos pediátricos, particularmente en el DSD.

REFERENCIAS

1. Wilson C, Di Clemente N, Ehrenfels C, Pepinsky RB, Josso N, Vigier B, et al. Müllerian inhibiting substance requires its N-terminal domain for maintenance of biological activity, a novel finding within the transforming growth factor-beta

- superfamily. *Mol Endocrinol.* 1993;7(2):247-57.
2. Di Clemente N, Jamin S, Lugovskoy A, Carmillo P, Ehrenfels C, Picard JY, et al. Processing of anti-müllerian hormone regulates receptor activation by a mechanism distinct from TGF-beta. *Mol Endocrinol.* 2010;24 (11):2193-206.
3. Josso N, Rey R, Picard J. Anti-müllerian Hormone: A Valuable Addition to the Toolbox of the Pediatric Endocrinologist. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:674105.
4. Edelsztein N, Grinspon R, Schteingart H, Rey R. Anti-Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2016;2016:20.
5. Lasala C, Carré-Eusebe D, Picard J, Rey R. Subcellular and molecular mechanisms regulating anti-Müllerian hormone gene expression in mammalian and nonmammalian species. *DNA Cell Biol.* 2004;23(9):572-85.
6. Weintraub A, Eldar-Geva T. Anti-Müllerian Hormone (AMH) Determinations in the Pediatric and Adolescent Endocrine Practice. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017;14(4):364-70.
7. Rey R, Lordereau-Richard I, Carel JC, Barbet P, Cate RL, Roger M, et al. Anti-müllerian hormone and testosterone serum levels are inversely during normal and precocious pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(5):1220-6.
8. Rey R. Endocrine, paracrine and cellular regulation of postnatal anti-müllerian hormone secretion by sertoli cells. *Trends Endocrinol Metab.* 1998;9(7):271-6.
9. Birbas E, Vatopoulou A, Kanavos T, Birmpas K, Skentou C, Zikopoulos A, et al. Clinical utility of anti-Müllerian hormone in female children and adolescents. *Hormones (Athens).* 2025;24(1):179-88.
10. Kelsey T, Anderson R, Wright P, Nelson S, Wallace W. Data-driven assessment of the human ovarian reserve. *Mol Hum Reprod.* 2012;18(2):79-87.
11. Nelson SM, Iliodromiti S, Fleming R, Anderson R, McConnachie A, Messow CM. Reference range for the antimüllerian hormone Generation II assay: a population study of 10,984 women, with comparison to the established Diagnostics Systems Laboratory nomogram. *Fertil Steril.* 2014;101(2):523-9.
12. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update.* 2014;20(1):124-40.
13. La Marca A, Volpe A. The Anti-Müllerian hormone and ovarian cancer. *Hum Reprod Update.* 2007;13(3):265-73.
14. Geerts I, Vergote I, Neven P, Billen J. The role of inhibins B and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(5):847-55.
15. Kumar P, Kumar N, Thakur DS, Patidar A. Male hypogonadism: Symptoms and treatment. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010;1(3):297-301.
16. Bonomi M, Libri DV, Guizzardi F, Guarducci E, Maiolo E, Pignatti E, et al. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism. *Asian J Androl.* 2012;14(1):49-56.
17. Viswanathan V, Eugster EA. Etiology and Treatment of Hypogonadism in Adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(5):1181-200.
18. Surampudi P, Swerdloff RS, Wang C. An update on male hypogonadism therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(9):1247-64.
19. Anderson R, Wallace W. Antimüllerian hormone, the assessment of the ovarian reserve, and the reproductive outcome of the young patient with cancer. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1469-75.
20. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, Krishnan M, et al. Anti-Müllerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod.* 2012;27(10):3085-91.
21. Grassner D, Jung R. First fully automated immunoassay for anti-Müllerian hormone. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(8):1143-52.
22. van Helden J, Weiskirchen R. Performance of the two new fully automated anti-Müllerian hormone immunoassays compared with the clinical standard assay. *Hum Reprod.* 2015;30(8):1918-26.
23. Ronn R, Bohn MK, Greenblatt EM, Hoffman B, Adeli K. Anti-müllerian hormone (AMH) reference values in the CALIPER cohort of healthy community children and adolescents. *Clin Biochem.* 2022;108:63-6.
24. Brambila E. Validación y verificación de Sistemas de Medición el laboratorio Clínico. Mexico 2007. [Consulta: 10 de abril de 2025]. Disponible en: <https://cms.ifcc.org/media/216093/Validacion.pdf>
25. Horn PS, Pesce AJ, Copeland BE. A robust approach to reference interval estimation and evaluation. *Clin Chem.* 1998;44(3):622-31.
26. Grinspon R, Rey R. Anti-müllerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(2):81-92.
27. Tarifa C, Silvano L, Martin S, Campi V, Aguirre C, Sobrero G, et al. Neonatal and Infant Reference Intervals for FSH, LH, Testosterone, Estradiol, Cortisol and DHEA-S by Electrochemiluminescence in Argentina. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2020;17(3):235-42.
28. Johansen TH, Main KM, Ljubicic ML, Jensen TK, Andersen HR, Skovsager Andersen M, et al. Sex differences in reproductive hormones during mini-puberty in infants with normal and disordered sex development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:3028-37.
29. Rey R, Bedecarrás P, Olmedo S, De Vincentiis S, Calamera P, Blanco AM, et al. Hormona antimülleriana (AMH) como herramienta diagnóstica en la mujer. *Revista SAEGRE.* 2013;20(3):12-24.
30. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S, et al. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(2):571-6.
31. Guibourdenche J, Lucidarme N, Chevenne D, Rigal O, Nicolas M, Luton D, et al. Anti-Müllerian hormone levels in serum from human fetuses and children: pattern and clinical interest. *Mol Cell Endocrinol.* 2003;211(1-2):55-63.
32. Yates AP, Jopling HM, Burgoyne NJ, Hayden K, Chaloner CM, Tetlow L. Paediatric reference intervals for plasma anti-Müllerian hormone: comparison of data from the Roche Elecsys assay and the Beckman Coulter Access assay using the same cohort of samples. *Ann Clin Biochem.* 2019;56(5):536-47.
33. Lindhardt J, Hagen C, Johannsen T, et al. Anti-müllerian hormone and its clinical use in pediatrics with special emphasis on disorders of sex development. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:198698.
34. Jopling H, Yates A, Burgoyne N, Hayden K, Chaloner C, Tetlow L. Paediatric anti-Müllerian hormone measurement: male and female reference intervals established using the automated Beckman-Coulter access assay. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;1(4):e00021.

Reference values for anti-Müllerian hormone measured by electrochemiluminescence in a pediatric population in Argentina

Mariana Ochetti¹ , Liliana K. Silvano¹ , Verónica Campi² , Gabriela M. Sobrero¹ , Cintia S. Tarifa¹ , Silvia E. Martín¹ , Adriana Boyanovsky¹ , Constanza Pelliza¹ , Laura Castro¹ , Noemí L. Muñoz¹ , Mirta B. Miras¹ 

ABSTRACT

Introduction. Anti-Müllerian hormone (AMH) is a specific marker of gonadal Sertoli cells, usually used for the diagnosis of disorders of sexual development. Currently, automated methods for measuring AMH are routinely incorporated into clinical laboratories.

Objective. To obtain reference values of AMH in a population of healthy neonates and infants using an electrochemiluminescent immunoassay (ECLIA).

Population and methods. We analyzed 599 serum samples from healthy neonates and infants (F = 296, M = 303) aged 2 to 291 days, with a distribution as follows: ≤15 days (n = 352) and >15 days (n = 247). An ECLIA-Roche™ assay determined AMH. AMH distribution percentiles were calculated using the Bootstrap method.

Results. AMH values (ng/mL) in neonates and infants were: M: (≤15 days: P2.5: 27.5; P97.5: 118.3; >15 days: P2.5: 13.9; P97.5: 186.0. F: ≤15 days: P2.5: 0.03; P97.5: 4.00; >15 days: P2.5: 0.03; P97.5: 11.5.

Conclusion. Our work provides reference values of AMH according to age and sex, facilitating its appropriate clinical use in the endocrinological evaluation of a population. The results obtained are consistent with previous studies, which show that AMH values are elevated at birth in males, reflecting the expression of Sertoli cell functionality.

Keywords: reference values; anti-Müllerian hormone; newborn; infant; electrochemiluminescence immunoassay.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10653.eng>

To cite: Ochetti M, Silvano LK, Campi V, Sobrero GM, Tarifa CS, Martín SE, et al. Reference values for anti-Müllerian hormone measured by electrochemiluminescence in a pediatric population in Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202510653.

¹ Department of Endocrinology, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina; ² Department of Endocrinology, Hospital Maternidad Provincial 25 de Mayo, Catamarca, Argentina.

Correspondence to Mariana Ochetti: marianaochetti@hotmail.com

Financing: None.

Conflict of interest: None.

Received: 1-24-2025

Accepted: 4-14-2025



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

INTRODUCTION

Anti-Müllerian hormone (AMH) is a homodimeric glycoprotein that belongs to the transforming growth factor beta family, whose gene is located on the chromosome 19 p13.3 and is composed of five exons. Before its secretion, the hormone is glycosylated and dimerized, resulting in a precursor of approximately 140 kDa containing two identical subunits of 70 kDa bound by disulfide bridges. Each monomer contains a large N-terminal domain (proAMH) and a smaller C-terminal domain corresponding to the mature region. During cytoplasmic transit, it is cleaved at a specific site between the pro- and mature regions to form two biologically active homodimers, one of 110 kDa N-terminal domain and the other of 25 kDa C-terminal domain, associated in a non-covalent complex (AMH NC).^{1,2}

During fetal life, male sexual differentiation occurs before the hypothalamic-pituitary-gonadal axis becomes functional. AMH, produced by immature Sertoli cells around the seventh week of gestation, induces the regression of the Müllerian ducts, facilitating the development of the Wolffian ducts, which give rise to the epididymis, vas deferens, and seminal vesicles.³⁻⁵ Except for a transient decrease in the perinatal period, AMH levels remain high from the end of the seventh fetal week until the onset of puberty.⁶⁻⁸

In female sexual differentiation, the Müllerian duct system develops in the absence of AMH, allowing the development of the uterus, fallopian tubes, and the upper third of the vagina. The production of AMH is detectable from the 24th week of gestation onwards when the Müllerian ducts change their sensitivity to this hormone.² AMH plays a vital role in ovarian folliculogenesis.⁹

Serum AMH levels are low at birth, increase slowly during childhood through puberty, remain relatively stable in young adulthood, and then begin to decline, becoming undetectable at menopause.^{10,11}

Measurement of AMH is an essential tool in the evaluation of gonadal function in pediatric endocrinology for the investigation of disorders of sex development (DSD), premature ovarian failure, granulosa cell tumors in girls, and hypogonadism in males.¹²⁻¹⁸ It helps monitor the reproductive potential of girls treated with gonadotoxic chemotherapy.¹⁹

ProAMH and AMH NC circulate in proportional amounts, and both are detected by the antibodies used in most assays, which report the so-called

total AMH. Enzyme-labeled immunoassays (ELISA - Generation I) have been available since the late 1990s. Due to the different reagent components, these assays were combined to produce ELISA Generation II. This methodology was subsequently modified to accommodate automated platforms while retaining the assay's capture and detection antibody pairs.²⁰⁻²³ The latter demonstrate larger-scale sample processing throughput, faster turnaround times, higher sensitivity, and wider measurement ranges than previous commercial assays. Few studies providing pediatric reference values using this methodology have been published to date.

The objective of this work was to establish reference values for AMH in a pediatric population comprising healthy neonates and infants using an electrochemiluminescent immunoassay (ECLIA).

POPULATION AND METHODS

Population

In this cross-sectional analytical study, samples were analyzed from 599 neonates and infants between 2 and 291 days of life, female (F) $n = 296$, male (M) $n = 303$, who attended the Endocrinology Laboratory of the Hospital de Niños de la Santísima Trinidad (Córdoba, Argentina) or the Hospital Maternidad Provincial 25 de Mayo (Catamarca, Argentina) by spontaneous demand, to carry out neonatal screening for congenital endocrine-metabolic diseases, or as outpatients for other non-endocrinological indications.

To analyze the behavior of AMH levels, we divided the studied population, considering different age ranges, the assigned sex, and the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines.²⁴

For the calculation of mean and median, we considered the following age ranges: 2-7 days, 8-15 days, 16-30 days, 31-291 days. Subsequently, the population was redistributed into two groups for the calculation of distribution percentiles: those up to 15 days of age and those over 15 days of age.

Inclusion criteria were term newborns (37-42 weeks) appropriate for gestational age, without dystocic complications, and products of uncomplicated pregnancies. Samples from children with a history of endocrine pathologies, metabolic disorders, and congenital diseases were excluded.

The Institutional Health Research Ethics Committee of the Hospital de Niños de Córdoba approved this study, ensuring its compliance with

relevant ethical and legal regulations.

Methodology

Serum samples were stored at -20°C until processing. AMH was determined by ECLIA-Cobas 601 Roche Diagnostics GmbHTM, Mannheim, Germany, with a measurement range of 0.01 to 23.0 ng/mL, a limit of detection of 0.01 ng/mL, and a limit of quantification of 0.03 ng/mL.

The analytical performance of this method for determining AMH was verified in accordance with the CLSI EP15 guideline.²⁴ PreciControl AMH CobasTM control levels were 0.90 and 4.90 ng/mL; data were analyzed in triplicate over 5 days. Within-run standard deviations (SD), between-run variance, and within-laboratory standard deviations were calculated.

The determination of AMH in males was performed after dilution (1:10 with Universal 2 Roche CobasTM diluent) to ensure the results fell within the linearity range of the test, as recommended by the manufacturer.

Statistical analysis

Age and sex were considered as variables. For AMH determinations, the mean $\pm$ standard deviation (SD) and median (standard error [SE]) were calculated. The reference intervals (RI95%) and their confidence limits (CI90%) were estimated using the Bootstrap method of the robust estimator proposed by Horn et al.²⁵ Because all the variables included in the study had asymmetric distributions, a logarithmic transformation was applied before applying Horn's algorithm. Subsequently, the results were transformed back to the original scale. The lower (P2.5-P5) and upper (P95-P97.5)

percentiles of AMH were estimated in females and males for the two age groups: 2-15 days and 16-291 days. In this study, the 2.5th percentiles are presented as the limit of quantification of the assay. Comparison between sexes was assessed by fitting a generalized linear model for gamma-distributed variables with a logarithmic link function.

RESULTS

The distribution and density of AMH values as a function of sex and age are shown in *Figures 1A* and *1B*, respectively. The AMH values and dispersion showed statistically significant differences when analyzed by sex ($p < 0.01$).

The mean $\pm$ SD and median (SE) were calculated to analyze the behavior of the values within the studied age range (*Tables 1* and *2*).

For the calculation of distribution percentiles, following the CLSI guidelines, the samples were divided into two groups: those up to 15 days and those over 15 days (*Tables 3* and *4*).

DISCUSSION

Our work provides reference intervals of AMH by ECLIA in children of both sexes between the ages of 2 and 291 days, thus allowing for a safe interpretation of the laboratory results obtained.

In our male population, we observed that AMH values are elevated at birth and remain elevated until early childhood, reflecting the functionality of Sertoli cells, which is consistent with the literature.²⁶ These cells secrete AMH throughout life: in high amounts in fetal life and during infancy, and in lower levels after puberty. AMH production in the fetal testis is poorly dependent on gonadotropins but is then

FIGURE 1. Distribution (A) and density (B) of anti-Müllerian hormone (ng/mL) (AMH) values as a function of sex and age in a population of healthy neonates and infants. AMH was determined by ECLIA-RocheTM

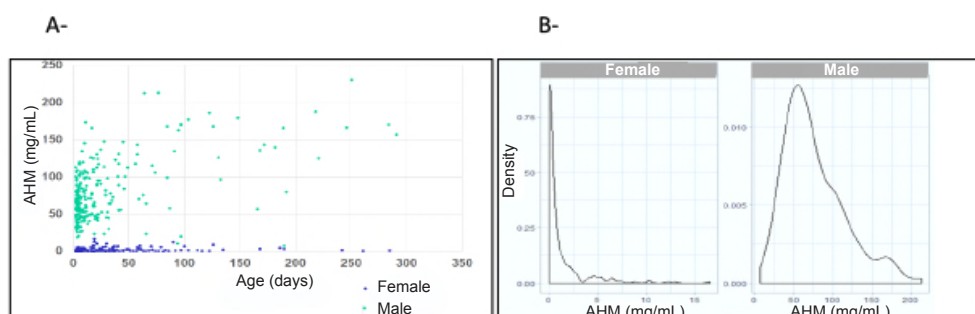


TABLE 1. Anti-Müllerian hormone (AMH) values (ng/mL) in a population of healthy male neonates and infants

DAYS	n	MEAN ± SD	MEDIAN (SE)
2-7	138	61.2 ± 23.0	58.1 (2.0)
8-15	42	75.0 ± 32.3	70.4 (4.9)
16-30	54	78.7 ± 36.7	76.0 (5.9)
31-291	69	110.4 ± 52.3	113.6 (6.8)

SD: standard deviation; SE: standard error.

AMH was determined by ECLIA-Roche™. The mean ± SD and median (SE) were calculated to analyze the behavior of the values within the studied age interval.

TABLE 2. Anti-Müllerian hormone (AMH) values (ng/mL) in a population of healthy female neonates and infants

DAYS	n	MEDIA ± DE	MEDIAN ± SE
2-7	131	0.47 ± 0.80	0.12 (0.07)
8-15	41	0.91 ± 1.26	0.30 (0.20)
16-30	58	2.01 ± 3.24	0.47 (0.49)
31-291	66	2.23 ± 2.59	1.36 (0.35)

n: number; SD: standard deviation; SE: standard error.

AMH was determined by ECLIA-Roche™. The mean ± SD and median (SE) were calculated to analyze the behavior of the values within the studied age interval.

TABLE 3. Anti-Müllerian hormone (AMH) values (ng/mL) in a population of healthy male neonates and infants

AMH (ng/mL) - MALES					
Age (days)	n	P 5 (CI90%)	P 95 (CI90%)	P 2.5 (CI90%)	P 97.5 (CI90%)
2-15	180	31.2 (28.2-33.1)	108.4 (105.9-116.8)	27.5 (25.7-31.2)	118.3 (108.3-139.9)
16-291	123	23.0 (10.2-43.5)	177.2 (167.7-187.2)	13.9 (8.3-25.8)	120 (173.9-212.6)

CI90%: 90% confidence interval.

AMH was determined by ECLIA-Roche™. The lower (2.5-5.0) and upper (95.0-97.5) distribution percentiles were calculated with 90% confidence using the Bootstrap method.

TABLE 4. Anti-Müllerian hormone (AMH) values (ng/mL) in a population of healthy female neonates and infants

HAM (ng/mL) - FEMALES					
Age (days)	n	P 5 (CI90%)	P 95 (CI90%)	P 2.5 (CI90%)	P 97.5 (CI90%)
2-15	172	0.03 (<0.03-0.05)	2.3 (1.9-3.9)	<0.03 (<0.03-0.03)	4.0 (2.2-4.7)
16-291	124	0.03 (<0.03-0.08)	9.1 (6.5-12.3)	<0.03 (<0.03-0.05)	11.5 (7.5-14.7)

CI90%: 90% confidence interval.

AMH was determined by ECLIA-Roche™. The lower (2.5-5.0) and upper (95.0-97.5) distribution percentiles were calculated with 90% confidence interval using the Bootstrap method.

moderately stimulated by follicle-stimulating hormone (FSH) and substantially inhibited by testosterone.²⁶ Luteinizing hormone (LH) and FSH concentrations have been reported to increase in the first postnatal week and remain elevated

for the first months of life due to a decrease in placental estrogens. This increase, known as “mini puberty”, has a sex-specific pattern. LH is the dominant hormone in boys, while FSH predominates in girls; data recently published by

our working group describes a specific pattern in each sex.²⁷ In our study group, we observed in boys the increasing tendency to a peak of AMH concentration at one month of age, during the beginning of the so-called mini pubertal period, a behavior that has been described by other authors.²⁸

Consistent with the description by Rey et al., our AMH results show a dimorphic behavior, with levels in the female sex frequently below the limit of detection, progressing to mean values around 0.47 ng/mL during the first week of life.²⁹ Subsequently, circulating levels increase progressively during childhood.

Reference intervals for AMH have been previously described for male and female infants, covering the entire pediatric age range; however, these were obtained using assays that are currently unavailable.^{30,31}

In a recent publication, a methodological comparison between two automated assays for determining AMH, ECLIA-Cobas 601 Roche™ and Beckman Coulter Access™, was analyzed, revealing methodological differences in male samples that were not observed in female samples.³² This paper provides reference values using the same methodology, whose results were comparable to those we obtained.

In the pediatric population, adequate reference intervals are of paramount importance. Regarding this, we must consider the problems associated with sample collection, as well as the constantly changing physiology in this population, which implies the need for age- and sex-matched reference values. The guidelines define a reference interval as the two limiting values within which 95% of the population is represented, using a minimum of 120 samples for statistical significance. However, CLSI guidelines acknowledge that achieving this number of samples may be challenging in the pediatric population.^{24,33} In our work, we collected 599 samples from healthy neonates and infants, which were then divided into two subgroups: those up to 15 days old (n = 352) and those older than 15 days (n = 247), according to these guidelines.

The reference intervals established in this study show that there is no overlap between the mean values of AMH in the male and female populations in the analyzed age range, which is relevant for assessing gonadal function. This pattern is consistent with previously published studies that have employed different AMH assays.^{30,34} Although the mean values do not

overlap between the two sexes, an overlap is observed between the CI levels of female P97.5 and male P2.5 in the age range of 16 to 291 days. The mean values of each percentile are used to parameterize the computer systems on the different laboratory platforms.

CONCLUSION

Our work provides reference values of AMH according to age and sex using the ECLIA-Roche™ assay in a pediatric population from the neonatal period to 291 days of life. The differential concentrations make this test a valuable tool for investigating gonadal function in pediatric reproductive disorders, particularly in disorders of sex development (DSD). ■

REFERENCES

1. Wilson C, Di Clemente N, Ehrenfels C, Pepinsky RB, Josso N, Vigier B, et al. Müllerian inhibiting substance requires its N-terminal domain for maintenance of biological activity, a novel finding within the transforming growth factor-beta superfamily. *Mol Endocrinol*. 1993;7(2):247-57.
2. Di Clemente N, Jamin S, Lugovskoy A, Carmillo P, Ehrenfels C, Picard JY, et al. Processing of anti-müllerian hormone regulates receptor activation by a mechanism distinct from TGF-beta. *Mol Endocrinol*. 2010;24 (11):2193-206.
3. Josso N, Rey R, Picard J. Anti-müllerian Hormone: A Valuable Addition to the Toolbox of the Pediatric Endocrinologist. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:674105.
4. Edelsztein N, Grinspon R, Scheingart H, Rey R. Anti-Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2016;2016:20.
5. Lasala C, Carré-Eusebe D, Picard J, Rey R. Subcellular and molecular mechanisms regulating anti-Müllerian hormone gene expression in mammalian and nonmammalian species. *DNA Cell Biol*. 2004;23(9):572-85.
6. Weintraub A, Eldar-Geva T. Anti-Müllerian Hormone (AMH) Determinations in the Pediatric and Adolescent Endocrine Practice. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2017;14(4):364-70.
7. Rey R, Lordereau-Richard I, Carel JC, Barbet P, Cate RL, Roger M, et al. Anti-müllerian hormone and testosterone serum levels are inversely during normal and precocious pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(5):1220-6.
8. Rey R. Endocrine, paracrine and cellular regulation of postnatal anti-müllerian hormone secretion by sertoli cells. *Trends Endocrinol Metab*. 1998;9(7):271-6.
9. Birbas E, Vatopoulou A, Kanavos T, Birmas K, Skentou C, Zikopoulos A, et al. Clinical utility of anti-Müllerian hormone in female children and adolescents. *Hormones (Athens)*. 2025;24(1):179-88.
10. Kelsey T, Anderson R, Wright P, Nelson S, Wallace W. Data-driven assessment of the human ovarian reserve. *Mol Hum Reprod*. 2012;18(2):79-87.
11. Nelson SM, Iliodromiti S, Fleming R, Anderson R, McConnachie A, Messow CM. Reference range for the antimüllerian hormone Generation II assay: a population study of 10,984 women, with comparison to the established Diagnostics Systems Laboratory nomogram. *Fertil Steril*. 2014;101(2):523-9.
12. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled

- ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update*. 2014;20(1):124-40.
13. La Marca A, Volpe A. The Anti-Müllerian hormone and ovarian cancer. *Hum Reprod Update*. 2007;13(3):265-73.
 14. Geerts I, Vergote I, Neven P, Billen J. The role of inhibins B and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(5):847-55.
 15. Kumar P, Kumar N, Thakur DS, Patidar A. Male hypogonadism: Symptoms and treatment. *J Adv Pharm Technol Res*. 2010;1(3):297-301.
 16. Bonomi M, Libri DV, Guizzardi F, Guarducci E, Maiolo E, Pignatti E, et al. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism. *Asian J Androl*. 2012;14(1):49-56.
 17. Viswanathan V, Eugster EA. Etiology and Treatment of Hypogonadism in Adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(5):1181-200.
 18. Surampudi P, Swerdloff RS, Wang C. An update on male hypogonadism therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(9):1247-64.
 19. Anderson R, Wallace W. Antimüllerian hormone, the assessment of the ovarian reserve, and the reproductive outcome of the young patient with cancer. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1469-75.
 20. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, Krishnan M, et al. Anti-Müllerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3085-91.
 21. Grassner D, Jung R. First fully automated immunoassay for anti-Müllerian hormone. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(8):1143-52.
 22. van Helden J, Weiskirchen R. Performance of the two new fully automated anti-Müllerian hormone immunoassays compared with the clinical standard assay. *Hum Reprod*. 2015;30(8):1918-26.
 23. Ronn R, Bohn MK, Greenblatt EM, Hoffman B, Adeli K. Anti-müllerian hormone (AMH) reference values in the CALIPER cohort of healthy community children and adolescents. *Clin Biochem*. 2022;108:63-6.
 24. Brambila E. Validación y verificación de Sistemas de Medición el laboratorio Clínico. Mexico 2007. [Accessed on: April 10, 2025]. Available at: <https://cms.ifcc.org/media/216093/Validacion.pdf>
 25. Horn PS, Pesce AJ, Copeland BE. A robust approach to reference interval estimation and evaluation. *Clin Chem*. 1998;44(3):622-31.
 26. Grinspon R, Rey R. Anti-müllerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(2):81-92.
 27. Tarifa C, Silvano L, Martin S, Campi V, Aguirre C, Sobrero G, et al. Neonatal and Infant Reference Intervals for FSH, LH, Testosterone, Estradiol, Cortisol and DHEA-S by Electrochemiluminescence in Argentina. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2020;17(3):235-42.
 28. Johansen TH, Main KM, Ljubicic ML, Jensen TK, Andersen HR, Skovsager Andersen M, et al. Sex differences in reproductive hormones during mini-puberty in infants with normal and disordered sex development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:3028-37.
 29. Rey R, Bedecarrás P, Olmedo S, De Vincentiis S, Calamera P, Blanco AM, et al. Hormona antimülleriana (AMH) como herramienta diagnóstica en la mujer. *Revista SAEGR*. 2013;20(3):12-24.
 30. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S, et al. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(2):571-6.
 31. Guibourdenche J, Lucidarme N, Chevenne D, Rigal O, Nicolas M, Luton D, et al. Anti-Müllerian hormone levels in serum from human fetuses and children: pattern and clinical interest. *Mol Cell Endocrinol*. 2003;211(1-2):55-63.
 32. Yates AP, Jopling HM, Burgoyne NJ, Hayden K, Chaloner CM, Tetlow L. Paediatric reference intervals for plasma anti-Müllerian hormone: comparison of data from the Roche Elecsys assay and the Beckman Coulter Access assay using the same cohort of samples. *Ann Clin Biochem*. 2019;56(5):536-47.
 33. Lindhardt J, Hagen C, Johannsen T, et al. Anti-müllerian hormone and its clinical use in pediatrics with special emphasis on disorders of sex development. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:198698.
 34. Jopling H, Yates A, Burgoyne N, Hayden K, Chaloner C, Tetlow L. Paediatric anti-Müllerian hormone measurement: male and female reference intervals established using the automated Beckman-Coulter access assay. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;1(4):e00021.

Conocimientos de los cuidadores sobre el desarrollo cognitivo y del lenguaje en la primera infancia

Marcela Urtasun¹ , Carolina Bermúdez², Lucía Risoli¹, Nidia R. Dominguez³, María C. Davenport¹ 

RESUMEN

Introducción. El desarrollo infantil es un proceso complejo influenciado por factores genéticos y ambientales. Un entorno lingüístico enriquecedor es fundamental para el desarrollo cognitivo y el aprendizaje del lenguaje en los primeros años de vida.

Objetivo. Describir el conocimiento de cuidadores de niños menores de 5 años sobre el desarrollo cognitivo y del lenguaje.

Población y métodos. Estudio transversal, analítico. Se incluyeron cuidadores de niños menores de 5 años que concurrieron a los consultorios de un hospital pediátrico, durante el período enero-marzo de 2023. Se utilizó una encuesta autoadministrada (Survey of Parent/Provider Expectations and Knowledge, SPEAK) que indaga sobre el conocimiento de los cuidadores acerca del desarrollo cognitivo y del lenguaje. Se exploraron características demográficas. Se realizó un análisis descriptivo univariado con cada una de las variables y un análisis bivariado utilizando los datos demográficos como variables de predicción y el puntaje total obtenido en la encuesta como variable de resultado.

Resultados. La mediana de puntaje global obtenido en la encuesta SPEAK fue de 31 (intervalo intercuartílico 26-34), sobre un máximo posible de 54 puntos. El análisis reveló una asociación significativa entre el nivel educativo del cuidador y su conocimiento en desarrollo infantil ($r = 0,211$; $p = 0,012$).

Conclusión. La población estudiada presentó un nivel de conocimiento intermedio sobre desarrollo del lenguaje y cognitivo en la primera infancia. Se encontró asociación entre mayor nivel educativo alcanzado y más conocimiento sobre el desarrollo.

Palabras clave: desarrollo infantil; cuidadores; conocimiento; infante; lenguaje.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10640>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10640.eng>

Cómo citar: Urtasun M, Bermúdez C, Risoli L, Domínguez NR, Davenport MC. Conocimientos de los cuidadores sobre el desarrollo cognitivo y del lenguaje en la primera infancia. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202510640.

¹ Departamento de Medicina; ² Docencia e Investigación; ³ Consultorios Externos de Clínica; Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Marcela Urtasun: marce.urtasun@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-1-2025

Aceptado: 15-4-2025



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

INTRODUCCIÓN

El desarrollo infantil es un fenómeno evolutivo de adquisición continua y progresiva de habilidades relativas al lenguaje, la cognición, la motricidad, la interacción social y la conducta a lo largo de la infancia. En este proceso dinámico de organización de las funciones cerebrales, convergen factores genéticos y medioambientales.¹

Los primeros años de la vida son fundamentales para el desarrollo del niño, ya que, en esta etapa, el sistema nervioso crece y se desarrolla con gran plasticidad neuronal.¹ Durante el tercer trimestre de gestación, el cerebro comienza a establecer conexiones neuronales que son la base del desarrollo humano.² Estas conexiones continúan desarrollándose durante los primeros años de vida en respuesta al ambiente que rodea al niño. Las experiencias de promoción más fundamentales en los primeros años de vida provienen del cuidado y la protección recibidos de los padres, la familia y la comunidad, que generan beneficios a largo plazo incluida una mayor capacidad para aprender.³

Respecto al área del lenguaje, se vio que entornos lingüísticos de alta calidad, en los que los padres interaccionan con sus hijos, son receptivos y/o cuentan con estrategias para el desarrollo del lenguaje, favorecen la promoción del procesamiento cognitivo y el aprendizaje de vocabulario de los niños.⁴ A su vez, los cuidadores que entienden mejor la primera infancia tienen más probabilidades de proporcionar experiencias lingüísticas tempranas de alta calidad para sus niños pequeños.^{5,6}

La prevalencia estimada de los trastornos del neurodesarrollo en países desarrollados es del 16 %.⁷ En países como Argentina, donde el índice de pobreza alcanza el 37,3 % sumado a otros factores como el bajo peso al nacer con una tasa del 7,4 %, la incidencia y prevalencia de trastornos del desarrollo es más elevada.^{1,8} Algunas publicaciones locales describen que, en niveles sociales medios, el porcentaje de niños en riesgo es del 10 % y, en medios muy desfavorecidos, llega al 40 %.^{9,10}

En los últimos años, se han implementado iniciativas de trabajo tendientes a promover el desarrollo cognitivo y del lenguaje temprano en niños, brindando a los cuidadores información y herramientas capaces de enriquecer la experiencia del lenguaje. Sin embargo, no se dispone de información local respecto al conocimiento que los cuidadores tienen del

desarrollo infantil.

Nos propusimos describir el conocimiento que tienen los cuidadores sobre el desarrollo cognitivo y del lenguaje de los niños menores de 5 años, y explorar la posible relación entre el conocimiento de los cuidadores y ciertas características demográficas.

Consideramos que explorar esta situación brindará información útil para planificar e implementar estrategias destinadas a promover el desarrollo infantil.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño

Estudio de corte transversal, analítico.

Población

Se incluyeron los cuidadores de niños menores de 5 años que concurrieron a los consultorios de pediatría del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE) durante el período comprendido entre enero y marzo de 2023. Se excluyeron los cuidadores analfabetos, con discapacidad auditiva y/o visual, o que no hablaran idioma castellano.

Procedimiento

Previo consentimiento informado, se invitó a los participantes a responder la encuesta Survey of Parent/Provider Expectations and Knowledge, SPEAK por su acrónimo en inglés, desarrollada y validada al español por Suskind y col.¹¹ Se obtuvo autorización para su utilización. Consiste en una encuesta autoadministrada, conformada por 18 ítems, que indaga acerca del conocimiento y las expectativas del desarrollo cognitivo y del lenguaje de niños menores de 5 años. Cada ítem se puede responder según una escala de Likert de 4 puntos. Donde 0 puntos es "definitivamente cierto", 1 punto "probablemente cierto", 2 puntos "probablemente no es cierto" y 3 puntos "definitivamente no cierto". De acuerdo con las instrucciones del instrumento, el puntaje de las respuestas para los ítems redactados negativamente debe invertirse. El puntaje máximo posible es de 54 puntos, que representa el 100 %. Las puntuaciones más altas representan niveles más altos de conocimiento.

Se exploraron características de los cuidadores: edad, género, nacionalidad, estado civil, nivel educativo, ocupación, dominio de otros idiomas, tipo de vínculo con el niño, ingreso familiar y cobertura médica.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza del 95 % y las variables continuas, con mediana e intervalo intercuartílico. En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo univariado con cada una de las variables incluidas en el estudio. Para el análisis bivariado, se utilizaron los datos demográficos como variables de predicción y el puntaje total obtenido en la encuesta como variable de resultado. Para estudiar la relación entre el puntaje global y las variables numéricas, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Se adoptó un nivel de significancia de $p < 0,05$. Se utilizó el software SPSS 26.

Selección y tamaño de la muestra

Se realizó un muestreo aleatorio simple con todos los pacientes que concurrieron a los consultorios de clínica pediátrica del HGNPE durante el período de estudio, en el horario vespertino. El tamaño de la muestra se calculó estimando una tasa de no respondedores del 10 %, con un margen de error del 5 % y con un nivel de confianza del 95 %. El tamaño muestral estimado fue de 138 sujetos.

Uso de datos

Se compartieron los datos en crudo anonimizados con la autora de la herramienta a través de la plataforma REDcap.

Consideraciones éticas

Se obtuvo aprobación de los Comités de Ética en Investigación y de Docencia e Investigación del Hospital para la realización de este trabajo. La investigación fue inscripta en el Registro de Investigaciones en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires bajo el número 7484.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, se realizaron 154 encuestas a cuidadores que cumplían con los criterios de inclusión y consintieron la participación en el estudio.

El perfil de los cuidadores estuvo dominado por mujeres (78,6 %; IC95% 71,2-84,5), con una edad promedio de 33,31 años (DE 8,58). La mayoría de los cuidadores eran las madres de los niños (70,8 %; IC95% 62,7-77,7). El resto de las características generales de la población se describen en la *Tabla 1*.

La mediana de puntaje global obtenido

en la encuesta SPEAK fue de 31 (intervalo intercuartílico 26-34), sobre un máximo posible de 54 puntos.

Los ítems que obtuvieron los puntajes más bajos, indicando menor conocimiento respecto del tema, estuvieron relacionados con el uso de la televisión como herramienta para fomentar el desarrollo. Estos fueron: “mostrarles a los bebés televisión educativa les da un empujón para aprender a hablar”, “los niños de 0 a 2 años pueden aprender tantas palabras de la televisión educativa como de sus padres” y “la televisión educativa es la segunda mejor manera de aprender, después de aprender en la escuela en niños preescolares de 3 a 5 años”. Asimismo, el ítem “el éxito de los niños en la escuela depende básicamente de su propia inteligencia natural” recibió puntuaciones bajas.

Los ítems que obtuvieron puntajes más altos, indicando mayor conocimiento del tema, estuvieron vinculados con la comunicación verbal y no verbal con los bebés. Estos fueron: “cuando un bebé está enojado o llorando, lo mejor es usar un tono de voz cariñoso y sereno”, “cuando los bebés balbucean, están practicando cómo tener una conversación” y “los bebés que son demasiado pequeños para hablar se pueden comunicar con sonrisas o sonidos típicos de bebés”. En la *Tabla 2*, se detalla el puntaje observado en cada ítem de la encuesta.

Al realizar el análisis bivariado entre el puntaje global obtenido en la encuesta y cada una de las variables de predicción, se encontró una correlación positiva débil entre el nivel educativo alcanzado por el cuidador y el puntaje global ($r = 0,211$; $p = 0,012$), lo que indica que los cuidadores que obtuvieron en la encuesta puntajes más elevados fueron aquellos que habían alcanzado un mayor nivel educativo. No se encontró correlación con el resto de las variables (*Tabla 3*).

DISCUSIÓN

El conocimiento de los cuidadores encuestados sobre el desarrollo cognitivo y del lenguaje en niños de primera infancia correspondió a un nivel intermedio. La mediana del puntaje global obtenido en la encuesta SPEAK fue de 31 puntos, que corresponde al 58 % del total. El puntaje obtenido fue menor que el reportado por Suskind y col., quienes, utilizando la misma herramienta en una población de habla hispana con similares características socioeconómicas, observaron un nivel de

TABLA 1. Características de los cuidadores (n = 154)

	Total (%)	IC95%
Estado civil		
Divorciado	3 (1,95)	0,66-5,57
Soltero	58 (37,66)	30,40-45,53
Conviviente	48 (31,17)	24,39-38,87
Casado	29 (18,83)	13,44-25,74
Viudo	3 (1,95)	0,66-5,57
Separado	13 (8,44)	5-13,91
Nivel educativo alcanzado		
Primario incompleto	7 (4,55)	2,22-9,08
Primario completo	21 (13,64)	9,10-19,95
Secundario incompleto	45 (29,22)	22,61-36,84
Secundario completo	46 (29,87)	23,20-37,52
Terciario o más	35 (22,73)	16,82-29,96
Nacionalidad		
Argentina	126 (81,82)	74,98-87,11
Boliviana	8 (5,19)	2,66-9,92
Paraguaya	14 (9,09)	5,49-14,68
Peruana	3 (1,95)	0,66-5,57
Venezolana	3 (1,95)	0,66-5,57
Ocupación		
Tareas del hogar	54 (35,06)	27,98-42,88
Empleo formal	39 (25,32)	19,11-32,74
Empleo informal	32 (20,78)	15,21-27,86
Desempleado	17 (11,04)	7,01-16,97
Estudiante	12 (7,79)	4,51-13,13
Ingreso familiar		
Por encima de la línea de pobreza	85 (55,84)	47,95-63,45
Sin cobertura médica	115 (74,68)	67,26-80,89
Solo dominio de español en el hogar	123 (79,87)	72,85-85,44

conocimiento que alcanzó un puntaje del 70 % del total.⁵ Leung y col., utilizando una versión abreviada del cuestionario, describieron un nivel de conocimiento del 65 %, también mayor al observado en nuestra población.¹²

Un hallazgo notable de este estudio fue la baja puntuación obtenida en los ítems relacionados con el uso de la televisión en los primeros años de vida, lo que evidencia que los cuidadores sobrestimaron la utilidad de esta herramienta para fomentar el desarrollo infantil. Estos resultados probablemente estén relacionados con el creciente uso de pantallas en la niñez. Diversos estudios publicados describen la elevada prevalencia de tiempo excesivo de pantalla en la primera infancia.¹²⁻¹⁴ Rideout y col. describieron que el 72 % de los padres encuestados en su estudio refirieron que la principal razón por la que exponen a sus hijos a pantallas es la creencia de que aprenden de ellas y que colaboran a la creatividad de los niños.¹⁵

Varios estudios describen el impacto negativo del uso excesivo de pantallas en edades tempranas. Contreras-Silva y col. encontraron que cada hora adicional de exposición a dispositivos electrónicos aumentaba significativamente el riesgo de retraso en el desarrollo del lenguaje.¹⁶ En otro estudio publicado, se describe una asociación entre el aumento del tiempo frente a pantallas y una disminución en el juego social en los niños pequeños. Esta reducción en las interacciones sociales podría explicar, al menos en parte, los retrasos en el desarrollo.¹⁷ Takahashi y col. también describen el impacto negativo que el excesivo tiempo de pantallas tiene en las áreas de comunicación y resolución de problemas, además demuestran que estos efectos pueden persistir en el tiempo.¹⁸ Los resultados de estos estudios subrayan la importancia de limitar el tiempo de pantalla en los niños pequeños y la necesidad de ofrecer actividades más enriquecedoras.

TABLA 2. Puntaje obtenido en cada ítem de la encuesta SPEAK

Ítem	Media	Moda
Dejar la televisión prendida cuando nadie la está viendo es una buena manera de darles a los niños de 0 a 2 años más oportunidades para aprender palabras.	1,60	3
Cuando los bebés balbucean, están practicando cómo tener una conversación.	2,41	3
La inteligencia de un(a) bebé depende principalmente de sus genes.	1,72	3
Cuando un(a) bebé está enojado(a) o llorando, lo mejor es usar un tono de voz cariñoso y sereno.	2,80	3
Mostrarles a los bebés televisión educativa les da un empujón para aprender a hablar.	1,01	1
Los bebés que son demasiado pequeños para hablar se pueden comunicar con sonrisas o sonidos típicos de bebés (aahhh, mmm...).	2,65	2
Cuando los bebés balbucean, los padres deberían responder como si el(la) bebé estuviera diciendo palabras reales.	2,29	3
Responder a un(a) niño(a) pequeño(a) solo si usa palabras, y no responderle si usa señales o gestos, le ayuda a aprender a hablar mejor.	1,36	1
Responder a un(a) niño(a) pequeño(a) solo si usa palabras, y no responderle si usa palabras de bebés (como "guau-guau" en vez de "perro"), le ayuda a aprender a hablar mejor.	1,55	2
Dejar que un(a) niño(a) pequeño(a) se mueva mientras escucha un cuento le enseña malos hábitos para escuchar.	1,67	2
Dejar que un niño(a) pequeño(a) saltee palabras y páginas al leer le enseña malos hábitos de lectura en el futuro.	1,30	1
Cuando los/las niños(as) pequeños(as) empiezan a mezclar idiomas que están aprendiendo, es una mala señal.	1,95	2
Cuando los/las niños(as) pequeños(as) aprenden otros idiomas en casa, se ententece su aprendizaje de otras materias en la escuela.	1,80	3
Un hogar donde se hablan distintos idiomas dificulta que los niños pequeños dominen cada idioma.	1,88	3
Los niños de 0 a 2 años pueden aprender tantas palabras de la televisión educativa como de sus padres.	1,04	1
Aprender varios idiomas crea más problemas que beneficios para los niños pequeños.	1,98	3
Para niños preescolares de 3 a 5 años, la televisión educativa es la segunda mejor manera de aprender, después de aprender en la escuela.	1,14	1
El éxito de los niños(as) en la escuela depende básicamente de su propia inteligencia natural.	1,40	1

TABLA 3. Análisis bivariado: características de los cuidadores - puntaje global SPEAK

	Coefficiente de correlación	p
Edad	0,010	0,914
Género	0,006	0,944
Estado civil	-0,048	0,568
Nivel de educación	0,211	0,012*
País de origen	0,070	0,401
Ocupación	0,023	0,789
Relación con el/la niño/a	0,022	0,802
Ingresos mensuales	-0,043	0,627
Número de convivientes	0,087	0,312
Convivientes menores de 18 años	0,047	0,591
Convivientes menores de 5 años	-0,028	0,778
Cobertura médica	-0,075	0,389
Idiomas	-0,002	0,982

*valor de $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo.

La mayoría de los encuestados considera que el desempeño académico de los niños en la escuela depende principalmente de su inteligencia natural. Distintas teorías del desarrollo cognitivo, como las descriptas por

Vygotsky, Piaget y Bronfenbrenner, enfatizan el papel crucial que desempeñan los factores socioculturales y contextuales en el aprendizaje. Estos autores proponen que el éxito académico es producto de una compleja interacción entre

las capacidades individuales, las oportunidades de aprendizaje y los entornos en los que se desarrolla el individuo,¹⁹⁻²¹ enfatizando, una vez más, la importancia de brindarles a los niños entornos facilitadores de su desarrollo.

Por otro lado, resulta destacable que los cuidadores demostraron un mayor conocimiento sobre la importancia de la comunicación no verbal con los bebés. La identificación de los balbuceos y las expresiones faciales como una forma temprana de comunicación, antes de adquirir el lenguaje verbal, indican un conocimiento de las bases de la interacción comunicativa en los primeros meses de vida. Estos hallazgos resultan alentadores, ya que la comunicación sensible y receptiva por parte de los cuidadores es fundamental para el desarrollo socioemocional y cognitivo de los bebés, como se explica en la teoría del apego.²²

Existen múltiples estudios que sugieren que el nivel educativo de los padres tiene una influencia positiva en las habilidades lingüísticas, la adquisición del lenguaje y el rendimiento académico de sus hijos, incluso en aquellos con condiciones desfavorables como la prematuridad y el bajo nivel socioeconómico.²³⁻²⁶ Los padres con un nivel educativo más alto tienden a proporcionar un ambiente lingüísticamente más rico para sus hijos a través de la interacción verbal y el uso de recursos educativos. En concordancia con lo observado en la literatura, en el presente estudio se observó que, a mayor nivel educativo alcanzado por los cuidadores, mayor fue el conocimiento que estos demostraron en relación con pautas para favorecer la adquisición del lenguaje y el desarrollo cognitivo.

El presente trabajo presenta algunas debilidades que deben ser consideradas. En primer lugar, el tamaño muestral estuvo orientado a evaluar el conocimiento de los cuidadores sobre el desarrollo cognitivo y del lenguaje en la primera infancia. En este sentido, se cumplió con el objetivo; sin embargo, hubo algunas asociaciones que no pudieron confirmarse, lo cual podría estar relacionado con el tamaño de la muestra alcanzado. En segundo lugar, la muestra reclutada en un solo hospital constituye una limitación para la generalización de los resultados de este estudio.

También, pueden mencionarse algunas fortalezas del presente trabajo. Se eligió un muestreo aleatorio simple, que es la mejor estrategia para controlar variables de confusión no conocidas. La encuesta SPEAK demostró ser

una herramienta sencilla y eficaz para evaluar el conocimiento de los cuidadores sobre estrategias que fomentan el desarrollo del lenguaje en la primera infancia. Los resultados sugieren que la herramienta resulta útil en la identificación de cuidadores que requieren acompañamiento adicional en este aspecto de la crianza. Estudios futuros podrían explorar si intervenciones educativas dirigidas a los cuidadores se traducen en prácticas que promuevan un desarrollo lingüístico adecuado.

CONCLUSIÓN

La población estudiada presentó un nivel de conocimiento intermedio sobre desarrollo del lenguaje y cognitivo en la primera infancia. Prevalece la creencia de que la exposición a la televisión en la primera infancia es beneficiosa para el desarrollo. Se reconoce la importancia de la comunicación no verbal en los primeros meses de vida. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre mayor nivel educativo alcanzado y más conocimiento sobre el desarrollo. ■

REFERENCIAS

1. Comité de Crecimiento y Desarrollo. Guía para el seguimiento del desarrollo infantil en la práctica pediátrica. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115 Supl 3:s53-62.
2. Black M, Walker S, Fernald L, Andersen C, DiGirolamo A, Lu C, et al. Early Childhood Development coming of age: science through the life course. *Lancet*. 2017;389(10064):77-90.
3. Britto P, Lye S, Proulx K, Yousafzai A, Matthews S, Vaivada T, et al. Nurturing care: promoting early childhood development. *Lancet*. 2017;389(10064):91-102.
4. Hindman AH, Wasik BA, Snell EK. Closing the 30 million word gap: Next steps in designing research to inform practice. *Child Dev Perspect*. 2016;10(2):134-9.
5. Suskind D, Leung C, Webber R, Hundertmark A, Leffel K, Fuenmayor Rivas IE, et al. Educating Parents About Infant Language Development: A Randomized Controlled Trial. *Clin Pediatr*. 201;57(8):945-53.
6. Vernon-Feagans L, Pancsofar N, Willoughby M, Odom E, Quade A, Cox M. Predictors of maternal language to infants during a picture book task in the home: Family SES, child characteristics and the parenting environment. *J Appl Dev Psychol*. 2008;29(3):213-26.
7. Rosenberg SA, Zhang D, Robinson CC. Prevalence of developmental delays and participation in early intervention services for young children. *Pediatrics*. 2008;121(6):e1503-9.
8. Argentina. Ministerio de Salud. *Indicadores básicos: Argentina 2023*. [Consulta: 11 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/indicadores-basicos_2023-web.pdf
9. Lejarraga H, Pascucci MC, Krupitzky S, Kelmansky D, Bianco A, Martínez E, et al. Psicomotor development in Argentinean children aged 0-5 years. *Pediatr Perinat Epidemiol*. 2002;16(1):47-60.
10. Lejarraga H, Pascucci MC, Masautis A, Kelmansky D, Lejarraga C, Charrúa G, et al. Desarrollo Psicomotor

- infantil en la Cuenca Matanza-Riachuelo: pesquisa de problemas inaparentes del desarrollo. *Rev Argent Salud Pública*. 2014;5(19):17-24.
11. Suskind D, Leung Y, Webber J, Hundertmark A, Leffel K, Suskind E, et al. Development of the Survey of Parent/Provider Expectations and Knowledge (SPEAK). *First Language*. 2017;38(3):312-31.
 12. Leung C, Hernandez M, Suskind D. Enriching home language environment among families from low-SES backgrounds: A randomized controlled trial of a home visiting curriculum. *Early Child Res Q*. 2020;50(Part 1):24-35.
 13. Rocha H, Correia LL, Leite A, Machado M, Lindsay A, Rocha S, et al. Screen time and early childhood development in Ceará, Brazil: a population-based study. *BMC Public Health*. 2021;21(1):2072.
 14. Varadarajan S, Govindarajan Venguidesvarane A, Ramaswamy KN, Rajamohan M, Krupa M, Winfred Christadoss SB. Prevalence of excessive screen time and its association with developmental delay in children aged <5 years: A population-based cross-sectional study in India. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254102.
 15. Rideout V, Robb MB. The Common Sense census: Media use by kids age zero to eight, 2020. San Francisco, CA: Common Sense Media; 2020.
 16. Contreras-Silva MY, Álvarez-Villalobos NA, de León-Gutiérrez H, Elizondo-Omaña G, Navarrete-Floriano G, Romo-Salazar JC. Impacto del uso de dispositivos electrónicos a edad temprana en el lenguaje. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023;61(4):427-32.
 17. Putnick D, Trinh M, Sundaram R, Bell EM, Ghassabian A, Robinson SL, et al. Displacement of peer play by screen time: associations with toddler development. *Pediatr Res*. 2023;93(5):1425-31.
 18. Takahashi I, Obara T, Ishikuro M, Murakami K, Ueno F, Noda A, et al. Screen Time at Age 1 Year and Communication and Problem-Solving Developmental Delay at 2 and 4 Years. *JAMA Pediatr*. 2023;177(10):1039-46.
 19. Arias-Arroyo P, Merino-Zurita M, Peralvo-Arequipa. CR Análisis de la Teoría de Psico-genética de Jean Piaget: Un aporte a la discusión. *Dominio de las Ciencias*. 2017;3(3):833-45.
 20. Valdez D. A contribuição de Vygotsky para a educação contemporânea. *Pátio Revista Pedagógica*. 2010;XIV(54).
 21. Gifre Monreal M, Guitart M E. Consideraciones educativas de la perspectiva ecológica de Urie Bronfenbrenner. *Contextos Educ*. 2012;15:79-92.
 22. Bowlby J. Una base segura: aplicaciones clínicas de una teoría del apego. Buenos Aires: Paidós; 1989.
 23. Sentenac M, Johnson S, Charkaluk ML, Sëppanen AV, Aden U, Cuttini M, et al. Maternal education and language development at 2 years corrected age in children born very preterm: results from a European population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2020;74(4):346-53.
 24. Bruce M, Miyazaki Y, Bell MA. Infant attention and maternal education are associated with childhood receptive vocabulary development. *Dev Psychol*. 2022;58(7):1207-20.
 25. Justice LM, Jiang H, Bates R, Koury A. Language Disparities Related to Maternal Education Emerge by Two Years in a Low-Income Sample. *Matern Child Health J*. 2020;24(11):1419-27.
 26. Sultana N, Wong LLN, Purdy SC. Natural Language Input: Maternal Education, Socioeconomic Deprivation, and Language Outcomes in Typically Developing Children. *Lang Speech Hear Serv Sch*. 2020;51(4):1049-70.

Caregivers' knowledge of cognitive and language development in early childhood

Marcela Urtasun¹ , Carolina Bermúdez², Lucía Risoli¹, Nidia R. Domínguez³, María C. Davenport¹ 

ABSTRACT

Introduction. Child development is a complex process influenced by genetic and environmental factors. An enriching linguistic environment is fundamental for cognitive development and language learning in the first years of life.

Objective. To describe caregivers' knowledge of cognitive and language development of children under 5 years of age.

Population and methods. Cross-sectional, analytical study. Caregivers of children under the age of 5 years who attended the offices of a pediatric hospital during January-March. A self-administered survey, the Survey of Parent/Provider Expectations and Knowledge (SPEAK), probes caregivers' knowledge of cognitive and language development. Demographic characteristics were explored. A univariate descriptive analysis was performed for each variable, and a bivariate analysis was conducted using demographic data as predictor variables and the total survey score as the outcome variable.

Results. The median global score obtained in the SPEAK survey was 31 (interquartile range 26-34), out of a maximum possible 54 points. The analysis revealed a significant association between the caregiver's educational level and their knowledge of child development ($r = 0.211$; $p = 0.012$).

Conclusion. The population studied presented an intermediate level of knowledge about language and cognitive development in early childhood. An association was found between a higher level of education and greater knowledge of development.

Keywords: child development; caregivers; knowledge; infant; language.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10640.eng>

To cite: Urtasun M, Bermúdez C, Risoli L, Domínguez NR, Davenport MC. Caregivers' knowledge of cognitive and language development in early childhood. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202510640.

¹ Department of Medicine; ² Teaching and Research; ³ Outpatient Clinic; Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Marcela Urtasun: marce.urtasun@gmail.com

Financing: None.

Conflict of interest: None.

Received: 1-9-2025

Accepted: 4-15-2025



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

INTRODUCTION

Child development is an evolutionary phenomenon characterized by continuous and progressive acquisition of skills related to language, cognition, motor skills, social interaction, and behavior throughout childhood. Genetic and environmental factors converge in this dynamic process of brain function organization.¹

The first years of life are critical for child development, as the nervous system grows and develops with remarkable neural plasticity during this stage.¹ During the third trimester of gestation, the brain begins to establish neural connections that are the basis of human development.² These connections continue to develop during the first years of life in response to the environment surrounding the child. The most fundamental nurturing experiences in early life come from the care and protection provided by parents, family, and community, which generate long-term benefits, including an enhanced ability to learn.³

Concerning language, high-quality language environments, in which parents interact with their children in a responsive and/or strategic manner, have been found to promote children's cognitive processing and vocabulary learning.⁴ In turn, caregivers who have a better understanding of early childhood are more likely to provide high-quality early language experiences for their young children.^{5,6}

The estimated prevalence of neurodevelopmental disorders in developed countries is 16%.⁷ In countries such as Argentina, where the poverty rate reaches 37.3%, added to other factors such as low birth weight with a rate of 7.4%, the incidence and prevalence of developmental disorders are higher.^{1,8}

Some local publications report that, among middle social levels, the percentage of children at risk is 10%, and in very disadvantaged environments, it reaches 40%.^{9,10}

In recent years, initiatives have been implemented to promote early cognitive and language development in children by providing caregivers with information and tools to enhance their children's language experiences. However, no local information is available regarding caregivers' knowledge of the child's development.

The aim was to describe caregivers' knowledge of the cognitive and language development of children under 5 years of age, and to explore the possible relationship between caregivers' knowledge and specific demographic characteristics.

Exploring this situation will provide valuable insights for planning and implementing effective strategies to promote child development.

POPULATION AND METHODS

Design

Cross-sectional, analytical study.

Population

The study included caregivers of children under 5 who attended the pediatrics offices of the Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE) from January to March 2023. Illiterate caregivers, hearing and/or visually impaired, or those who did not speak Spanish were excluded.

Procedure

After informed consent, participants were invited to answer the Survey of Parent/Provider Expectations and Knowledge (SPEAK), developed and validated in Spanish by Suskind et al.¹¹ Authorization was obtained for its use. It consists of a self-administered survey comprising 18 items that inquire about knowledge and expectations regarding cognitive and language development in children under the age of 5. Each item can be answered according to a 4-point Likert scale. Where 0 points is "definitely true", 1 point "probably true", 2 points "probably not true", and 3 points "definitely not true". According to the instrument instructions, the score of the responses for negatively worded items should be reversed. The maximum possible score is 54 points, which represents. Higher scores indicate a higher level of knowledge.

Caregiver characteristics were explored: age, gender, nationality, marital status, educational level, occupation, proficiency in other languages, type of bond with the child, family income, and medical coverage.

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as percentages with their respective confidence intervals, and continuous variables were reported as medians and interquartile ranges. First, a univariate descriptive analysis was performed, including each variable in the study. For the bivariate analysis, demographic data were used as predictor variables, and the total score obtained in the survey was used as the outcome variable. Spearman's correlation coefficient was used to study the relationship between the overall score and the numerical variables. A

significance level of $p < 0.05$ was adopted. SPSS 26™ software was used.

Sample selection and size

Simple random sampling was performed with all patients attending the pediatric clinic offices of the HGNPE during the study period, in the afternoon hours. The sample size was calculated based on an estimated non-responder rate of 10%, a 5% margin of error, and a 95% confidence level. The estimated sample size was 138 subjects.

Data usage

Anonymized raw data were shared with the tool's author through the REDcap™ platform.

Ethical considerations

This study received approval from the Hospital's Research Ethics Committee and the Teaching and Research Committee. The research was registered in the Health Research Registry of the Government of the City of Buenos Aires under number 7484.

RESULTS

During the study period, 154 surveys were conducted among caregivers who met the inclusion criteria and provided consent to participate.

The caregivers' profile was dominated by women (78.6%; 95%CI 71.2-84.5), with a mean age of 33.31 years (SD 8.58). Most caregivers were the children's mothers (70.8%; 95%CI 62.7-77.7). The remaining general characteristics of the population are described in *Table 1*.

The median overall score obtained in the SPEAK survey was 31 (interquartile range 26-34), out of a maximum of 54 points.

The items that obtained the lowest scores, indicating the least knowledge on the subject, were related to using television to foster development. These were: "showing babies educational television gives them a push to learn to talk", "children from 0 to 2 years old can learn as many words from educational television as from their parents" and "educational television is the second-best way to learn, after learning at school in preschool children from 3 to 5 years old". Likewise, the item "children's success in school depends on their natural intelligence" received low scores.

The items that obtained higher scores, indicating greater knowledge of the topic, were

linked to verbal and nonverbal communication with infants. These were: "When a baby is angry or crying, it is best to use a loving and calm tone of voice", "When babies babble, they are practicing how to have a conversation", and "Babies who are too young to talk can communicate with smiles or typical baby sounds". *Table 2* details the scores observed on each survey item.

When performing the bivariate analysis between the overall score obtained in the survey and each of the predictor variables, a weak positive correlation was found between the educational level attained by the caregiver and the overall score ($r = 0.211$; $p = 0.012$), indicating that the caregivers who obtained higher scores in the survey were those who had attained a higher educational level. No correlation was found with the other variables (*Table 3*).

DISCUSSION

The knowledge of the caregivers surveyed on cognitive and language development in early childhood corresponded to an intermediate level. The median global score obtained in the SPEAK survey was 31 points, which corresponds to the 58% of the total. The score obtained was lower than that reported by Suskind et al., who, using the same tool in a Spanish-speaking population with similar socioeconomic characteristics, observed a level of knowledge that achieved a score of 70% of the total.⁵ Leung et al. used an abbreviated version of the questionnaire and reported a level of knowledge of 65%, which is also higher than that observed in our population.

A notable finding of this study was the low score obtained in items related to television use in the first years of life, indicating that caregivers overestimated the usefulness of this tool in promoting child development. These results are probably related to the increasing use of screens in childhood. Several published studies describe the high prevalence of excessive screen time in early childhood.¹²⁻¹⁴ Rideout et al. described that 72% of the parents surveyed in their study reported that the main reason they expose their children to screens is the belief that they learn from them and that they contribute to the children's creativity.¹⁵

Several studies have documented the negative impact of excessive screen use on children at a young age. Contreras-Silva et al. found that each additional hour of exposure to electronic devices significantly increased the risk of delayed language development.¹⁶

TABLE 1. Characteristics of caregivers (n = 154)

	Total (%)	95%CI
Marital status		
Divorced	3 (1.95)	0.66-5.57
Single	58 (37.66)	30.40-45.53
Cohabitant	48 (31.17)	24.39-38.87
Married	29 (18.83)	13.44-25.74
Widower	3 (1.95)	0.66-5.57
Divorced	13 (8.44)	5-13.91
Educational level achieved		
Incomplete elementary school	7 (4.55)	2.22-9.08
Complete elementary school	21 (13.64)	9.10-19.95
Incomplete high school	45 (29.22)	22.61-36.84
Completed high school	46 (29.87)	23.20-37.52
Tertiary or more	35 (22.73)	16.82-29.96
Nationality		
Argentinian	126 (81.82)	74.98-87.11
Bolivian	8 (5.19)	2.66-9.92
Paraguayan	14 (9.09)	5.49-14.68
Peruvian	3 (1.95)	0.66-5.57
Venezuelan	3 (1.95)	0.66-5.57
Occupationn		
Housework	54 (35.06)	27.98-42.88
Formal employment	39 (25.32)	19.11-32.74
Informal employmen	32 (20.78)	15.21-27.86
Unemployed	17 (11.04)	7.01-16.97
Student	12 (7.79)	4.51-13.13
Family incomer		
Above the poverty line	85 (55.84)	47.95-63.45
Without medical coverage	115 (74.68)	67.26-80.89
Only Spanish proficiency at home	123 (79.87)	72.85-85.44

* statistically significant.

Another published study describes an association between increased screen time and decreased social play in young children. This reduction in social interactions could explain developmental delays.¹⁷ Takahashi et al. also describe the negative impact of excessive screen time on communication and problem solving, showing that these effects can persist over time.¹⁸ The results of these studies underscore the importance of limiting screen time in young children and the need to provide more enriching activities.

Most respondents believe that children's academic performance in school depends mainly on their natural intelligence. Different theories of cognitive development, such as those described by Vygotsky, Piaget, and Bronfenbrenner, emphasize the crucial role sociocultural and contextual factors play in learning. These authors propose that academic success is the product of a complex interaction between individual

capabilities, learning opportunities, and the environments in which individuals develop,¹⁹⁻²¹ emphasizing, once again, the importance of providing children with environments that facilitate their development.

On the other hand, it is noteworthy that caregivers demonstrated a greater knowledge of the importance of nonverbal communication with infants. The identification of babbling and facial expressions as early forms of communication, before the acquisition of verbal language, suggests an awareness of the fundamentals of communicative interaction in the first months of life. These findings are encouraging, as sensitive and responsive caregiver communication is critical to infants' social-emotional and cognitive development, as explained in attachment theory.²²

Multiple studies suggest that the educational level of parents has a positive influence on language skills, language acquisition and academic performance of their children, even

TABLE 2. Scores obtained in each item of the SPEAK survey

Item	Mean	Mode
Leaving the television on when no one else is watching is a good way to give children from 0 to 2 years old more opportunities to learn words.	1.60	3
When babies babble, they are practicing the skills necessary for conversation.	2.41	3
Their genes primarily determine a baby's intelligence.	1.72	3
When a baby is angry or crying, it is best to use a calm, loving tone of voice.	2.80	3
Showing babies educational television gives them a push to learn to talk.	1.01	1
Babies who are too young to talk can communicate with smiles or typical baby sounds ("aahhh", "mmm...").	2.65	2
When infants babble, parents should respond as if the infant is saying real words.	2.29	3
Respond to a young child only if they use words, and do not respond to them if they use signs or gestures, as it helps them learn to speak better.	1.36	1
Respond to a young child only if they use words, and refrain from responding to them using baby talk (such as "woof-woof" instead of "dog"). This approach helps them learn to speak more effectively.	1.55	2
Allowing a young child to move around while listening to a story can teach them poor listening habits.	1.67	2
Allowing a young child to skip words and pages while reading can lead to poor reading habits in the future.	1.30	1
When young children begin to mix languages, it is a sign of trouble.	1.95	2
When young children learn a second language at home, their learning of other subjects in school is often slowed down.	1.80	3
A home where different languages are spoken makes it difficult for young children to master each language.	1.88	3
Children aged 0-2 can learn as many words from educational television as from their parents.	1.04	1
Learning multiple languages creates more problems than benefits for young children.	1.98	3
For preschool children aged 3 to 5 years old, educational television is the second most popular method of learning after formal schooling.	1.14	1
Children's success in school depends primarily on their natural intelligence.	1.40	1

TABLE 3. Bivariate analysis: caregivers' characteristics - SPEAK global score

	Correlation coefficient	p-value
Age	0.010	0.914
Gender	0.006	0.944
Marital status	-0.048	0.568
Level of education	0.211	0.012*
Country of origin	0.070	0.401
Occupancy	0.023	0.789
Relationship with the child	0.022	0.802
Monthly income	-0.043	0.627
Number of cohabitants	0.087	0.312
Cohabitants under 18 years of age	0.047	0.591
Cohabitants under 5 years of age	-0.028	0.778
Medical coverage	-0.075	0.389
Languages	-0.002	0.982

*p-value < 0.05 is considered statistically significant.

in those with unfavorable conditions such as prematurity and low socioeconomic status.²³⁻²⁶ Parents with a higher educational level tend to provide a linguistically richer environment for their children through verbal interaction and the

use of educational resources. In agreement with observations in the literature, the present study found that caregivers with higher educational levels demonstrated greater knowledge about guidelines that favor language acquisition and

cognitive development.

The present study has several weaknesses that should be taken into consideration. First, the sample size was oriented to assess caregivers' knowledge of cognitive and language development in early childhood. In this sense, the objective was met; however, some associations could not be confirmed, which could be related to the sample size achieved. Second, the sample recruited from a single hospital constitutes a limitation for the generalization of this study's results.

Additionally, several strengths of the present work are notable. Simple random sampling was the most effective strategy for controlling unknown confounding variables. The SPEAK survey proved to be a simple yet effective tool for assessing caregivers' knowledge of strategies that promote language development in early childhood. The results suggest that the tool helps identify caregivers who require additional support in this aspect of parenting. Future studies could investigate whether educational interventions targeting caregivers lead to practices that foster appropriate language development.

CONCLUSION

The population studied presented an intermediate level of knowledge about language and cognitive development in early childhood. There is a prevailing belief that exposure to television in early childhood is beneficial for development. The importance of nonverbal communication in the first months of life is recognized. A statistically significant association was found between a higher educational level achieved and greater knowledge of development. ■

REFERENCES

1. Comité de Crecimiento y Desarrollo. Guía para el seguimiento del desarrollo infantil en la práctica pediátrica. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115 Supl 3:s53-62.
2. Black M, Walker S, Fernald L, Andersen C, DiGirolamo A, Lu C, et al. Early Childhood Development coming of age: science through the life course. *Lancet*. 2017;389(10064):77-90.
3. Britto P, Lye S, Proulx K, Yousafzai A, Matthews S, Vaivada T, et al. Nurturing care: promoting early childhood development. *Lancet*. 2017;389(10064):91-102.
4. Hindman AH, Wasik BA, Snell EK. Closing the 30 million word gap: Next steps in designing research to inform practice. *Child Dev Perspect*. 2016;10(2):134-9.
5. Suskind D, Leung C, Webber J, Hundertmark A, Leffel K, Fuenmayor Rivas IE, et al. Educating Parents About Infant Language Development: A Randomized Controlled Trial. *Clin Pediatr*. 2017;57(8):945-53.
6. Vernon-Feagans L, Pancsofar N, Willoughby M, Odom E, Quade A, Cox M. Predictors of maternal language to infants during a picture book task in the home: Family SES, child characteristics and the parenting environment. *J Appl Dev Psychol*. 2008;29(3):213-26.
7. Rosenberg SA, Zhang D, Robinson CC. Prevalence of developmental delays and participation in early intervention services for young children. *Pediatrics*. 2008;121(6):e1503-9.
8. Argentina. Ministerio de Salud. *Indicadores básicos: Argentina 2023*. [Accessed on: April 11, 2025]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/indicadores-basicos_2023-web.pdf
9. Lejarraga H, Pascucci MC, Krupitzky S, Kelmansky D, Bianco A, Martínez E, et al. Psicomotor development in Argentinean children aged 0-5 years. *Pediatr Perinat Epidemiol*. 2002;16(1):47-60.
10. Lejarraga H, Pascucci MC, Masautis A, Kelmansky D, Lejarraga C, Charrúa G, et al. Desarrollo Psicomotor infantil en la Cuenca Matanza-Riachuelo: pesquisa de problemas inaparentes del desarrollo. *Rev Argent Salud Pública*. 2014;5(19):17-24.
11. Suskind D, Leung Y, Webber J, Hundertmark A, Leffel K, Suskind E, et al. Development of the Survey of Parent/Provider Expectations and Knowledge (SPEAK). *First Language*. 2017;38(3):312-31.
12. Leung C, Hernandez M, Suskind D. Enriching home language environment among families from low-SES backgrounds: A randomized controlled trial of a home visiting curriculum. *Early Child Res Q*. 2020;50(Part 1):24-35.
13. Rocha H, Correia LL, Leite A, Machado M, Lindsay A, Rocha S, et al. Screen time and early childhood development in Ceará, Brazil: a population-based study. *BMC Public Health*. 2021;21(1):2072.
14. Varadarajan S, Govindarajan Venguidesvarane A, Ramaswamy KN, Rajamohan M, Krupa M, Winfred Christadoss SB. Prevalence of excessive screen time and its association with developmental delay in children aged <5 years: A population-based cross-sectional study in India. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254102.
15. Rideout V, Robb MB. The Common Sense census: Media use by kids age zero to eight, 2020. San Francisco, CA: Common Sense Media; 2020.
16. Contreras-Silva MY, Álvarez-Villalobos NA, de León-Gutiérrez H, Elizondo-Omaña G, Navarrete-Floriano G, Romo-Salazar JC. Impacto del uso de dispositivos electrónicos a edad temprana en el lenguaje. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023;61(4):427-32.
17. Putnick D, Trinh M, Sundaram R, Bell EM, Ghassabian A, Robinson SL, et al. Displacement of peer play by screen time: associations with toddler development. *Pediatr Res*. 2023;93(5):1425-31.
18. Takahashi I, Obara T, Ishikuro M, Murakami K, Ueno F, Noda A, et al. Screen Time at Age 1 Year and Communication and Problem-Solving Developmental Delay at 2 and 4 Years. *JAMA Pediatr*. 2023;177(10):1039-46.
19. Arias-Arroyo P, Merino-Zurita M, Peralvo-Arequipa. CR Análisis de la Teoría de Psico-genética de Jean Piaget: Un aporte a la discusión. *Dominio de las Ciencias*. 2017;3(3):833-45.
20. Valdez D. A contribuição de Vygotsky para a educação contemporânea. *Pátio Revista Pedagógica*. 2010;XIV(54).
21. Gifre Monreal M, Guitart ME. Consideraciones educativas de la perspectiva ecológica de Urie Bronfenbrenner. *Contextos Educ*. 2012;15:79-92.
22. Bowlby J. Una base segura: aplicaciones clínicas de una teoría del apego. Buenos Aires: Paidós; 1989.
23. Sentenac M, Johnson S, Charkaluk ML, Sjöpanen AV, Aden U, Cuttini M, et al. Maternal education and language

- development at 2 years corrected age in children born very preterm: results from a European population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2020;74(4):346-53.
24. Bruce M, Miyazaki Y, Bell MA. Infant attention and maternal education are associated with childhood receptive vocabulary development. *Dev Psychol*. 2022;58(7):1207-20.
25. Justice LM, Jiang H, Bates R, Koury A. Language Disparities Related to Maternal Education Emerge by Two Years in a Low-Income Sample. *Matern Child Health J*. 2020;24(11):1419-27.
26. Sultana N, Wong LLN, Purdy SC. Natural Language Input: Maternal Education, Socioeconomic Deprivation, and Language Outcomes in Typically Developing Children. *Lang Speech Hear Serv Sch*. 2020;51(4):1049-70.

Enfermedad hepática autoinmune en pediatría: su asociación con enfermedades autoinmunes extrahepáticas

Emilia B. Cepeda Calero¹, María B. Pallitto¹ , Gustavo Boldrini¹ 

RESUMEN

Introducción. La enfermedad hepática autoinmune es una patología inflamatoria crónica y progresiva; a menudo requiere de trasplante de órgano. En pediatría, aunque la incidencia es baja, un porcentaje significativo de pacientes presenta, además, enfermedades autoinmunes extrahepáticas asociadas. Su diagnóstico se basa en un aumento de transaminasas e inmunoglobulinas, presencia de autoanticuerpos y hallazgos histológicos específicos, con la ausencia de otras patologías hepáticas conocidas.

Objetivo. Determinar la prevalencia de enfermedades autoinmunes extrahepáticas en los pacientes pediátricos con enfermedad hepática autoinmune, describir la relación entre estas entidades, y evaluar las posibles diferencias clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico, entre pacientes con y sin enfermedades autoinmunes extrahepáticas asociadas.

Población y métodos. Estudio retrospectivo que analizó pacientes pediátricos diagnosticados con enfermedad hepática autoinmune entre el año 2000 y el 2022 en un hospital de tercer nivel.

Resultados. Se incluyeron 139 pacientes; el 62,6 % fueron mujeres. La mediana de edad al diagnóstico fue de 7,3 años. El tipo de hepatitis autoinmune más frecuente fue el tipo 1 (74,8 %). El 41,7 % de los pacientes presentaron una enfermedad extrahepática asociada; la colitis ulcerosa fue la más común (39,7 %), seguida de la celiaquía (20,7 %) y el hipotiroidismo (12,1 %). La colitis ulcerosa se presentó en el 73,3 % de los pacientes con colangitis esclerosante autoinmune. Los pacientes sin enfermedad extrahepática autoinmune asociada requirieron de un trasplante hepático con mayor frecuencia (18,5 %) que aquellos con enfermedad extrahepática asociada (5,2 %).

Conclusión. El estudio muestra una alta prevalencia de enfermedades autoinmunes extrahepáticas en niños con enfermedad hepática autoinmune. La colitis ulcerosa es la más frecuente, especialmente en casos de colangitis esclerosante autoinmune.

Palabras clave: hepatitis autoinmune; colangitis esclerosante; enfermedades autoinmunes.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10672>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10672.eng>

Cómo citar: Cepeda Calero EB, Pallitto MB, Boldrini G. Enfermedad hepática autoinmune en pediatría: su asociación con enfermedades autoinmunes extrahepáticas. Arch Argent Pediatr. 2025;123(5):e202510672.

¹ Servicio de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Emilia B. Cepeda Calero: emilia.cepeda@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-2-2025

Aceptado: 7-5-2025



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

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática autoinmune (EHA) es una patología inflamatoria crónica y progresiva, de causa multifactorial, que puede evolucionar a cirrosis y falla hepática, en algunos casos con requerimiento de trasplante de órgano.¹

Se caracteriza por aumento de las transaminasas e inmunoglobulina G (IgG), autoanticuerpos positivos, histología compatible y ausencia de otra etiología hepática conocida.² Dentro de la EHA se describen 3 alteraciones:³ hepatitis autoinmune (HAI), colangitis esclerosante autoinmune (CEA) y HAI *de novo* postrasplante de hígado (TH), este último término actualmente en controversia.^{4,5}

De acuerdo con la presencia de autoanticuerpos circulantes específicos, la HAI se divide en 2 tipos: tipo 1 con anticuerpos antinucleares (ANA) y/o anti músculo liso (SMA) positivos, que se presenta a cualquier edad, y HAI tipo 2 con anticuerpo anti-hígado-renal microsomal (LKM-1) y/o autoanticuerpos anticitosol hepático tipo 1 (LC-1), sobre todo en la infancia y en menores de 1 año.^{1,6} La gravedad de la enfermedad es similar en ambos tipos, aunque el tipo 2 tiene mayor tendencia a presentar falla hepática fulminante y mayor refractariedad al tratamiento. A pesar de que los anticuerpos son parte del diagnóstico, en un 10 % a un 15 % no se detectan al inicio del cuadro, tornándose positivos de forma tardía. Solo el 5 % mantiene anticuerpos negativos.⁷

La incidencia de HAI reportada en pediatría es escasa: algunas de las publicaciones mencionan una incidencia anual de 0,23 por 100 000 niños en Canadá y 0,4 por cada 100 000 niños y adolescentes en Utah.⁶

La colangitis esclerosante autoinmune (CEA) es un trastorno inflamatorio crónico que afecta a la vía biliar. Es similar a la HAI tipo 1 tanto en aspectos histológicos como serológicos, pero se diferencia por el daño en los conductos biliares intra- y extrahepáticos, provocando fibrosis de la vía biliar y del hígado, característico de esta enfermedad y confirmado por colangiografía.³

La EHA se encuentra en el 40 % de los casos asociada a antecedentes familiares de otras patologías autoinmunes⁸ y con frecuencia se relaciona con otras enfermedades extrahepáticas autoinmunes (EEH). El mecanismo fisiopatológico exacto todavía se desconoce.

Diversos estudios previos han identificado la coexistencia de la EHA con otras enfermedades autoinmunes, pero la mayoría se han centrado

en análisis aislados de estas comorbilidades. Algunos han señalado la relación con enfermedades reumatológicas,⁹ como la artritis juvenil, o con enfermedades intestinales autoinmunes.¹⁰ Sin embargo, existe poca literatura que proporcione un enfoque global de estas asociaciones en la población pediátrica, salvo Paoletta *et al.*, que mostraron un 46 % de asociación entre EHA y otras patologías inmunomediadas, predominando la enfermedad inflamatoria intestinal en un estudio pediátrico, distinto de los adultos, en quienes predominan patologías tiroideas.¹

El objetivo principal fue determinar la prevalencia de enfermedades autoinmunes extrahepáticas en los pacientes pediátricos con enfermedad hepática autoinmune, describir la relación entre estas entidades, y evaluar las posibles diferencias clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico, entre pacientes con y sin enfermedades autoinmunes extrahepáticas asociadas.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectiva realizado en el Servicio de Gastroenterología y Hepatología Infantil del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). Se incluyeron pacientes menores de 18 años al momento del diagnóstico de enfermedad hepática autoinmune, atendidos en el período desde enero de 2000 hasta abril de 2022. Se excluyeron los pacientes con otras enfermedades hepáticas asociadas, como hepatitis A, B, C y E, enfermedad de Wilson, y aquellas inducidas por medicamentos. Se excluyó también a aquellos pacientes que solo se sometieron al procedimiento de biopsia en nuestra institución, con seguimiento en otro hospital.

Se solicitó al área de gestión de la información para investigación el listado de todos los menores de 18 años en cuya historia clínica electrónica (HCE) figurase como problema "hepatitis autoinmune" o equivalentes. El listado se comparó con el registro interno de pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes del Servicio de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica del HIBA.

Los datos que se recolectaron incluyeron antecedentes personales y familiares, presentación clínica, valores de laboratorio al momento del diagnóstico, tiempo de seguimiento y enfermedades asociadas. El tiempo de seguimiento de los pacientes se definió hasta el último control registrado en la HCE, dentro del

período establecido.

Para describir las variables continuas, se utilizó media, desviación estándar o mediana e intervalos intercuartílicos de acuerdo a la distribución observada. Las variables categóricas se describieron con frecuencias relativas y sus frecuencias absolutas.

Para comparar las características entre los pacientes con enfermedades extrahepáticas y los pacientes sin enfermedades extrahepáticas, se utilizaron las siguientes pruebas según correspondiera: chi-cuadrado, Fisher, Mann Whitney o prueba de la *t*.

Se describió la supervivencia de la población del estudio mediante el método de Kaplan-Meier para toda la población en general, y estratificado según el paciente tuviera diagnóstico previo o sincrónico de enfermedad autoinmune asociada o no (no se estratificó por enfermedades autoinmunes que se diagnosticaron luego del diagnóstico de la HAI, ya que requería métodos más complejos y una estructura de la base de datos diferente).

Todas las pruebas fueron a dos colas, y se estableció una significancia estadística para $p < 0,05$. Se utilizó STATA 16 para el análisis de los datos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires (protocolo N.º 6345 - PRIISA 6878, aprobado el 04/04/2022).

RESULTADOS

Se obtuvo un listado de 292 pacientes con el criterio de búsqueda "hepatitis autoinmune" en el problema de la HCE. El listado se validó manualmente y se excluyeron 153 pacientes (52,4 %) por los siguientes motivos: diagnóstico fuera del período de estudio o luego de los 18 años, atención en el hospital solo para biopsia hepática y personas sin diagnóstico de enfermedad hepática autoinmune. De esta manera, se incluyó un total de 139 pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune que cumplieran con los criterios de selección.

La mediana de edad al diagnóstico de la hepatitis fue de 7,3 años (RIC 3,7-12,5) y el 62,6 % ($n = 87$) eran de sexo femenino. El tiempo de seguimiento en promedio fue de 8,5 años (RIC 3,6-16). El 74,8 % ($n = 104$) presentó hepatitis autoinmune tipo 1; el 14,4 % ($n = 20$), tipo 2; y el 10,8 % ($n = 15$), CEA. El 56 % de los pacientes ($n = 78$) se presentó con sintomatología clínica aguda; el 22,3 % ($n = 31$),

con un cuadro insidioso; el 13 % ($n = 18$), con hepatitis fulminante; y el 8,6 % ($n = 12$), de forma asintomática.

El 41,7 % ($n = 58$) presentó algún tipo de enfermedad extrahepática autoinmune (EEH) asociada. El 15,5 % ($n = 9$) de los pacientes tuvieron EEH previo a la hepatitis autoinmune; el 36,2 % ($n = 21$) tuvo ambas patologías de forma concomitante y el 48,3 % ($n = 28$) desarrolló EEH luego del primer mes posterior al diagnóstico. La presentación clínica aguda de la EHA fue la forma más frecuente en los pacientes con y sin enfermedad extrahepática. En la *Tabla 1* se presentan las características de los pacientes según el desarrollo de la enfermedad hepática autoinmune.

Las enfermedades extrahepáticas autoinmunes asociadas fueron las siguientes: colitis ulcerosa (CU) 39,7 % ($n = 23$), celiaquía 20,7 % ($n = 12$), hipotiroidismo 12,1 % ($n = 7$), diabetes *mellitus* 8,6 % ($n = 5$), enfermedad de Crohn 6,9 % ($n = 4$), lupus eritematoso sistémico 5,2 % ($n = 3$), artritis reumatoidea 3,5 % ($n = 2$), hipertiroidismo 3,5 % ($n = 2$) y anemia hemolítica autoinmune 3,5 % ($n = 2$). Dos pacientes tenían dos enfermedades extrahepáticas asociadas: uno, hipertiroidismo y diabetes; el otro, lupus eritematoso sistémico y anemia hemolítica. La colitis ulcerosa se presentó en el 73,3 % ($n = 11/15$) de los pacientes con CEA.

La presencia de EEH varió según el tipo de enfermedad hepática autoinmune: el 38,5 % ($n = 40/104$) en los pacientes con hepatitis autoinmune tipo 1, en el 25 % ($n = 5/20$) de los pacientes con hepatitis autoinmune tipo 2, y en el 86,7 % ($n = 13/15$) los pacientes con CEA.

En la *Tabla 2* se presentan las enfermedades extrahepáticas desarrolladas en pacientes con cada uno de los tres tipos de hepatitis.

Se observaron diferencias entre los dos grupos en los niveles séricos de las enzimas hepáticas al momento del diagnóstico de la hepatitis. Los pacientes sin EEH presentaron valores más altos de aspartato-aminotransferasa (GOT) y alanina-aminotransferasa (GPT), comparando con los pacientes que sí asociaron EEH, quienes presentaron valores más altos de gamma glutamil transferasa (GGT).

Requirió trasplante hepático el 5,2 % (3/58) de los pacientes con EEH y el 18,5 % (15/81) de los pacientes sin EEH ($p = 0,021$). La mediana de tiempo al trasplante desde el momento del diagnóstico de la hepatitis fue de 30 días; el tiempo mínimo fue de 2 días y el máximo, de

TABLA 1. Características de los pacientes con enfermedad hepática autoinmune según el desarrollo de enfermedad extrahepática (n = 139)

	Sin enfermedad extrahepática n = 81	Con enfermedad extrahepática n = 58	p valor
Sexo femenino, % (n)	60,5 % (49)	65,5 % (38)	NS
Edad al diagnóstico en años (mediana, RIC)	7,3 (3,4-12,8)	7,3 (4,8-12,2)	NS
Antecedente familiar de enfermedades autoinmunes, % (n)	14,8 % (12)	25,8 % (15)	NS
HAI, % (n)			
Tipo 1	79 % (64)	69 % (40)	0,01 (<0,05)
Tipo 2	18,5 % (15)	8,6 % (5)	
CEA	2,5 % (2)	22,4 % (13)	
Presentación clínica, % (n)			
Aguda	56,8 % (46)	55,1 % (32)	0,028 (<0,05)
Insidiosa	14,8 % (12)	32,8 % (19)	
Fulminante	17,3 % (14)	6,9 % (4)	
Asintomática	11,1 % (9)	5,1 % (3)	
GOT (U/l) (mediana, RIC)	508 (208-1422)	193 (94-828)	0,013 (<0,05)
GPT (U/l) (mediana, RIC)	600 (214-1373)	258 (120-624)	0,0009 (<0,05)
GGT (U/l) (mediana, RIC)	54 (33-106)	112 (41-201)	0,0047 (<0,05)
RIN (seg) (mediana, RIC)	1,4 (1,2-2)	1,2 (1,1-1,5)	0,04 (<0,05)
TP (%) (mediana, RIC)	64 (39-82)	74 (52-88)	0,04 (<0,05)
IgG (mg/ml) (mediana, RIC)	1,860 (1,260-2,788)	2,250 (1,770-3,310)	NS
Gammaglobulinas (g/dl) (mediana, RIC)	1,9 (1,4-2,7)	2,2 (1,7-2,5)	NS
Trasplante hepático	18,5 % (15)	5,2 % (3)	0,021 (<0,05)
Muerte, % (n)	3,7 % (3)	1,7 % (1)	NS

NS: no significativo; RIC: rango intercuartílico; HAI: hepatitis autoinmune; CEA: colangitis esclerosante autoinmune;

GOT: aspartato-aminotransferasa; GPT: alanina-aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transferasa;

RIN: razón internacional normalizado; TP: tiempo de protrombina; IgG: inmunoglobulina G.

7 años. Los pacientes que requirieron trasplante hepático fueron seguidos para evaluar la recaída postrasplante. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 11 años (RIC 5-15). Tres de los 18 pacientes trasplantados presentaron recaída postrasplante.

La tasa de mortalidad fue del 2,9 % (4/139, IC95% 0,8-7,2). Un paciente falleció a las dos semanas; dos pacientes, entre los 5 y 7 meses, y un paciente a los 12 años. No se encontró asociación entre la presencia de enfermedad extrahepática y la ocurrencia de muerte.

TABLA 2. Enfermedades extrahepáticas asociadas según el tipo de enfermedad hepática autoinmune

	Con enfermedad extrahepática	HAI Tipo 1 n = 104	HAI Tipo 2 n = 20	CEA n = 15	p valor
Enf. celíaca	12	10,6 % (11)	5 % (1)	0	NS
Hipotiroidismo	7	4,8 % (5)	10 % (2)	0	NS
Hipertiroidismo	2	1,9 % (2)	0	0	NS
Diabetes	5	2,9 % (3)	10 % (2)	0	NS
Colitis ulcerosa	23	11,5 % (12)	0	73,3 % (11)#	0,001 (<0,05)
Enf. de Crohn	4	2,9 % (3)	0	6,7 % (1)	NS
Artritis reumatoidea	2	1,9 (2)	0	0	NS
Lupus eritematoso sistémico	3	2,9 % (3)	0	0	NS
Anemia hemolítica	2	1 % (1)	0	6,7 % (1)	NS

De estos, 2 tenían colitis ulcerosa como antecedente, en 5 el diagnóstico fue concomitante y en 3 el diagnóstico fue a posteriori.

HAI: hepatitis autoinmune; CEA: colangitis esclerosante autoinmune; NS: no significativo

DISCUSIÓN

La enfermedad hepática autoinmune en pediatría es una patología crónica, progresiva e inflamatoria, de etiología multifactorial. La prevalencia de esta enfermedad es baja, pero su evolución puede llevar a complicaciones graves como cirrosis y falla hepática; algunos casos requieren de trasplante.

La forma de presentación clínica puede ser aguda –con síntomas inespecíficos como anorexia, náuseas, vómitos y artralgias, seguidos de ictericia, coluria y/o acolia– y fulminante con compromiso neurológico. Otras formas de presentación menos frecuentes son insidiosa –con síntomas inespecíficos predominantes durante más de 6 meses– o asintomática –en la cual el diagnóstico surge de forma incidental por aumento de las enzimas hepáticas–.⁸

En este estudio encontramos que casi la mitad de los pacientes con EHA presenta alguna enfermedad autoinmune extrahepática asociada generalmente luego del diagnóstico de la EHA. Este hallazgo es compatible con estudios previos que han demostrado una alta comorbilidad de enfermedades autoinmunes en pacientes con EHA, como en el estudio de Paoletta *et al.*, que describió una tasa del 46 % de EEH asociadas en una serie de 48 pacientes pediátricos.¹ Estudios reportados en adultos mencionan resultados similares; Teufel *et al.* en su estudio de cohorte mostraron que 111 (40 %) de 278 pacientes con hepatitis autoinmune tenían un diagnóstico de enfermedad extrahepática.¹¹

La colitis ulcerosa fue la EEH más común, seguida por la celiaquía e hipotiroidismo. Es notable que la CU fue particularmente más prevalente en pacientes con colangitis esclerosante autoinmune. En concordancia, se observaron valores más elevados de GGT al momento del diagnóstico en pacientes que asocian una EEH. Este patrón coincide con lo publicado en el estudio de Paoletta *et al.*, donde la CU se presentó en el 19 % de todos los pacientes con alguna EHA y en 7 de 8 pacientes con CEA.¹ Mieli-Vergani *et al.* reportan un 45 % de enfermedad inflamatoria intestinal en niños con CEA y un 20 % en aquellos con HAI. No está claro el mecanismo de relación.³ A diferencia, en los estudios de pacientes adultos predominan las patologías tiroideas como EEH.¹²

La presencia de EEH no tuvo impacto en la mortalidad ni en la tasa de recaídas postrasplante. Sin embargo, los pacientes sin EEH mostraron una mayor frecuencia de

requerir un trasplante hepático.

La recaída postrasplante hepático puede ocurrir en hasta el 83 % de los pacientes, con reportes muy variables.^{3,13,14} En nuestro estudio, el porcentaje de recaída fue del 16 %. Para evaluar recaída, consideramos la reaparición de signos o síntomas, aumento de transaminasas e IgG, anticuerpos positivos y biopsia compatible con hepatitis de interfase.

La tasa de mortalidad no mostró diferencias significativas entre los pacientes con y sin enfermedad extrahepática, lo que podría indicar que, a pesar de las diferencias en la presentación clínica y el tratamiento, el pronóstico a largo plazo puede ser similar.

En los últimos años, se ha establecido la pesquisa para otras enfermedades autoinmunes una vez confirmada la enfermedad hepática autoinmune. Dicha pesquisa se lleva a cabo de manera anual, a través de análisis de laboratorio dirigidos a identificar las patologías más prevalentes, tales como la calprotectina, hormonas tiroideas, anticuerpos de celiaquía, entre otras. Asimismo, se realiza en caso de que se observe una falta de respuesta al tratamiento o cuando la sintomatología clínica sugiere la presencia de otra patología asociada. En el presente estudio, no se implementó esta pesquisa en todos los pacientes, dado que el período de investigación se inició hace varios años, cuando aún no se contaba con una comprensión clara sobre esta posible asociación.

Este estudio tiene varias limitaciones que deben ser consideradas. La naturaleza retrospectiva limita la capacidad de establecer causalidad alguna. Además, la población estudiada se basa en un solo centro hospitalario, lo que podría afectar la generalización de los resultados. Futuros estudios multicéntricos y prospectivos serían valiosos para confirmar estos hallazgos y determinar mecanismos subyacentes de la asociación entre EHA y EEH.

CONCLUSIÓN

Este estudio resalta la complejidad de la EHA en pacientes pediátricos, particularmente en su asociación con EEH. La investigación identificó una prevalencia significativa de EEH en pacientes con EHA; la colitis ulcerosa fue la más común, especialmente en aquellos con colangitis esclerosante autoinmune.

Sin embargo, la alta prevalencia de comorbilidades autoinmunes resalta la necesidad de un seguimiento riguroso y multidisciplinario en

estos pacientes para gestionar eficazmente tanto la EHA como las complicaciones extrahepáticas asociadas. Por lo tanto, es crucial implementar cribados rutinarios para detectar enfermedades autoinmunes en pacientes diagnosticados con EHA. ■

REFERENCIAS

1. Paolella G, Farallo M, Degrassi I, Agostoni C, Amoroso C, Nuti F, et al. Pediatric autoimmune liver disease and extra-hepatic immune-mediated comorbidities. *Dig Liver Dis.* 2019;51(2):281-5.
2. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. *J Hepatol.* 2015;62(Suppl 1):S100-11.
3. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(2):345-60.
4. Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, O'Leary J, Randhawa PS, Feng S, et al. Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant.* 2016;16(10):2816-35.
5. López Panqueva RP. Biopsia hepática en la patología del trasplante, período postrasplante temprano, enfoque dirigido al diagnóstico histopatológico y su correlación clínico-patológica. *Rev Col Gastroenterol.* 2016;31(2):123-35.
6. Di Giorgio A, Hadzic N, Dhawan A, Deheragoda M, Heneghan MA, Vergani D, et al. Seamless Management of Juvenile Autoimmune Liver Disease: Long-Term Medical and Social Outcome. *J Pediatr.* 2020;218:121-9.e3.
7. Ramonet M, Ramirez-Rodríguez N, Álvarez Chávez F, Arregui MC, Boldrini G, Botero Osorio V, et al. Hepatitis autoinmune en pediatría, una revisión del Grupo de Trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(4):281-7.
8. Nares-Cisneros J, Jaramillo-Rodríguez Y. Autoimmune hepatitis in children: Progression of 20 cases in northern Mexico. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2014;79(4):238-43.
9. Almánzar Cortés JS, Vergara Cabra C, Uchima-Vera MP, Quintana G, Sierra F. Enfermedades reumatológicas en pacientes con hepatitis autoinmune en un hospital de cuarto nivel de Bogotá entre el 2013 al 2023. *Reumatol Clin.* 2025;21(2):501812.
10. Giraldo Escobar LM, Crespo Madrid N, Vila Miravet V, Pujol Muncunill G, Varea Calderón V, de Carpi JM. Colitis ulcerosa asociada a hepatitis autoinmune: ¿una forma diferencial de enfermedad inflamatoria intestinal?. *An Pediatr (Barc).* 2015;82(1):e78-81.
11. Diaz-Ramírez GS, Martínez-Casas OY, Marín-Zuluaga JI, Donado-Gómez J, Muñoz-Maya OG, Santos-Sánchez O, et al. Características diferenciales de la hepatitis autoinmune en adultos mayores colombianos: estudio de cohorte. *Rev Col Gastroenterol.* 2019;34(2):135-43.
12. Tanaka A. Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. *Gut Liver.* 2020;14(4):430-8.
13. Bahar RJ, Yanni GS, Martín MG, McDiarmid SV, Vargas JH, Gershman GB, et al. Orthotopic liver transplantation for autoimmune hepatitis and cryptogenic chronic hepatitis in children. *Transplantation.* 2001;72(5):829-33.
14. Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, Pomfret E, Pomposelli JJ, Jenkins RL, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a long-term pathologic study. *Hepatology.* 2000;32(2):185-92.

Autoimmune liver disease in pediatrics: its association with extrahepatic autoimmune diseases

Emilia B. Cepeda Calero¹, María B. Pallitto¹ , Gustavo Boldrini¹ 

ABSTRACT

Introduction. Autoimmune liver disease is a chronic and progressive inflammatory pathology; it often requires organ transplantation. In pediatrics, although the incidence is low, a significant percentage of patients also present with associated extrahepatic autoimmune diseases. Diagnosis is based on elevated transaminases and immunoglobulins, the presence of autoantibodies, and specific histological findings, with the absence of other known liver pathologies.

Objective. To determine the prevalence of extrahepatic autoimmune diseases in pediatric patients with autoimmune liver disease, to describe the relationship between these entities, and to evaluate possible clinical and laboratory differences at diagnosis between patients with and without associated extrahepatic autoimmune diseases.

Population and methods. Retrospective study that analyzed pediatric patients diagnosed with autoimmune liver disease between 2000 and 2022 in a tertiary-level hospital.

Results. A total of 139 patients were included, with 62.6% being women. The median age at diagnosis was 7.3 years. The most frequent type of autoimmune hepatitis was type 1 (74.8%). An associated extrahepatic disease was present in 41.7% of patients; ulcerative colitis was the most common (39.7%), followed by celiac disease (20.7%) and hypothyroidism (12.1%). Ulcerative colitis was present in 73.3% of patients with autoimmune sclerosing cholangitis. Patients without associated autoimmune extrahepatic disease required liver transplantation more frequently (18.5%) than those with associated extrahepatic disease (5.2%).

Conclusion. The study shows a high prevalence of extrahepatic autoimmune diseases in children with autoimmune liver disease. Ulcerative colitis is the most frequent, especially in cases of autoimmune sclerosing cholangitis.

Keywords: autoimmune hepatitis; sclerosing cholangitis; autoimmune diseases.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10672.eng>

To cite: Cepeda Calero EB, Pallitto MB, Boldrini G. Autoimmune liver disease in pediatrics: its association with extrahepatic autoimmune diseases. Arch Argent Pediatr. 2025;123(5):e202510672.

¹ Pediatric Gastroenterology and Hepatology Department, Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Emilia B. Cepeda Calero: emilia.cepeda@hospitalitaliano.org.ar

Financing: None.

Conflict of interest: None.

Received: 2-17-2025

Accepted: 5-7-2025



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

INTRODUCTION

Autoimmune liver disease (ALD) is a chronic, progressive, multifactorial inflammatory pathology that can progress to cirrhosis and liver failure, in some cases requiring organ transplantation.¹

It is characterized by increased transaminases and immunoglobulin G (IgG), positive autoantibodies, compatible histology, and the absence of other known hepatic etiologies.²

Within ALD, three alterations are described:³ autoimmune hepatitis (AIH), autoimmune sclerosing cholangitis (ASC), and *de novo* AIH after liver transplantation (LT); this last term is currently in controversy.^{4,5}

According to the presence of specific circulating autoantibodies, AIH is divided into two types: type 1 with positive antinuclear antibodies (ANA) and/or anti-smooth muscle antibodies (SMA), which occurs at any age, and type 2 AIH with anti-liver-renal microsomal antibody (LKM-1) and/or hepatic anti-cytosol autoantibodies type 1 (LC-1), especially in childhood and in infants.^{1,6} The severity of the disease is similar in both types, although type 2 has a greater tendency to present fulminant hepatic failure and greater refractoriness to treatment. Although antibodies are part of the diagnosis, in 10% to 15% of cases, they are not detected initially and become positive later. Only 5% maintain negative antibodies.⁷

The reported incidence of AIH in pediatrics is low; some publications report an annual incidence of 0.23 per 100,000 children in Canada and 0.4 per 100,000 children and adolescents in Utah.⁶

Autoimmune sclerosing cholangitis (ASC) is a chronic inflammatory disorder that affects the bile ducts. It is similar to AIH type 1 in both histological and serological aspects but differs by damage to the intra- and extrahepatic bile ducts, leading to fibrosis of the bile duct and liver, characteristic of this disease and confirmed by cholangiography.³

ALD is found in 40% of cases associated with a family history of other autoimmune pathologies⁸ and is frequently associated with other extrahepatic autoimmune diseases (EHAD). The exact pathophysiological mechanism is still unknown.

Several previous studies have identified the coexistence of ALD with other autoimmune diseases, but the majority have focused on isolated analyses of these comorbidities. Some have pointed out the relationship with rheumatologic diseases,⁹ such as juvenile arthritis, or with autoimmune intestinal diseases.¹⁰ However, the scarce literature that provides a

global approach to these associations in the pediatric population, except for Paoletta et al., who showed a 46% association between ALD and other immune-mediated pathologies, with inflammatory bowel disease predominating in a pediatric study, unlike in adults, where thyroid pathologies predominate.¹

The primary objective was to determine the prevalence of extrahepatic autoimmune diseases in pediatric patients with autoimmune liver disease, to describe the relationship between these entities, and to evaluate possible clinical and laboratory differences at diagnosis between patients with and without EHAD.

POPULATION AND METHODS

A retrospective cohort study was conducted at the Gastroenterology and Pediatric Hepatology Department of the Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). Patients under 18 years of age at the time of diagnosis of autoimmune liver disease, seen from January 2000 to April 2022, were included. Patients with other associated liver diseases, such as hepatitis A, B, C, and E, Wilson's disease, and those induced by drugs were excluded. Patients who underwent the biopsy procedure at our institution but had follow-up care in another hospital were also excluded.

The research information management area provided us a list of all children under 18 years of age whose electronic medical records (EMRs) included "autoimmune hepatitis" or an equivalent condition. The list was compared with the internal registry of patients with autoimmune liver diseases of the Pediatric Gastroenterology and Hepatology Department of HIBA.

The data collected included personal and family history, clinical presentation, laboratory values at diagnosis, follow-up time, and associated diseases. The follow-up time of the patients was defined as the period from the initial visit to the last follow-up recorded in the EMR within the established timeframe.

To describe continuous variables, we used the mean, standard deviation, median, and interquartile ranges according to the observed distribution. Categorical variables were described with relative frequencies and their absolute frequencies.

To compare characteristics between patients with extrahepatic disease and those without, the following tests were used as appropriate: the chi-square test, Fisher's exact test, the Mann-Whitney test, or the *t*-test.

Survival of the study population was described using the Kaplan- Meier method for the whole population in general and stratified according to whether the patient had a previous or synchronous diagnosis of associated autoimmune disease or not (not stratified by autoimmune diseases that were diagnosed after the diagnosis of ALD, as it required more complex methods and a different database structure).

All tests were two-tailed, and statistical significance was considered for $p < 0.05$. STATA 16™ was used for data analysis.

The Research Protocols Ethics Committee of the Hospital Italiano de Buenos Aires approved the study (protocol N.º 6345 - PRIISA 6878, approved on 04/04/2022).

RESULTS

A list of 292 patients was obtained with the search criterion “autoimmune hepatitis” in EMR. The list was manually validated, and 153 patients (52.4%) were excluded for the following reasons: diagnosis outside the study period, age more than 18 years, hospital care only for liver biopsy, and individuals without a diagnosis of autoimmune liver disease. Thus, a total of 139 patients with a diagnosis of autoimmune hepatitis who met the selection criteria were included.

The median age at diagnosis of hepatitis was 7.3 years (IQR 3.7-12.5), and the median age at diagnosis of hepatitis was 7.3 years (IQR 3.7-12.5), 62.6% ($n = 87$) were female. The average follow-up time was 8.5 years (IQR 3.6-16); 74.8% ($n = 104$) presented type 1 autoimmune hepatitis; 14.4% ($n = 20$), type 2; and 10.8% ($n = 15$), ASC. Of all cases, 56% ($n = 78$) presented with acute clinical symptomatology; 22.3% ($n = 31$) with insidious symptoms; 13% ($n = 18$), with fulminant hepatitis; and 8.6% ($n = 12$) were asymptomatic.

Some extrahepatic autoimmune disease associated (EHAD) was diagnosed in 41.7% ($n = 58$); 15.5% ($n = 9$) of the patients had EHAD before autoimmune hepatitis; 36.2% ($n = 21$) had both pathologies concomitantly, and 48.3% ($n = 28$) developed EHAD after the first month following diagnosis. Acute clinical presentation of ALD was the most frequent form in patients with and without extrahepatic disease. *Table 1* presents the characteristics of patients according to the development of autoimmune liver disease.

The associated autoimmune diseases were as follows: ulcerative colitis (UC) 39.7% ($n = 23$), celiac disease 20.7% ($n = 12$), hypothyroidism 12.1% ($n = 7$), diabetes mellitus 8.6% ($n = 5$),

Crohn's disease 6.9% ($n = 4$), systemic lupus erythematosus 5.2% ($n = 3$), rheumatoid arthritis 3.5% ($n = 2$), hyperthyroidism 3.5% ($n = 2$), and autoimmune hemolytic anemia 3.5% ($n = 2$). Two patients had two associated extrahepatic diseases: one, hyperthyroidism and diabetes; the other, systemic lupus erythematosus and hemolytic anemia. Ulcerative colitis was present in 73.3% ($n = 11/15$) of patients with ASC.

The presence of EHAD varied according to the type of autoimmune liver disease: 38.5% ($n = 40/104$) in patients with autoimmune hepatitis type 1, 25% ($n = 5/20$) in patients with autoimmune hepatitis type 2, and 86.7% ($n = 13/15$) in patients with ASC.

Table 2 presents the extrahepatic diseases developed in patients with each of the three types of hepatitis.

Differences were observed between the two groups in the serum levels of liver enzymes at the time of hepatitis diagnosis. Patients without EHAD presented higher values of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) compared to patients with EHAD, who presented higher values of gamma-glutamyl transferase (GGT).

Liver transplantation was required in 5.2% (3/58) of patients with EHAD and 18.5% (15/81) of patients without EHAD ($p = 0.021$). The median time to transplantation from the time of diagnosis of hepatitis was 30 days; the minimum time was 2 days, and the maximum was 7 years. Patients requiring liver transplantation were followed for post-transplant relapse. The median follow-up time was 11 years (IQR 5-15). Three of the 18 transplant patients had relapses. The mortality rate was 2.9% (4/139; 95%CI 0.8-7.2). One patient died at 2 weeks, 2 patients in a range of 5 to 7 months, and 1 patient at 12 years. No association was found between the presence of extrahepatic disease and the occurrence of death.

DISCUSSION

Autoimmune liver disease in pediatrics is a chronic, progressive, and inflammatory pathology of multifactorial etiology. The prevalence of this disease is low, but its evolution can lead to severe complications such as cirrhosis and liver failure; some cases require transplantation.

The clinical presentation can be acute, with nonspecific symptoms such as anorexia, nausea, vomiting, and arthralgias, followed by jaundice, choloria, and/or acholia, and fulminant with neurological involvement. Other less frequent

TABLE 1. Characteristics of patients with autoimmune liver disease according to the development of extrahepatic disease (n = 139)

	With extrahepatic liver disease (n = 81)	Without extrahepatic liver disease (n = 58)	p-value
Female,% (n)	60.5% (49)	65.5% (38)	NS
Age at diagnosis in years (median, IQR)	7.3 (3.4-12.8)	7.3 (4.8-12.2)	NS
Family history of autoimmune diseases, % (n)	14.8% (12)	25.8% (15)	NS
ALD,% (n)			
Type 1	79% (64)	69% (40)	0.01 (<0.05)
Type 2	18.5% (15)	8.6% (5)	
ASC	2.5% (2)	22.4% (13)	
Clinical presentation,% (n)			
Acute	56.8% (46)	55.1% (32)	0.028 (<0.05)
Insidious	14.8% (12)	32.8% (19)	
Fulminant	17.3% (14)	6.9% (4)	
Asymptomatic	11.1% (9)	5.1% (3)	
AST (U/l) (median, IQR)	508 (208-1422)	193 (94-828)	0.013 (<0.05)
ALT (U/l) (median, IQR)	600 (214-1373)	258 (120-624)	0.0009 (<0.05)
GGT (U/l) (median, IQR)	54 (33-106)	112 (41-201)	0.0047 (<0.05)
INR (sec) (median, IQR)	1.4 (1.2-2)	1.2 (1.1-1.5)	0.04 (<0.05)
PT (%) (median, IQR)	64 (39-82)	74 (52-88)	0.04 (<0.05)
IgG (mg/ml) (median, IQR)	1.860 (1.260-2.788)	2.250 (1.770-3.310)	NS
Gammaglobulin (g/dL) (median, IQR)	1.9 (1.4-2.7)	2.2 (1.7-2.5)	NS
Liver transplantation	18.5% (15)	5.2% (3)	0.021 (<0.05)
Death,% (n)	3.7% (3)	1.7% (1)	NS

NS: not significant; IQR: interquartile range; ALD: autoimmune liver disease; ASC: autoimmune sclerosing cholangitis; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; GGT: gamma glutamyl transferase; INR, international normalized ratio; PT, prothrombin time; IgG, immunoglobulin G.

forms of presentation include insidious, with predominant nonspecific symptoms for more than 6 months, or asymptomatic, in which the diagnosis arises incidentally due to an increase in liver enzymes.⁸

In this study, we found that almost half of

the patients with ALD have some associated extrahepatic autoimmune disease, usually after the diagnosis of ALD. This finding is compatible with previous studies that have demonstrated high comorbidity of autoimmune diseases in patients with ALD, as in the study by Paoletta et al., who

TABLE 2. Associated extrahepatic diseases according to the type of autoimmune liver disease

	With EHAD	ALD type 1 (n = 104)	ALD type (n = 20)	ASC (n = 15)	p- value
Celiac disease	12	10.6% (11)	5% (1)	0	NS
Hypothyroidism	7	4.8% (5)	10% (2)	0	NS
Hyperthyroidism	2	1.9% (2)	0	0	NS
Diabetes	5	2.9% (3)	10% (2)	0	NS
Ulcerative colitis	23	11.5% (12)	0	73.3% (11) [#]	0.001 (<0.05)
Crohn's disease	4	2.9% (3)	0	6.7% (1)	NS
Rheumatoid arthritis	2	1.9% (2)	0	0	NS
Systemic lupus erythematosus	3	2.9% (3)	0	0	NS
Hemolytic anemia	2	1% (1)	0	6.7% (1)	NS

[#] Of these, 2 had ulcerative colitis as a history, in 5 the diagnosis was concomitant, and in 3 the diagnosis was made a posteriori. EHAD: extrahepatic autoimmune disease; ALD: autoimmune liver disease; ASC: autoimmune sclerosing cholangitis; NS: not significant.

described a 46% rate of associated EHAD in a series of 48 pediatric patients.¹ Studies reported in adults mention similar results; Teufel et al., in their cohort study, showed that 111 (40%) of 278 patients with autoimmune hepatitis had a diagnosis of extrahepatic disease.¹¹

Ulcerative colitis was the most common EHAD, followed by celiac disease and hypothyroidism. Notably, UC was particularly more prevalent in patients with autoimmune sclerosing cholangitis. In concordance, higher GGT values at diagnosis were observed in patients associated with EHAD. This pattern aligns with that reported in the study by Paoletta et al., where UC was present in 19% of all patients with any ALD and 7 of 8 patients with ASC. Mieli-Vergani et al. also report a 45% incidence of inflammatory bowel disease in children with ASC and a 20% in those with AIH. The mechanism of the relationship is unclear.³ In contrast, in studies of adult patients, thyroid pathologies predominate as EHAD.¹²

The presence of EHAD had no impact on mortality or post-transplant relapse rate. However, patients without EHAD showed a higher frequency of requiring a liver transplant.

Relapse after liver transplantation can occur in up to 83% of patients, with very variable reports.^{3,13,14} In our study, the percentage of relapses was 16%. To evaluate relapse, we considered the reappearance of signs or symptoms, increased transaminases and IgG, positive antibodies, and biopsy compatible with interphase hepatitis.

The mortality rate showed no significant differences between patients with and without extrahepatic disease, suggesting that, despite differences in clinical presentation and treatment, the long-term prognosis may be similar.

In recent years, screening for other autoimmune diseases has been established once the autoimmune liver disease has been confirmed. Such screening is conducted annually through laboratory tests aimed at identifying the most prevalent pathologies, including calprotectin, thyroid hormones, and celiac disease antibodies, among others. Likewise, it is performed in case a lack of response to treatment is observed or when clinical symptomatology suggests the presence of another associated pathology. In the present study, this screening was not implemented in all patients, as research began several years ago, when a clear understanding of this possible association was not yet available.

This study has several limitations that must be

considered. The retrospective nature limits the ability to establish any causality. Additionally, the population studied is based on a single hospital center, which may affect the generalizability of the results. Future multicenter prospective studies would be valuable for confirming these findings and determining the underlying mechanisms of the association between ALD and EHAD.

CONCLUSION

This study highlights the complexity of ALD in pediatric patients, particularly in its association with EHAD. The investigation identified a significant prevalence of EHAD in patients with ALD; ulcerative colitis was the most common, especially in those with autoimmune sclerosing cholangitis.

However, the high prevalence of autoimmune comorbidities highlights the need for a rigorous and multidisciplinary follow-up in these patients to effectively manage both ALD and associated extrahepatic complications. Therefore, it is crucial to implement routine screening for autoimmune diseases in patients diagnosed with ALD. ■

REFERENCES

1. Paoletta G, Farallo M, Degraffi I, Agostoni C, Amoroso C, Nuti F, et al. Pediatric autoimmune liver disease and extra-hepatic immune-mediated comorbidities. *Dig Liver Dis.* 2019;51(2):281-5.
2. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. *J Hepatol.* 2015;62(Suppl 1):S100-11.
3. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsöfi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(2):345-60.
4. Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, O'Leary J, Randhawa PS, Feng S, et al. Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant.* 2016;16(10):2816-35.
5. López Panqueva RP. Biopsia hepática en la patología del trasplante, período postrasplante temprano, enfoque dirigido al diagnóstico histopatológico y su correlación clínico-patológica. *Rev Col Gastroenterol.* 2016;31(2):123-35.
6. Di Giorgio A, Hadzic N, Dhawan A, Deheragoda M, Heneghan MA, Vergani D, et al. Seamless Management of Juvenile Autoimmune Liver Disease: Long-Term Medical and Social Outcome. *J Pediatr.* 2020;218:121-9.e3.
7. Ramonet M, Ramirez-Rodríguez N, Álvarez Chávez F, Arregui MC, Boldrini G, Botero Osorio V, et al. Hepatitis autoimmune en pediatría, una revisión del Grupo de Trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(4):281-7.
8. Nares-Cisneros J, Jaramillo-Rodríguez Y. Autoimmune hepatitis in children: Progression of 20 cases in northern Mexico. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2014;79(4):238-43.

9. Almánzar Cortés JS, Vergara Cabra C, Uchima-Vera MP, Quintana G, Sierra F. Enfermedades reumatológicas en pacientes con hepatitis autoinmune en un hospital de cuarto nivel de Bogotá entre el 2013 al 2023. *Reumatol Clin.* 2025;21(2):501812.
10. Giraldo Escobar LM, Crespo Madrid N, Vila Miravet V, Pujol Muncunill G, Varea Calderón V, de Carpi JM. Colitis ulcerosa asociada a hepatitis autoinmune: ¿una forma diferencial de enfermedad inflamatoria intestinal? *An Pediatr (Barc).* 2015;82(1):e78-81.
11. Díaz-Ramírez GS, Martínez-Casas OY, Marín-Zuluaga JI, Donado-Gómez J, Muñoz-Maya OG, Santos-Sánchez O, et al. Características diferenciales de la hepatitis autoinmune en adultos mayores colombianos: estudio de cohorte. *Rev Col Gastroenterol.* 2019;34(2):135-43.
12. Tanaka A. Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. *Gut Liver.* 2020;14(4):430-8.
13. Bahar RJ, Yanni GS, Martín MG, McDiarmid SV, Vargas JH, Gershman GB, et al. Orthotopic liver transplantation for autoimmune hepatitis and cryptogenic chronic hepatitis in children. *Transplantation.* 2001;72(5):829-33.
14. Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, Pomfret E, Pomposelli JJ, Jenkins RL, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a long-term pathologic study. *Hepatology.* 2000;32(2):185-92.

Caracterización de la infección ambulatoria por virus sincicial respiratorio en niños menores de 5 años en un hospital de tercer nivel

Sofía H. Rigou¹ , María F. Lucion¹ , Vanesa E. Castellano¹ , Sofía Diana Menéndez¹ ,
Ángela Gentile¹ 

RESUMEN

Introducción. El virus sincicial respiratorio (VSR) es uno de los principales agentes asociados a las infecciones respiratorias agudas. El objetivo de este estudio fue caracterizar los casos por VSR de manejo ambulatorio en menores de 5 años asistidos en un hospital público pediátrico.

Población y métodos. Estudio transversal entre 2022 al 2024. Se analizaron 102 casos asistidos de forma ambulatoria de infección respiratoria aguda por VSR diagnosticados en la Unidad de Monitoreo Ambulatorio. La mediana de edad fue 16,4 meses; el 70 % eran menores de 24 meses y el 54,9 %, de sexo masculino. La mayoría de los pacientes pertenecían a la clase media y el 62,5 % de las madres tenía educación secundaria o superior. El 88,7 % nació a término; el 54 %, por cesárea y el 43,2 % recibió lactancia materna exclusiva hasta los seis meses. El 19,6 % presentaba alguna comorbilidad. Las manifestaciones más comunes fueron tos (99 %), fiebre (86 %), rinorrea (84 %) y dificultad respiratoria (32 %). Los principales diagnósticos fueron bronquiolitis o síndrome bronquial obstructivo (50,9 %) y enfermedad tipo influenza (30,4 %). El 21,6 % recibió antibióticos. El 62,5 % de los cuidadores que trabajaban tuvieron que ausentarse del trabajo, con una mediana de 1,5 días.

Conclusión. En los pacientes asistidos de forma ambulatoria, el VSR se presentó de forma estacional, afectó principalmente a niños de 13 a 24 meses por lo demás sanos, siendo la bronquiolitis el diagnóstico más común.

Palabras clave: virus sincicial respiratorio; bronquiolitis.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10692>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10692.eng>

Cómo citar: Rigou SH, Lucion MF, Castellano VE, Diana Menéndez S, Gentile Á. Caracterización de la infección ambulatoria por virus sincicial respiratorio en niños menores de 5 años en un hospital de tercer nivel. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202510692.

¹ División Promoción y Protección de la Salud, Área Epidemiología, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Sofía H. Rigou: sofiahelena.rigou@gmail.com

Financiamiento: Estudio realizado con el apoyo de una beca de investigación de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-3-2025

Aceptado: 20-5-2025



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

INTRODUCCIÓN

La infección respiratoria aguda (IRA) constituye un importante problema de salud pública en países en desarrollo, responsable de una considerable morbilidad y mortalidad. Se encuentra entre las cinco principales causas de muerte en niños menores de 5 años.¹ En su mayoría, afecta el tracto respiratorio superior y es autolimitada, mientras que entre el 20 % y el 30 % afecta al tracto respiratorio inferior.¹ La mayoría de los cuadros en los más pequeños requieren consulta médica y son de manejo ambulatorio.^{2,3}

El VSR es uno de los principales agentes asociados a la IRA. Su impacto clínico abarca un amplio espectro, desde casos leves hasta infecciones graves como neumonía y bronquiolitis. Los grupos más vulnerables para desarrollar complicaciones graves son los niños menores de 6 meses, prematuros y aquellos con condiciones subyacentes como cardiopatías, enfermedades pulmonares crónicas o inmunocompromiso.⁴

La mayoría de los niños son infectados por VSR dentro de los primeros 24 meses de vida, siendo los primeros cuadros los de mayor gravedad. Las reinfecciones suelen ser más leves que las infecciones primarias.³

Alrededor de la mitad de los niños experimentan al menos un episodio de sibilancias antes del ingreso escolar. La principal causa de sibilancias suele ser la IRA, siendo el VSR el agente más frecuentemente asociado.⁵

Actualmente, se dispone de diversas herramientas de prevención para mitigar el impacto en la población más vulnerable, como la vacunación en gestantes o el uso de anticuerpos monoclonales en lactantes.⁶ En Argentina, se ha incorporado la vacuna contra el VSR al Calendario Nacional de Vacunación entre las semanas 32.0 y 36.6 del embarazo.⁷

Existen escasos datos a nivel local y regional sobre infecciones respiratorias leves a moderadas de manejo ambulatorio en pediatría que permitan caracterizar la enfermedad en países en desarrollo. El objetivo de este trabajo es caracterizar los casos asistidos de forma ambulatoria por VSR en menores de 5 años.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño

Descriptivo, transversal.

Población

A través de un muestreo no probabilístico consecutivo, se incluyeron los casos de IRA

por VSR asistidos en el Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) e incorporados mediante el programa de vigilancia epidemiológica a través de la estrategia de Unidad de Monitoreo Ambulatorio (UMA) desde abril 2022 hasta septiembre 2024.

Criterios de selección

Se incluyeron pacientes menores 5 años con IRA con rescate virológico de VSR. Se excluyeron aquellos que recibieron medicación antiviral, inmunoglobulinas y anticuerpos monoclonales en el último mes o medicamento experimental contra el VSR.

Recolección de datos

Para los datos de los años 2022 y 2023, se utilizaron los registros de los pacientes ya incorporados a través de la estrategia de vigilancia epidemiológica de la UMA. Para la recolección de datos de los casos del año 2024, los pacientes fueron invitados a participar mediante el programa de vigilancia epidemiológica activa de la estrategia UMA en el momento de la consulta médica.

Estrategia de monitoreo ambulatorio de virus respiratorios

La UMA es un dispositivo de vigilancia que monitorea la circulación de virus respiratorios estacionales con el objetivo de reconocer la tendencia de las consultas ambulatorias por casos de virus respiratorios durante todas las semanas epidemiológicas del año.⁸ En el HNRG funciona en el Consultorio de Seguimiento Longitudinal del Niño y su Familia, desde donde se incluyen los 5 primeros pacientes asistidos cada día que cumplan con la definición de caso de enfermedad tipo influenza (ETI), bronquiolitis o neumonía.

Definición de caso para UMA

- ETI: cuadro clínico de menos de 10 días de evolución caracterizado por registros febriles mayor o igual a 38 °C asociado a accesos tusígenos o dificultad respiratoria.
- Bronquiolitis: niño menor de 2 años, con primer o segundo episodio de sibilancias, asociado a evidencia clínica de infección viral con síntomas de obstrucción bronquial periférica, taquipnea, tiraje, o espiración prolongada, con o sin fiebre.
- Neumonía: enfermedad respiratoria aguda febril con tos, dificultad respiratoria y taquipnea.⁸

Instrumento para la recolección de datos

Se utilizó una ficha epidemiológica en la que constaban la fecha de consulta, edad, sexo, procedencia, semana epidemiológica según el calendario epidemiológico del Ministerio de Salud,⁹⁻¹¹ nivel socioeconómico según método de Graffar modificado,¹² antecedentes perinatológicos, alimentación hasta los 6 meses de vida, vacunación, vacunación materna contra el VSR durante el embarazo, convivientes con síntomas de cuadro de probable causa viral (rinorrea, tos y/o fiebre) y asistencia a institución educativa, antecedente de eczema o asma en los padres, exposición al humo de tabaco en el hogar, hermanos menores 5 años y hacinamiento.¹³ Se consideraron como comorbilidades aquellas condiciones preexistentes como enfermedades respiratorias crónicas o recurrentes, desnutrición, cardiopatías congénitas, enfermedades genéticas, trastornos neurológicos, prematuridad, eczema e inmunosupresión. Como enfermedades respiratorias crónicas o recurrentes, se incluyeron la bronquitis obstructiva recidivante, definida como la ocurrencia de dos o más episodios de obstrucción bronquial; asma; reflujo gastroesofágico; fibrosis quística pancreática; displasia broncopulmonar; neumonías de repetición y laringitis recurrente.

Se registraron los síntomas, tratamiento, exámenes complementarios y diagnóstico de la enfermedad actual; tiempo de evolución definido como el número de días transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta la fecha de consulta; número de consultas médicas realizadas desde el inicio del cuadro hasta la inclusión en el estudio; días de ausentismo laboral del cuidador principal atribuibles al episodio actual de la enfermedad y medio de transporte utilizado para acudir a la consulta.

Diagnóstico clínico

Se consideró la IRA según la definición de la Organización Mundial de la Salud como las afecciones del tracto respiratorio superior o inferior de etiología infecciosa, que pueden producir un espectro de enfermedades que van desde infecciones asintomáticas o leves hasta enfermedades graves y fatales.¹⁴

Diagnóstico virológico

La detección del VSR fue por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) de aspirados o hisopados nasofaríngeos. Las muestras fueron realizadas en el momento de la asistencia en el consultorio

y fueron procesadas en el laboratorio de virología del HNRG.

Análisis de los datos

Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 14. Se realizó una descripción de la población utilizando mediana y rango intercuartílico (RIC) para las variables numéricas y como número absoluto, porcentaje e intervalo de confianza del 95 % para las variables nominales.

Consideraciones éticas

La recolección de datos de los pacientes incorporados en el 2024 se llevó a cabo luego de obtener el consentimiento informado de los padres o tutores legales. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del HNRG (N.º de PRIISA: 10520).

RESULTADOS

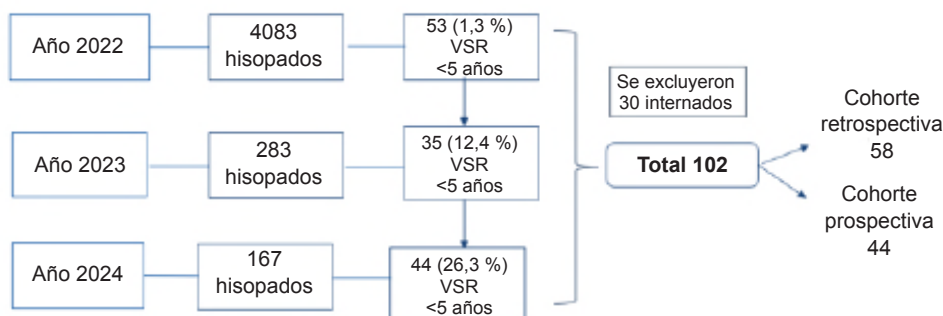
Se utilizó la información de pacientes registrados en la base de datos incorporados mediante el programa de vigilancia epidemiológica a través de la estrategia UMA durante los años 2022, 2023 y 2024. Se excluyeron 30 pacientes que debieron hospitalizarse logrando un total de 102 casos de IRA por VSR en menores de 5 años para incluir en el análisis (*Figura 1*).

La curva de la distribución de casos según la semana epidemiológica mostró un patrón estacional, siendo más precoz el inicio de la circulación viral en el año 2022. En la *Figura 2* se describe la distribución de los casos detectados en la UMA según semana epidemiológica y año.

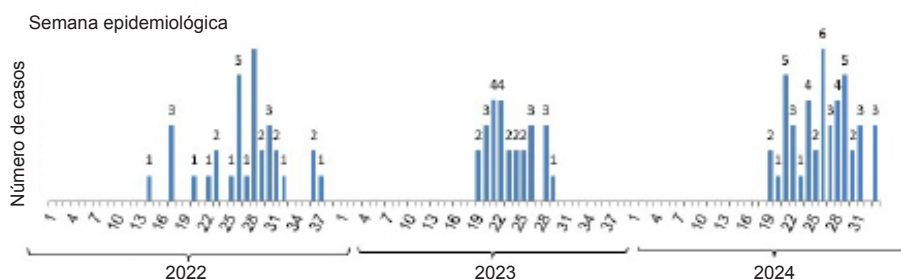
El 71,6 % (IC95%: 62,7-80,5) eran menores de 24 meses; el 41,2 % (IC95%: 31,5-50,9) correspondían al grupo etario entre los 13 y 24 meses; la mediana de edad fue de 16,4 meses (RIC 8,8-26,1). El nivel socioeconómico que consultó con mayor frecuencia fue de clase media y el nivel de educación máximo alcanzado por la madre fue secundario o superior. En la *Tabla 1* se describen las características sociodemográficas.

En cuanto a las comorbilidades, 18 tenían una o más de las siguientes: enfermedad pulmonar crónica (n = 8), prematuridad (n = 8), cardiopatía congénita (n = 3), eczema (n = 2), desnutrición (n = 1), síndrome de Down (n = 1), inmunodeficiencia (n = 1) o enfermedad neurológica crónica (n = 1). Los antecedentes personales, las comorbilidades y los antecedentes familiares se describen en la *Tabla 2*.

Las manifestaciones clínicas (n = 102) más

FIGURA 1. Flujograma de reclutamiento de casos

VSR: virus sincial respiratorio.

FIGURA 2. Distribución de los casos ambulatorios detectados en la Unidad de Monitoreo Ambulatoria según semana epidemiológica y año**TABLA 1. Características sociodemográficas**

Variable		N (%)	IC95%
Grupo etario (n = 102)	Menor a 6 meses	10 (9,8)	3,9-15,7
	6 a 12 meses	21 (20,6)	12,6-28,6
	13 a 24 meses	42 (41,2)	31,5-50,9
	Mayor a 24 meses	29 (28,4)	19,5-37,3
Sexo (n = 102)	Masculino	56 (54,9)	45,0-64,7
	Femenino	46 (45,1)	35,2-54,9
Nivel socioeconómico (n = 40)	Clase alta y media-alta	3 (7,5)	-1,0-16,0
	Clase media	21 (52,5)	36,3-68,7
	Pobreza relativa	16 (40,0)	24,1-55,9
Nivel máximo de educación materna (n = 40)	Secundario o superior	25 (62,5)	46,8-78,2
	Secundario incompleto	12 (30,0)	15,2-44,8
	Primario o analfabeta	3 (7,5)	-1,0-16,0
Procedencia (n = 102)	CABA	56 (54,9)	45,1-64,7
	Provincia de Buenos Aires	46 (45,1)	35,3-54,9
Hacinamiento (n = 41)	Sí	13 (31,7)	16,8-46,6
Guardería (n = 67)	Sí	12 (18,0)	8,5-27,3
Hermanos menores de 5 años (n = 48)	Sí	12 (25,0)	12,3-37,7

IC: intervalo de confianza, CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

(n = x): cantidad de casos en que se registró la variable.

TABLA 2. Antecedentes personales, comorbilidades y antecedentes familiares

Variable		N (%)	IC95%
Edad gestacional (n = 71)	Pretérmino	8 (11,3)	3,7-18,8
	Término	63 (88,7)	81,2-96,3
Vía de nacimiento (n = 63)	Parto	29 (46,0)	33,4-58,7
	Cesárea	34 (54,0)	41,3-66,6
Lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses (n = 49)	Sí	19 (38,8)	24,6-52,9
Calendario de vacunación (n = 84)	Completo	60 (71,4)	61,6-81,3
	Incompleto	24 (28,6)	18,7-38,4
Vacunación antigripal (n = 78)	Completo	39 (50,0)	38,6-61,3
	Incompleto	25 (32,0)	21,5-42,6
	No corresponde	14 (18,0)	9,2-26,7
Comorbilidades (n = 92)	Sí	18 (19,6)	11,3-27,8
	No	74 (80,4)	72,2-88,7
Antecedente de bronquiolitis (n = 87)	Sí	25 (28,7)	19,0-38,4
Tabaquistas en el hogar (n = 53)	Sí	17 (32,1)	19,1-45,1
Atopia en alguno de los padres (n = 58)	Sí	8 (13,8)	4,6-22,9
Asma en alguno de los padres (n = 58)	Sí	9 (15,5)	5,9-25,1

IC: intervalo de confianza.

(n = x): cantidad de casos en que se registró la variable.

frecuentes fueron tos (97,1 %; IC95% 93,7-100,0), fiebre (84,3 %; IC95%: 77,1-91,5), rinorrea (82,4 %; IC95%: 74,8-89,9) y dificultad respiratoria (31,4 %; IC95%: 22,2-40,5). En la *Tabla 3* se describen las manifestaciones clínicas según el grupo etario.

Se describen a continuación las principales variables, con el número de casos (entre paréntesis) en que ese dato se encontraba registrado en la historia clínica.

La mediana del tiempo de evolución (n = 101) al momento de la consulta fue de 4 días (RIC 2-6).

Los diagnósticos (n = 102) más frecuentes fueron bronquiolitis o síndrome bronquial obstructivo en el 51,0 % (IC95%: 41,1-60,8), enfermedad tipo influenza (ETI) en el 30,4 % (IC95%: 21,3-39,5) y neumonía focal en el 9,8 % (IC95%: 3,9-

15,7). La mediana de edad para cada diagnóstico fue de 14,1 meses (RIC 12,6-31,2), 16 meses (RIC 11-31,8) y 25,4 meses (RIC 23,7-29,8), respectivamente. Otros diagnósticos reportados fueron otitis media aguda (5,9 %; IC95%: 1,2-10,5), laringitis, neumonía multifocal y faringitis; cada uno representó un 1 % (IC95%: -1-3).

La radiografía de tórax fue el estudio complementario más solicitado (n = 82) realizada en 20 pacientes. El tratamiento indicado (n = 102) fue salbutamol inhalado en el 60,8 % (IC95%: 51,2-70,4), glucocorticoides sistémicos en el 27,5 % (IC95%: 18,6-36,3), antitérmicos en el 40,2 % (IC95%: 30,5-49,9), corticoides inhalados en el 4,9 % (IC95%: 0,6-9,2), bromuro de ipratropio inhalado y antihistamínicos en el 2 % (IC95%: -0,8-4,7) y el 2,9 % (IC95%: -0,4-

TABLA 3. Manifestaciones clínicas según grupo etario (N 102)

	<6 meses	6-12 meses	13-24 meses	>24 meses
Tos	10	20	41	28
Fiebre	5	16	39	26
Rinorrea	9	21	31	23
Dificultad respiratoria	6	9	10	7
Odinofagia	0	2	7	6
Malestar general	0	3	2	2
Vómitos	0	2	2	4
Diarrea	0	5	2	0
Otalgia	0	0	2	0
Exantema	0	0	0	1

6,2) oxígeno durante la observación. Al 21,6 % (IC95%: 13,5-29,7) se le indicó antibióticos y en el 81,8 % (IC95%: 64,3-99,3) fue amoxicilina.

De los 16/39 cuidadores que trabajaban, 10 tuvieron que ausentarse por lo menos un día a su trabajo; la mediana de días de ausentismo laboral fue de 2 (RIC 1-3). El transporte público fue el principal medio utilizado para concurrir a la consulta, registrado en 36/39 familias. La mediana de cantidad de viajes para asistir al hospital fue de 2 (RIC 1-3). Veinte de 39 cuidadores respondieron que el impacto de la enfermedad actual de su hijo/a en términos monetarios fue entre nada y poco mientras que 19/39 contestó que fue entre moderado y mucho. La *Figura 3* muestra el impacto de la enfermedad en términos monetarios según el estrato social. Se registraron (n = 65) 41 consultas en guardia y 60 en consultorios externos motivadas por la enfermedad actual.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se muestran las características de una muestra no probabilística de pacientes pesquisados por la UMA con IRA por VSR en menores de 5 años durante tres temporadas en un hospital público pediátrico de alta complejidad.

Durante el año 2020, el impacto de la pandemia por COVID-19 tuvo un efecto significativo sobre la circulación de los virus respiratorios, manteniéndola por debajo de los niveles esperados. A partir del 2021 y 2022, se evidenció una recuperación progresiva en la circulación de los virus respiratorios, aunque con patrones temporales atípicos, tanto en la estacionalidad como en la magnitud de los casos

reportados.¹⁵ En nuestra serie, esta tendencia se manifestó con un inicio más temprano y una finalización más tardía del período de circulación viral en el año 2022.

El grupo etario más afectado fue el de 13 a 24 meses y predominó en el sexo masculino. Se observó una mayor prevalencia de comorbilidades en contraste con lo reportado en la literatura.⁶ Esta diferencia se puede atribuir a que los pacientes fueron atendidos en un hospital de tercer nivel de complejidad.

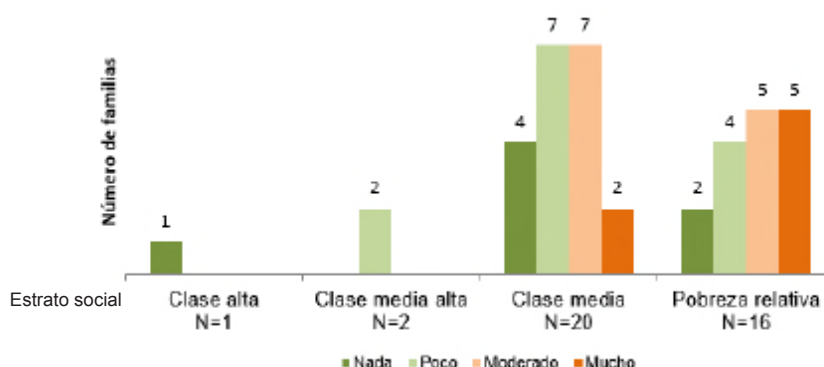
En nuestra serie, la bronquiolitis fue el diagnóstico más frecuente y predominó en la población menor de 24 meses. Trabajos internacionales estiman que las infecciones del tracto respiratorio inferior, en particular la bronquiolitis, representan entre el 15 % y el 50 % de los casos de VSR en el ámbito ambulatorio.⁶

En relación con la presentación clínica, los síntomas más frecuentemente reportados fueron tos, fiebre y rinorrea, lo que coincide con la literatura; la mayoría de las infecciones por VSR causan síntomas típicos del resfriado común.¹⁶

El 27,5 % de los pacientes recibió glucocorticoides sistémicos, una proporción similar a la reportada en un estudio multicéntrico realizado en atención primaria, donde el 25 % de los casos de bronquiolitis aguda fueron tratados con corticoides orales, a pesar de la ausencia de evidencia que respalde su eficacia en este contexto.^{17,18}

El 21,6 % de los pacientes recibió antibióticos; la amoxicilina fue el más frecuentemente prescrito. Este hallazgo supera lo reportado en la literatura de Escocia, donde se estima que el VSR es responsable del 7 % de las prescripciones de antibióticos en pacientes asistidos de forma

FIGURA 3. Impacto de la enfermedad actual en términos monetarios según estrato social (n = 39)



ambulatoria.¹⁹ Sin embargo, se encuentra dentro de los rangos observados en Estados Unidos, donde hasta el 20 % de los pacientes menores de 2 años con bronquiolitis de manejo ambulatorio reciben antibióticos,²⁰ y en Finlandia, donde la prescripción puede llegar al 71 % en menores de 1 año.²¹

La literatura internacional muestra que el VSR representa una carga económica significativa para las familias. Estudios reportan que requieren múltiples contactos con el sistema de salud, lo que contribuye al uso de recursos sanitarios y al impacto en los cuidadores por ausencias laborales.²² Revisiones sistemáticas centradas en países de ingresos medios-altos concluyen que los costos asociados a episodios ambulatorios de VSR incluyen tanto gastos médicos directos como pérdida de productividad de los cuidadores. A pesar de no requerir hospitalización, estos episodios generan un impacto económico relevante, especialmente en contextos donde el acceso a licencias laborales es limitado.²³ En nuestro estudio, la infección por VSR de manejo ambulatorio se asocia a pérdida de días laborales, gastos de bolsillo y percepción de impacto económico en las familias.

Este estudio utilizó los datos epidemiológicos de la vigilancia activa de casos de IRA de manejo ambulatorio que permitió describir datos individuales de cada paciente con el mismo método de detección molecular por RT-PCR, una prueba de detección rápida, simple y de bajo costo con alta especificidad y sensibilidad para la detección de los virus respiratorios.²⁴ En este contexto, la UMA permite obtener datos sobre la circulación viral antes de la aparición de brotes, los cuales tienen un impacto significativo en las hospitalizaciones.¹⁵

Como debilidad, este estudio se realizó en un solo centro de tercer nivel de atención, por lo que la complejidad de los pacientes incluidos dificulta extrapolar los resultados a la población general. Al tratarse de un estudio de base hospitalaria, no es posible inferir resultados en la población general por no ser esta representativa. Debido a la naturaleza del diseño retrospectivo, no se han podido recopilar la totalidad de los datos y la selección de la muestra fue no probabilística, lo que podría ocasionar un sesgo de selección.

Los estudios de vigilancia observacional a largo plazo constituyen una herramienta valiosa para monitorear tendencias epidemiológicas y actúan como un recurso complementario para evaluar el impacto de las estrategias de

vacunación en contextos reales, especialmente durante el seguimiento continuo de los programas una vez implementados en la población.²⁵

CONCLUSIONES

En la muestra estudiada de pacientes asistidos de forma ambulatoria, el VSR presentó un patrón epidémico estacional entre mayo y julio, y afectó predominantemente a niños menores de 24 meses por lo demás sanos, con una mayor incidencia en el sexo masculino. La bronquiolitis fue la manifestación clínica más común. ■

REFERENCIAS

1. Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JSF, et al. Severe Acute Lower Respiratory Infections Working Group. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013;381(9875):1380-90.
2. Gentile A, Lucion MF, Juárez M, Castellano V, Bakir J, Pacchiotti A, et al. Virus sincicial respiratorio en niños nacidos prematuros: 19 años de vigilancia epidemiológica activa en un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(6):386-92.
3. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Summaries of infectious diseases, Respiratory Syncytial Virus. In: Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:682-92.
4. Fattore MJ, Maccarrone AJA, Brusadin M, Arbio MS, Saá G, Grupo Palivizumab SAP. Recomendaciones sobre el uso de palivizumab: actualización 2023. *Arch Argent Pediatr*. 2025;123(1):e202410430.
5. Zhai J, Zou Y, Liu J, Jin X, Ma C, Li J, et al. Analysis of the predicting factors of recurrent wheezing in infants. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):19.
6. Hak SF, Venekamp RP, Wildenbeest JG, Bont LJ. Outpatient respiratory syncytial virus infections and novel preventive interventions. *Curr Opin Pediatr*. 2024;36(2):171-81.
7. Argentina. Ministerio de Salud. Lineamientos Técnicos de Vacunación Virus sincicial respiratorio en personas gestantes. Enero 2024. [Consulta: 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/lineamientos_vsr.pdf
8. Argentina. Ministerio de Salud. Unidades de Monitoreo de SARS COV-2 y OVR. Normativa de vigilancia e Instructivo de Notificación al SNVS 2.0. Abril 2022. [Consulta: 12 de abril de 2025]. Disponible en https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2022-04/Instructivo_UMAs_19_04_22.pdf
9. Argentina. Ministerio de Salud. Calendario epidemiológico 2022. [Consulta: 12 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2021-12/calendario-epidemiologico-2022_ms.pdf
10. Argentina. Ministerio de Salud. Calendario epidemiológico 2023. [Consulta: 12 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2022-12/Calendario_Epidemiologico_2023.pdf
11. Argentina. Ministerio de Salud. Calendario epidemiológico 2024. [Consulta: 12 de abril de 2025]. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2023-11/calendario-epidemiologico-2024.pdf>
12. Méndez Castellano H, Méndez MC. Sociedad y

- Estratificación: Método Graffar-Méndez Castellano. Caracas: FUNDACREDESA; 1994.
13. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Sistema de estadísticas sociodemográficas (SESD) Definiciones y conceptos utilizados en los cuadros. [Consulta: 12 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.indec.gob.ar/ftp/indecinforma/nuevaweb/cuadros/7/sesd_glosario.pdf
 14. Organización Mundial de la Salud. Prevención y control de infección en enfermedades respiratorias agudas con tendencia epidémica y pandémica durante la atención sanitaria. Pautas provisionales de la OMS. Junio 2007. [Consulta: 12 de abril de 2025]. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/69977/WHO_CDS_EPR_2007.6_spa.pdf?sequence=1
 15. Argentina. Ministerio de Salud. Guía para la vigilancia epidemiológica y recomendaciones para la prevención y control de las infecciones respiratorias agudas 2024. [Consulta: 17 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/guia_para_la_vigilancia_prevencion_y_control_ira-2024.pdf
 16. Colosia A, Costello J, McQuarrie K, Kato K, Bertzos K. Systematic literature review of the signs and symptoms of respiratory syncytial virus. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(2):e13100.
 17. Ochoa Sangrador C, González de Dios J. Overuse of bronchodilators and steroids in bronchiolitis of different severity: Bronchiolitis-study of variability, appropriateness, and adequacy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(4):307-15.
 18. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD004878.
 19. Fitzpatrick T, Malcolm W, McMenamin J, Reynolds A, Guttman A, Hardsell P, et al. Community-Based Antibiotic Prescribing Attributable to Respiratory Syncytial Virus and Other Common Respiratory Viruses in Young Children: A Population-Based Time-series Study of Scottish Children. *Clin Infect Dis*. 2021;72(12):2144-53.
 20. Snyder RL, King LM, Hersh AL, Fleming-Dutra KE. Unnecessary antibiotic prescribing in pediatric ambulatory care visits for bronchitis and bronchiolitis in the United States, 2006-2015. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(5):612-5.
 21. Thomas E, Mattila JM, Lehtinen P, Vuorinen T, Waris M, Heikkinen T. Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection During the First Year of Life. *J Infect Dis*. 2021;223(5):811-7.
 22. Munro APS, Martín-Torres F, Drysdale SB, Faust SN. The disease burden of respiratory syncytial virus in Infants. *Curr Opin Infect Dis*. 2023;36(5):379-84.
 23. Rocha-Filho CR, Ramalho GS, Martins JW, Lucchetta RC, Pinto ACPN, da Rocha AP, et al. Economic burden of respiratory syncytial and parainfluenza viruses in children of upper-middle-income countries: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2023;99(6):537-45.
 24. Onwuchekwa C, Atwell J, Moreo LM, Menon S, Machado B, Siapka M, et al. Pediatric Respiratory Syncytial Virus Diagnostic Testing Performance: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2023;228(11):1516-27.
 25. Borrás E, Domínguez A, Salleras L. Evaluación de la efectividad de los programas de vacunación. *Gac Sanit*. 2011;25(Supl 1):49-55.

Characterization of outpatient respiratory syncytial virus infection in children under 5 years of age in a tertiary-level hospital

Sofía H. Rigou¹ , María F. Lucion¹ , Vanesa E. Castellano¹ , Sofía Diana Menéndez¹ ,
Ángela Gentile¹ 

ABSTRACT

Introduction. Respiratory syncytial virus (RSV) is a leading cause of acute respiratory infections. This study aimed to characterize outpatient RSV cases in children under 5 years of age who attended a public pediatric hospital.

Population and methods. Cross-sectional study between 2022 and 2024. We analyzed 102 ambulatory cases of acute respiratory infection due to RSV diagnosed in the Ambulatory Monitoring Unit.

Results: The median age was 16.4 months; 70% were younger than 24 months, and 54.9% were male. Most of the patients belonged to the middle class, and 62.5% of the mothers had a secondary education or higher; 88.7% were born at term, 54% by cesarean section, and 43.2% were exclusively breastfed until six months; 19.6% had some comorbidity. The most common manifestations were cough (99%), fever (86%), rhinorrhea (84%), and respiratory distress (32%). The primary diagnoses were bronchiolitis or obstructive bronchial syndrome (50.9%) and influenza-like illness (30.4%). Antibiotics were administered to 21.6% of the patients. Of the working caregivers, 62.5% had to be absent from work, with a median absence of 1.5 days.

Conclusion. In patients attended on an outpatient basis, RSV presented seasonally, affecting mainly healthy children aged 13-24 months, with bronchiolitis being the most common diagnosis.

Keywords: respiratory syncytial virus; bronchiolitis.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10692.eng>

To cite: Rigou SH, Lucion MF, Castellano VE, Diana Menéndez S, Gentile Á. Characterization of outpatient respiratory syncytial virus infection in children under 5 years of age in a tertiary-level hospital. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202510692.

¹ Health Promotion and Protection Division, Epidemiology Area, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Sofía H. Rigou: sofiahelena.rigou@gmail.com

Funding: The study was conducted with the support of a research grant from the Sociedad Argentina de Pediatría.

Conflict of interest: None.

Received: 3-15-2025

Accepted: 5-20-2025



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

INTRODUCTION

Acute respiratory infection (ARI) is a significant public health problem in developing countries, responsible for considerable morbidity and mortality. It is among the five leading causes of death in children under 5 years of age.¹ It mainly affects the upper respiratory tract. It is self-limiting, while in 20-30% of cases, it affects the lower respiratory tract.¹ In most cases, the youngest children require medical consultation and are managed on an outpatient basis.^{2,3}

RSV is one of the leading agents associated with ARI. Its clinical impact spans a broad spectrum, ranging from mild cases to severe infections, including pneumonia and bronchiolitis. The most vulnerable groups for developing severe complications are children under the age of 6 months, premature infants, and those with underlying conditions such as heart disease, chronic lung disease, or immunocompromised.⁴

Most children are infected with RSV within the first 24 months of life, with the first few cases being the most severe. Reinfections are usually milder than primary infections.³

Approximately half of all children experience at least one episode of wheezing before entering school. The leading cause of wheezing is usually ARI, with RSV being the most frequently associated agent.⁵

Currently, various prevention tools are available to mitigate the impact on the most vulnerable population, such as vaccination in pregnant women or the use of monoclonal antibodies in infants.⁶ In Argentina, the RSV vaccine has been incorporated into the National Vaccination Schedule between 32.0 and 36.6 weeks of pregnancy.⁷

Local and regional data are scarce on mild to moderate respiratory infections in outpatient pediatric care, which limits our ability to characterize the disease in developing countries. This study aims to describe the cases of RSV in children under 5 years of age who were attended to on an outpatient basis.

POPULATION AND METHODS

Design

Descriptive, cross-sectional.

Population

Through consecutive non-probability sampling, cases of ARI were included in the study on RSV attended at the Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) and incorporated into the

epidemiological surveillance program through the Ambulatory Monitoring Unit (UMA) strategy from April 2022 to September 2024.

Selection criteria

Patients younger than 5 years with ARI caused by RSV with virological rescue were included. Those who received antiviral medication, immunoglobulins, monoclonal antibodies, or experimental medication against RSV within the last month were excluded.

Data collection

For the 2022 and 2023 data, the records of patients already incorporated through the UMA epidemiological surveillance strategy were used. For the 2024 case data collection, patients were invited to participate through the active epidemiological surveillance program of the UMA strategy at the time of medical consultation.

Ambulatory monitoring strategy for respiratory viruses

The UMA is a surveillance device that monitors the circulation of seasonal respiratory viruses to identify the trend in outpatient consultations for respiratory virus cases throughout the year.⁸ The HNRG operates in the Longitudinal Follow-up Clinic for Children and their Families, from where the first five patients each day who meet the case definition of influenza-like illness (ILI), bronchiolitis, or pneumonia are included.

Case definition by UMA:

- ILI: clinical picture of less than 10 days of evolution characterized by febrile registers greater than or equal to 38 °C associated with cough or respiratory distress.
- Bronchiolitis: child under 2 years of age, with first or second episode of wheezing, associated with clinical evidence of viral infection with symptoms of peripheral bronchial obstruction, tachypnea, wheezing, or prolonged expiration, with or without fever.
- Pneumonia: acute febrile respiratory illness with cough, respiratory distress, and tachypnea.⁸

Data collection instrument

An epidemiological record was used, including date of consultation, age, sex, origin, epidemiological week according to the epidemiological calendar of the Ministry of Health,⁹⁻¹¹ socioeconomic level according to the modified Graffar method,¹² perinatal history,

feeding up to 6 months of age, vaccination, maternal vaccination against RSV during pregnancy, cohabitants with symptoms of probable viral cause (rhinorrhea, cough and/or fever) and school attendance, parental history of eczema or asthma, exposure to tobacco smoke at home, siblings under 5 years of age and overcrowding.¹³ Pre-existing conditions such as chronic or recurrent respiratory diseases, malnutrition, congenital heart disease, genetic diseases, neurological disorders, prematurity, eczema, and immunosuppression were considered as comorbidities. The following chronic or recurrent respiratory diseases were included: recurrent obstructive bronchitis, defined as the occurrence of two or more episodes of bronchial obstruction; asthma; gastroesophageal reflux disease; cystic fibrosis; bronchopulmonary dysplasia; recurrent pneumonia; and recurrent laryngitis.

The following were recorded: symptoms, treatment, complementary examinations, and diagnosis of the current disease; time of evolution defined as the number of days elapsed from the onset of symptoms to the date of consultation; number of medical consultations made from the onset of the symptoms until inclusion in the study; days of work absenteeism of the primary caregiver attributable to the current episode of the disease and means of transportation used to go to the consultation.

Clinical diagnosis

ARI was considered according to the definition of the World Health Organization (WHO), which defines upper or lower respiratory tract conditions of infectious etiology, which can produce a spectrum of illnesses ranging from asymptomatic or mild infections to severe and fatal diseases.¹⁴

Virological diagnosis

RSV detection was by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) of nasopharyngeal aspirates or swabs. Samples were taken at the time of attendance at the clinic and were processed in the virology laboratory of the HNRG.

Data analysis

The statistical package STATA version 14 was used. A description of the population was provided using the median and interquartile range (IQR) for numerical variables, as well as absolute numbers, percentages, and 95% confidence intervals for nominal variables.

Ethical considerations

Data collection from patients enrolled in 2024 was performed after obtaining informed consent from parents or legal guardians. The project was approved by the HNRG Research Ethics Committee (N.º PRIISA: 10520).

RESULTS

We used information from patients registered in the database, incorporated through the epidemiological surveillance program via the UMA strategy, over 2022, 2023, and 2024. A total of 30 patients who had to be hospitalized were excluded, achieving a total of 102 cases of RSV ARI in children under 5 years of age, which were included in the analysis (*Figure 1*).

The distribution curve of cases, according to the epidemiological week, showed a seasonal pattern, with the earliest onset of viral circulation in 2022. *Figure 2* illustrates the distribution of cases detected in the UMA by epidemiological week and year.

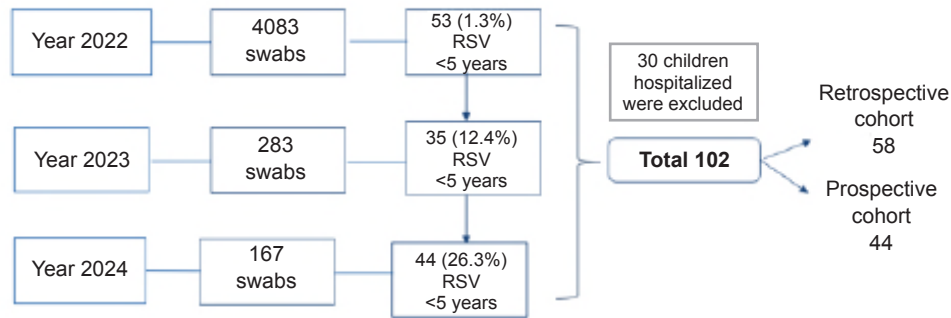
The age of patients was, in 71.6% (95%CI: 62.7-80.5) younger than 24 months; 41.2% (95%CI: 31.5-50.9) were in the 13 to 24 months age group; and 28.4% (95%CI: 19.5-37.3) were in the over 24 months group; the median age was 16.4 months (IQR 8.8-26.1).

The socioeconomic level most frequently reported was middle class, and the maximum level of education attained by the mother was secondary school or higher. *Table 1* describes the sociodemographic characteristics.

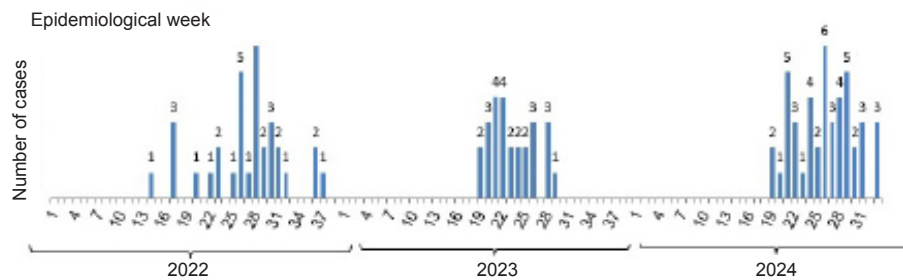
As for comorbidities, 18 had one or more of the following: chronic lung disease (n = 8), prematurity (n = 8), congenital heart disease (n = 3), eczema (n = 2), malnutrition (n = 1), Down syndrome (n = 1), immunodeficiency (n = 1) or chronic neurological disease (n = 1). Personal history, comorbidities, and family history are described in *Table 2*.

The most common clinical manifestations (n = 102) were cough (97.1%; 95%CI: 93.7-100), fever (84.3%; 95%CI: 77.1-91.5), rhinorrhea (82.4%; 95%CI: 74.8-89.9), and respiratory distress (31.4%; 95%CI: 22.2-40.5). *Table 3* describes the clinical manifestations according to age group.

The main variables are described below, with the number of cases (in parentheses) in which that data was recorded in the medical record. The median time of evolution (n = 101) at the time of consultation was 4 days (IQR 2-6). The most

FIGURE 1. Case recruitment flowchart

RSV: respiratory syncytial virus.

FIGURE 2. Distribution of ambulatory cases detected in the Ambulatory Monitoring Unit according to epidemiological week and year**TABLE 1. Sociodemographic characteristics**

Variable		N (%)	95%CI
Age group (n = 102)	Less than 6 months	10 (9.8)	3.9-15.7
	6 to 12 months	21 (20.6)	12.6-28.6
	13 to 24 months	42 (41.2)	31.5-50.9
	Over 24 months	29 (28.4)	19.5-37.3
Sex (n = 102)	Male	56 (54.9)	45.0-64.7
	Female	46 (45.1)	35.2-54.9
Socioeconomic level (n = 40)	Upper and upper-middle class	3 (7.5)	-1.0-16.0
	Middle class	21 (52.5)	36.3-68.7
	Relative poverty	16 (40.0)	24.1-55.9
Maximum level of maternal education (n = 40)	High school or higher	25 (62.5)	46.8-78.2
	Incomplete high school	12 (30.0)	15.2-44.8
	Primary or illiterate	3 (7.5)	-1.0-16.0
Place of residence (n = 102)	CABA	56 (54.9)	45.1-64.7
	Province of Buenos Aires	46 (45.1)	35.3-54.9
Overcrowding (n = 41)	Yes	13 (31.7)	16.8-46.6
Daycare (n = 67)	Yes	12 (18.0)	8.5-27.3
Siblings under the age of 5 (n = 48)	Yes	12 (25.0)	12.3-37.7

CI: confidence interval, CABA: Autonomous City of Buenos Aires. (n = x): number of cases in which the variable was recorded.

TABLE 2. Personal history, comorbidities, and family history

Variable		N (%)	95%CI
Gestational age (n = 71)	Preterm	8 (11.3)	3.7-18.8
	Term	63 (88.7)	81.2-96.3
Birth (n = 63)	Delivery	29 (46.0)	33.4-58.7
	Cesarean section	34 (54.0)	41.3-66.6
Exclusive breastfeeding up to 6 months (n = 49)	Yes	19 (38.8)	24.6-52.9
Immunization schedule (n = 84)	Complete	60 (71.4)	61.6-81.3
	Incomplete	24 (28.6)	18.7-38.4
Influenza vaccination (n = 78)	Complete	39 (50.0)	38.6-61.3
	Incomplete	25 (32.0)	21.5-42.6
	Not applicable	14 (18.0)	9.2-26.7
Comorbidities (n = 92)	Yes	18 (19.6)	11.3-27.8
	No	74 (80.4)	72.2-88.7
History of bronchiolitis (n = 87)	Yes	25 (28.7)	19.0-38.4
Smokers at home (n = 53)	Yes	17 (32.1)	19.1-45.1
Atopy in either parent (n = 58)	Yes	8 (13.8)	4.6-22.9
Asthma in either parent (n = 58)	Yes	9 (15.5)	5.9-25.1

CI: confidence interval.

(n = x): number of cases in which the variable was recorded.

frequent diagnoses (n = 102) were bronchiolitis or obstructive bronchial syndrome in 51.0% (95%CI: 41.1-60.8), influenza-like illness (ILI) in 30.4% (95%CI: 21.3-39.5), and focal pneumonia in 9.8% (95%CI: 3.9-15.7). The median ages for each diagnosis were 14.1 months (IQR 12.6-31.2), 16 months (IQR 11-31.8), and 25.4 months (IQR 23.7-29.8), respectively. Other diagnoses reported included acute otitis media (5.9%; 95%CI: 1.2-10.5), laryngitis, multifocal pneumonia, and pharyngitis; each represented 1% (95%CI: -1-3).

Chest X-ray was the most requested additional test (n = 82) performed in 20 patients. The recommended treatment (n=102) was inhaled salbutamol in 60.8% (95%CI: 51.2-70.4), systemic glucocorticoids in 27.5% (95%CI: 18.6-36.3),

antipyretics in 40.2% (95%CI: 30.5-49.9), inhaled corticosteroids in 4.9% (95%CI: 0.6-9.2), inhaled ipratropium bromide and antihistamines in 2% (95%CI: -0.8-4.7) and 2.9% (95%CI: -0.4-6.2) oxygen during observation. Antibiotics were prescribed to 21.6% (95%CI: 13.5-29.7), and in 81.8% (95%CI: 64.3-99.3), it was amoxicillin.

Of the 16/39 caregivers who worked, 10 had to be absent from work at least one day; the median number of days of work absenteeism was 2 (IQR 1-3). Public transport was the primary means used to attend the consultation, as recorded in 36 out of 39 families. The median number of hospital trips was 2 (IQR 1-3). Twenty out of 39 caregivers responded that the impact of their child's current illness in monetary terms was between nothing and a little, while 19/39

TABLE 3. Clinical manifestations by age group (N 102)

	<6 months	6-12 months	13-24 months	>24 months
Cough	10	20	41	28
Fever	5	16	39	26
Rhinorrhea	9	21	31	23
Respiratory distress	6	9	10	7
Odynophagia	0	2	7	6
General malaise	0	3	2	2
Vomiting	0	2	2	4
Diarrhea	0	5	2	0
Otalgia	0	0	2	0
Exanthem	0	0	2	0

answered that it was between moderate and a lot. *Figure 3* illustrates the impact of the disease in monetary terms, categorized by social stratum. There were 41 consultations ($n = 65$) in the emergency room and 60 in outpatient clinics related to the current disease.

DISCUSSION

This study presents the characteristics of a non-probabilistic sample of patients with ARI due to RSV in children under 5 years of age during three seasons at a high-complexity pediatric public hospital.

During 2020, the COVID-19 pandemic had a significant impact on the circulation of respiratory viruses, keeping it below expected levels. Between 2021 and 2022, evidence of a progressive recovery in the circulation of respiratory viruses was observed, although with atypical temporal patterns, both in terms of seasonality and the number of reported cases.¹⁵ In our series, this trend was manifested by an earlier onset and a later end of the period of viral circulation in 2022.

The most affected age group was 13 to 24 months, predominantly comprising males. A higher prevalence of comorbidities was observed, in contrast to that reported in the literature.⁶ This difference may be attributed to the fact that the patients were treated in a third-level hospital.

In our series, bronchiolitis was the most frequent diagnosis and predominated in the population under 24 months of age. International studies estimate that lower respiratory tract infections, particularly bronchiolitis, account for 15-50% of RSV cases in the outpatient setting.⁶

Regarding clinical presentation, the most frequently reported symptoms were cough, fever, and rhinorrhea, which is consistent with the literature; most RSV infections cause symptoms typical of the common cold.¹⁶

Systemic glucocorticoids were indicated in 27.5% of patients, a proportion similar to that reported in a multicenter study conducted in primary care, where 25% of cases of acute bronchiolitis were treated with oral corticosteroids despite the absence of evidence supporting their efficacy in this setting.^{17,18}

Antibiotics were administered to 21.6% of patients; amoxicillin was the most frequently prescribed. This finding exceeds what has been reported in the Scottish literature, where RSV is estimated to account for approximately 7% of antibiotic prescriptions in outpatient settings.¹⁹ However, it falls within the ranges observed in the United States, where up to 20% of patients under 2 years with outpatient bronchiolitis receive antibiotics,²⁰ and in Finland, where the prescription can reach 71% in children under 1 year of age.²¹

International literature suggests that RSV imposes a substantial economic burden on families. Studies report that they require multiple contacts with the healthcare system, which contributes to the use of healthcare resources and the impact on caregivers due to absences from work.²² Systematic reviews focused on upper-middle-income countries conclude that the costs associated with outpatient episodes of RSV encompass both direct medical expenses and caregiver productivity losses. Despite not requiring hospitalization, these episodes have a significant economic impact, especially in contexts where access to paid leave is limited.²³

FIGURE 3. Impact of the current disease in monetary terms according to social stratum ($n = 39$)



In our study, outpatient management of RSV infection is associated with lost workdays, out-of-pocket expenses, and a perceived economic impact on families.

This study utilized epidemiologic data from active surveillance of ambulatory-managed ARI cases, which allowed us to describe the data.²⁴ In this context, UMA enables the collection of data on viral circulation before outbreaks occur, which has a significant impact on hospitalizations.

As a limitation, this study was conducted in a single tertiary care center, which makes it challenging to extrapolate the results to the general population due to the complexity of the patients included. Since this is a hospital-based study, the results cannot be generalized to the general population, as the sample is not representative of the broader population. Due to the retrospective design's nature, it was not possible to collect all the data, and the sample selection was not probabilistic, which could lead to selection bias.

Long-term observational surveillance studies are a valuable tool for monitoring epidemiological trends and serve as a complementary resource for assessing the impact of public health strategies, such as vaccination, in real-life settings, especially during ongoing monitoring of the programs once implemented in the population.²⁵

CONCLUSIONS

In the sample of outpatients studied, RSV presented a seasonal epidemic pattern between May and July, predominantly affecting children under the age of 24 months, otherwise healthy, with a higher incidence in the male sex. Bronchiolitis was the most common clinical manifestation. ■

REFERENCES

- Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JSF, et al. Severe Acute Lower Respiratory Infections Working Group. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013;381(9875):1380-90.
- Gentile A, Lucion MF, Juárez M, Castellano V, Bakir J, Pacchiotti A, et al. Virus sincicial respiratorio en niños nacidos prematuros: 19 años de vigilancia epidemiológica activa en un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(6):386-92.
- Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Summaries of infectious diseases, Respiratory Syncytial Virus. In: Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:682-92.
- Fattore MJ, Maccarrone AJA, Brusadin M, Arbio MS, Saá G, Grupo Palivizumab SAP. Recomendaciones sobre el uso de palivizumab: actualización 2023. *Arch Argent Pediatr*. 2025;123(1):e202410430.
- Zhai J, Zou Y, Liu J, Jin X, Ma C, Li J, et al. Analysis of the predicting factors of recurrent wheezing in infants. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):19.
- Hak SF, Venekamp RP, Wildenbeest JG, Bont LJ. Outpatient respiratory syncytial virus infections and novel preventive interventions. *Curr Opin Pediatr*. 2024;36(2):171-81.
- Argentina. Ministerio de Salud. Lineamientos Técnicos de Vacunación Virus sincicial respiratorio en personas gestantes. Enero 2024. [Accessed on: December 10, 2024]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/lineamientos_vsr.pdf
- Argentina. Ministerio de Salud. Unidades de Monitoreo de SARS COV-2 y OVR. Normativa de vigilancia e Instructivo de Notificación al SNVS 2.0. Abril 2022. [Accessed on: April 12, 2025]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2022-04/Instructivo_UMAs_19_04_22.pdf
- Argentina. Ministerio de Salud. Calendario epidemiológico 2022. [Accessed on: April 12, 2025]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2021-12/calendario-epidemiologico-2022_ms.pdf
- Argentina. Ministerio de Salud. Calendario epidemiológico 2023. [Accessed on: April 12, 2025]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2022-12/Calendario_Epidemiologico_2023.pdf
- Argentina. Ministerio de Salud. Calendario epidemiológico 2024. [Accessed on: April 12, 2025]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2023-11/calendario-epidemiologico-2024.pdf>
- Méndez Castellano H, Méndez MC. Sociedad y Estratificación: Método Graffar-Méndez Castellano. Caracas: FUNDACREDESA; 1994.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. Sistema de estadísticas sociodemográficas (SESD) Definiciones y conceptos utilizados en los cuadros. [Accessed on: April 12, 2025]. Available at: https://www.indec.gob.ar/ftp/indecinforma/nuevaweb/cuadros/7/sesd_glosario.pdf
- Organización Mundial de la Salud. Prevención y control de infección en enfermedades respiratorias agudas con tendencia epidémica y pandémica durante la atención sanitaria. Pautas provisionales de la OMS. Junio 2007. [Accessed on: April 12, 2025]. Available at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/69977/WHO_CDS_EPR_2007.6_spa.pdf?sequence=1
- Argentina. Ministerio de Salud. Guía para la vigilancia epidemiológica y recomendaciones para la prevención y control de las infecciones respiratorias agudas 2024. [Accessed on: April 17, 2025]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/guia_para_la_vigilancia_prevencion_y_control_ira-2024.pdf
- Colosia A, Costello J, McQuarrie K, Kato K, Bertzos K. Systematic literature review of the signs and symptoms of respiratory syncytial virus. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(2):e13100.
- Ochoa Sangrador C, González de Dios J. Overuse of bronchodilators and steroids in bronchiolitis of different severity: Bronchiolitis-study of variability, appropriateness, and adequacy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(4):307-15.
- Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD004878.
- Fitzpatrick T, Malcolm W, McMenamin J, Reynolds A, Guttmann A, Hardelid P, et al. Community-Based Antibiotic Prescribing Attributable to Respiratory Syncytial Virus and

- Other Common Respiratory Viruses in Young Children: A Population-Based Time-series Study of Scottish Children. *Clin Infect Dis*. 2021;72(12):2144-53.
20. Snyder RL, King LM, Hersh AL, Fleming-Dutra KE. Unnecessary antibiotic prescribing in pediatric ambulatory care visits for bronchitis and bronchiolitis in the United States, 2006-2015. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(5):612-5.
21. Thomas E, Mattila JM, Lehtinen P, Vuorinen T, Waris M, Heikkinen T. Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection During the First Year of Life. *J Infect Dis*. 2021;223(5):811-7.
22. Munro APS, Martín-Torres F, Drysdale SB, Faust SN. The disease burden of respiratory syncytial virus in Infants. *Curr Opin Infect Dis*. 2023;36(5):379-84.
23. Rocha-Filho CR, Ramalho GS, Martins JWL, Lucchetta RC, Pinto ACPN, da Rocha AP, et al. Economic burden of respiratory syncytial and parainfluenza viruses in children of upper-middle-income countries: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2023;99(6):537-45.
24. Onwuchekwa C, Atwell J, Moreo LM, Menon S, Machado B, Siapka M, et al. Pediatric Respiratory Syncytial Virus Diagnostic Testing Performance: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2023;228(11):1516-27.
25. Borràs E, Domínguez A, Salleras L. Evaluación de la efectividad de los programas de vacunación. *Gac Sanit*. 2011;25(Supl 1):49-55.

Identificación de consultas por infección debida a virus sincicial respiratorio en registros electrónicos de salud

Fernando Torres¹ , Paula González Pannia² , Manuel Rodríguez Tablado³ ,
María L. Guerrero Giménez³ , María F. Ossorio¹ , Mar²a F. Lucion⁴ , María N. Pejito⁴ ,
Fernando Ferrero² , Ángela Gentile⁴ 

RESUMEN

Introducción. Las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) por virus sincicial respiratorio (VSR) son una importante causa de enfermedad. La mayoría son asistidas ambulatoriamente, sin pesquisa etiológica, lo que hace difícil estimar la carga de enfermedad. En 2020 se desarrolló un algoritmo para identificar consultas por IRAB en registros electrónicos de salud. Evaluamos el comportamiento del algoritmo en pacientes con IRAB por VSR.

Métodos. Estudio transversal, que incluyó menores de 5 años que consultaron por IRAB, con pesquisa viral. Se aplicó el algoritmo a sus registros de salud, calculando capacidad diagnóstica para identificar IRAB por VSR.

Resultados. Se incluyeron 133 pacientes (edad $4,9 \pm 4,1$ años). En el 21,8 %, se identificó VSR. El algoritmo identificó IRAB en el 33,8 % (IC95% 26,3-42,2) mostrando limitada capacidad para identificar infección por VSR (sensibilidad 55,2 %, especificidad 72,1 %).

Conclusión. Un algoritmo para identificar consultas por IRAB en registros electrónicos de salud no discriminó adecuadamente aquellas ocasionadas por VSR.

Palabras clave: infecciones del sistema respiratorio; bronquiolitis; virus sincicial respiratorio.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10618>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10618.eng>

Cómo citar: Torres F, González Pannia P, Rodríguez Tablado M, Guerrero Giménez ML, Ossorio MF, Lucion MF, et al. Identificación de consultas por infección debida a virus sincicial respiratorio en registros electrónicos de salud. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202410618.

¹ Docencia e Investigación, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

² Departamento de Medicina, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

³ Gerencia Operativa de Gestión de Información y Estadísticas en Salud, Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ⁴ División Promoción y Protección de la Salud, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Paula González Pannia: pau.gp17@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-12-2024

Aceptado: 5-2-2025



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

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) son la principal causa de enfermedad y hospitalización en niños. Su etiología más frecuente es viral; el virus sincicial respiratorio (VSR) es el predominante.¹

Usualmente, se realiza pesquisa viral a los pacientes internados, sin embargo, la mayoría de los pacientes son asistidos en forma ambulatoria.² Por ello, el cálculo de la carga de enfermedad atribuible a esos agentes etiológicos es difícil de estimar.

Contar con una herramienta que identifique qué pacientes con IRAB asistidos en forma ambulatoria podrían atribuir su enfermedad al VSR permitiría un cálculo más preciso de la carga de enfermedad por este agente etiológico. Esto adquiere particular importancia ante la posibilidad de implementar estrategias de prevención.³

En 2020 se desarrolló un algoritmo que, en diferentes escenarios, permite identificar las consultas por IRAB a partir de los registros electrónicos de salud.⁴ Considerando la prevalencia del VSR, podemos inferir que una gran parte de estas consultas son debidas a enfermedad por VSR.²

Desde el año 2022, la Ciudad Autónoma de Buenos Aires cuenta con un efector centinela que pesquisa sistemáticamente la presencia de virus respiratorios en niños que consultan por infección respiratoria de manejo ambulatorio.⁵

Nuestro objetivo fue evaluar la precisión diagnóstica del algoritmo en pacientes con IRAB por VSR y compararlo con los casos sin diagnóstico viral y con cualquier otro virus.

MÉTODOS

Diseño

Estudio transversal, de prueba diagnóstica, para evaluar la precisión de un algoritmo para identificar las consultas por VSR a partir de registros electrónicos de salud.

Población

Consultas en el Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez (HGNRG) registradas en el Sistema de Gestión Hospitalaria, de pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de IRAB, de manejo ambulatorio, a los que se les realizó PCR para pesquisa viral como parte del programa de vigilancia epidemiológica entre el 01 de mayo de 2023 y el 31 de octubre de 2023. La selección de los pacientes se realizó mediante los criterios establecidos por las normas nacionales de vigilancia epidemiológica de infecciones

respiratorias vigentes.⁶ La pesquisa incluyó virus sincicial respiratorio (VSR), *Rhinovirus/Enterovirus*, metaneumovirus, coronavirus, parainfluenza 1, 2 y 3, influenza A y B, y *Mycoplasma pneumoniae*.

Algoritmo

Se aplicó un algoritmo previamente confeccionado para identificar pacientes con IRAB en los registros electrónicos de salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (GCABA). Este se construyó identificando palabras que los profesionales utilizan para referirse a los pacientes con IRAB tanto en el motivo de consulta como en el cuerpo de la evolución. De esa manera, se desarrolló un algoritmo basado en reglas duras, posteriormente validado y ajustado para la prevalencia de IRAB en la población, que mostró sensibilidad (S) del 88,2 %, especificidad (E) del 97,5 %, valor predictivo positivo (VPP) del 86,1 %, valor predictivo negativo (VPN) del 97,9 %, razón de verosimilitud positiva (RV+) 0,9 y razón de verosimilitud negativa (RV-) 0,9.⁴

Variable de resultado

Diagnóstico de VSR por prueba de PCR (dicotómica: positiva/negativa). Diagnóstico de otros virus respiratorios por prueba de PCR (dicotómica: positiva/negativa).

Análisis

Se estimó la prevalencia de consultas por IRAB en la muestra inicial aplicando el algoritmo mencionado (calculando % con su IC95%), en total y en los grupos establecidos (sin diagnóstico viral, con cualquier virus y con VSR), la edad se comparó por la prueba de Kruskal Wallis. Se evaluó la diferencia entre proporciones mediante prueba de chi-cuadrado y la capacidad diagnóstica (S, E, VPP, VPN y RV) del algoritmo para predecir infección viral e infección por VSR. Para el procesamiento de los datos, se utilizó EPI-INFO 7.2.2.6 e IBM-SPSS Statistics 21.

Consideraciones éticas

Se obtuvo autorización del Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde y del Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez. Se cumplió el procedimiento establecido para solicitar datos de salud del GCABA con fines de investigación. Toda la información utilizada en este estudio se manejó en forma convenientemente dissociada de cualquier información filiatoria.

RESULTADOS

De 172 pacientes asistidos en el programa de vigilancia epidemiológica del HGNG, se descartaron 39 por inconsistencias entre la fecha de hisopado y la fecha de consulta donde se aplicó el algoritmo. Finalmente, se analizaron los registros electrónicos de 133 pacientes. Su mediana (IIC) de edad fue 4,2 (1,4-7,4 años); el 50,4 % eran niñas y el 36,8 % registraban una o más comorbilidades (las más frecuentes enfermedad respiratoria crónica y cardiopatías en 25 y 8 pacientes respectivamente). El tiempo de evolución de los síntomas al momento de la toma de muestra era de $3,1 \pm 1,8$ días.

Las muestras para la detección viral fueron tomadas entre las semanas epidemiológicas 18 y 44 del año 2023. En el 21,8 % se identificó VSR; en el 48,9 %, otros virus, y el 29,3 % tuvo resultado negativo (Tabla 1).

Se observó diferencia significativa en la edad de los pacientes según el resultado microbiológico: con VSR 2,1 años (IIC 0,6-4,7), otros virus 5 años (IIC 1,5-7,3) y negativo 4,2 años (IIC 2,2-9) (prueba de Kruskal Wallis $p = 0,02$).

El algoritmo identificó IRAB en el 33,8 % (IC95% 26,3-42,2) de los registros analizados,

con diferencias entre aquellos en los que se identificó VSR y otros virus respiratorios (55,2 % vs. 30,8 %, $p = 0,02$). Los valores de clivaje para identificar infección por VSR e infección por otros virus respiratorios se muestran en la Tabla 2.

DISCUSIÓN

En este estudio evaluamos si un algoritmo diseñado para identificar consultas por IRAB en registros electrónicos de salud se comportaba de manera diferente en pacientes con IRAB por VSR.

En su descripción original el algoritmo presentó un desempeño mejor (S 88,2 %; E 97,5 %) que en nuestro estudio, tanto en la población total (S 38,1 %; E 76,9 %) como en los que se identificó VSR (S 55,2 %; E 72,1 %).

Creemos que ese comportamiento diferente puede deberse a que el algoritmo fue diseñado originalmente para aplicarse en pacientes menores de 2 años, grupo en el que el VSR es responsable de la mayor parte de los casos de IRAB,¹ mientras que la población estudiada tenía una edad mayor ($4,9 \pm 4,1$ años).⁷ También podría explicar, al menos en parte, que en la muestra estudiada la proporción de sujetos identificados como con IRAB por el algoritmo fue

TABLA 1. Resultado del algoritmo para identificar infecciones respiratorias agudas bajas según la identificación microbiológica

Identificación microbiológica	Resultado del algoritmo	
	IRAB	No IRAB
VSR	16	13
Otros virus	20	45
Negativo	9	30
Total	45	88

VSR: virus sincial respiratorio; IRAB: infecciones respiratorias agudas bajas.

TABLA 2. Valores de clivaje para identificación de virus sincial respiratorio y para otros virus en la población estudiada

	VSR	Cualquier virus respiratorio	Virus respiratorios (no VSR)
Sensibilidad % (IC95%)	55,2 (35,9-73,1)	38,3 (28,6-48,9)	30,7 (20,2-43,6)
Especificidad % (IC95%)	72,1 (62,3-80,2)	76,9 (60,3-88,3)	76,9 (60,3-88,3)
Valor predictivo positivo % (IC95%)	35,6 (22,3-51,3)	80 (64,9-89,9)	68,9 (49,1-84,1)
Valor predictivo negativo % (IC95%)	85,2 (75,7-91,6)	34,1 (24,5-45,1)	40 (29,1-51,9)
Razón de verosimilitud positiva (IC95%)	1,9 (1,3-3,1)	1,6 (0,9-3,1)	1,3 (0,7-2,6)
Razón de verosimilitud negativa (IC95%)	0,6 (0,4-0,9)	0,8 (0,6-1,1)	0,9 (0,7-1,1)

VSR: virus sincial respiratorio.

mayor entre quienes se identificó VSR. Además, los criterios utilizados para seleccionar a la población pasible de ingresar al programa de vigilancia epidemiológica a la que pertenecían los sujetos podría haber impreso un sesgo extra en la selección, lo cual podría también explicar la relativamente baja proporción de sujetos identificados con IRAB (33,8 %).

Por último, la baja prevalencia de VSR en nuestra muestra (21,8 %) podría limitar la proporción de verdaderos positivos, afectando la estimación de la sensibilidad del algoritmo y su generalización a otras poblaciones.

Por otro lado, el algoritmo original fue diseñado previo a la pandemia de COVID-19. Durante la pandemia, se tomaron medidas que afectaron en forma significativa la circulación de todos los virus respiratorios, incluido el VSR.^{8,9} Es posible que este fenómeno pueda haber dificultado la detección, particularmente en los menores de 5 años.

Los síntomas más frecuentes generados por el VSR son tos, congestión nasal, dificultad respiratoria, alteraciones en la alimentación o fiebre.¹⁰ Dichos síntomas son similares a los producidos por otros virus como influenza, *Rhinovirus*, parainfluenza, metapneumovirus, adenovirus, *Enterovirus* o coronavirus estacionales entre otros,¹¹ por lo que puede ser difícil distinguirlo de otros virus en un registro de salud. Este hecho quedó evidenciado por la escasa diferencia en la performance diagnóstica del algoritmo al comparar su desempeño en pacientes con VSR y otros virus.

Es probable que la reciente aparición de herramientas de prevención de la infección por VSR (vacuna en embarazadas¹² y nirsevimab¹³) ocasione, al menos transitoriamente, cambios en el desarrollo de las IRAB tal cual las conocemos. Pero seguramente seguirán siendo la principal causa de enfermedad en la infancia.

Aunque la accesibilidad al diagnóstico microbiológico y la capacidad diagnóstica frente a IRAB se ha incrementado significativamente a partir de la pandemia COVID-19, aún hoy la mayoría de estos episodios son de manejo estrictamente ambulatorio en el primer nivel de atención sin pesquisa etiológica sistemática. Es por ello que contar con herramientas basadas en los datos epidemiológicos disponibles que colaboren en identificarlas continúa siendo un desafío. La optimización y mejor ajuste del algoritmo utilizado en esta investigación podría ser de utilidad en el futuro.

CONCLUSIÓN

Un algoritmo que permite identificar las consultas por IRAB a partir de los registros electrónicos de salud no fue capaz de discriminar adecuadamente a aquellas ocasionadas por VSR. ■

REFERENCIAS

- Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10340):2047-64.
- Comité de Neumonología, Comité de Infectología, Comité de Medicina Interna Pediátrica, Comité de Pediatría Ambulatoria. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Actualización 2021. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(4):S171-97.
- Lucion MF, Gentile Á. Prevención de las infecciones por virus sincicial respiratorio: un futuro promisorio. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(5):e202310098.
- González Pannia P, Rodríguez Tablado M, Esteban S, Abrutsky R, Torres FA, Domínguez P, et al. Algoritmo para identificación de consultas por infección respiratoria aguda baja en pediatría en registros clínicos electrónicos. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba*. 2021;78(3):283-6.
- Orqueda AS, Lucion MF, Juárez MV, Barquez R, Stach P, Nievas A, et al. Vigilancia de virus sincicial respiratorio e influenza en niños escolarizados asistidos en un hospital pediátrico durante 2 meses del segundo semestre de 2021. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(4):269-73.
- Argentina. Ministerio de Salud. Guía para la vigilancia epidemiológica y recomendaciones para la prevención y control de las infecciones respiratorias agudas 2023. Actualizado junio 2023. [Consulta: 4 de febrero de 2025]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2023-06/GUIA-VIGILANCIA_IRA_2023_actualizada_a_junio_2023.pdf
- Gentile A, Lucion MF, Juárez MDV, Areso MS, Bakir J, Viegas M, et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus Disease and Mortality Risk Factors in Argentina: 18 Years of Active Surveillance in a Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(6):589-94.
- Chuang YC, Lin KP, Wang LA, Yeh TK, Liu PY. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Respiratory Syncytial Virus Infection: A Narrative Review. *Infect Drug Resist*. 2023;16:661-75.
- Gonzalez Pannia P, Torres F, Rodriguez Tablado M, Ferrero F. Waiting for the next winter. Outpatient pediatric visits for respiratory infections before, during, and after the COVID-19 pandemic in the city of Buenos Aires. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(1):146-50.
- Colosia A, Costello J, McQuarrie K, Kato K, Bertzos K. Systematic literature review of the signs and symptoms of respiratory syncytial virus. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(2):e13100.
- Geismar C, Nguyen V, Fragaszy E, Shrotri M, Navaratnam AM, Beale S, et al. Symptom profiles of community cases infected by influenza, RSV, rhinovirus, seasonal coronavirus, and SARS-CoV-2 variants of concern. *Sci Rep*. 2023;13(1):12511.
- Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EA, Pahud B, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1451-64.
- Hammit LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med*. 2022;386(9):837-46.

Identification of healthcare visits due to respiratory syncytial virus infection in electronic medical records

Fernando Torres¹ , Paula González Pannia² , Manuel Rodríguez Tablado³ ,
María L. Guerrero Giménez³ , María F. Ossorio¹ , María F. Lucion⁴ , María N. Pejito⁴ ,
Fernando Ferrero² , Ángela Gentile⁴ 

ABSTRACT

Introduction. Acute lower respiratory infections (ALRI) due to respiratory syncytial virus (RSV) are a significant cause of disease. Most of them are treated outpatient without etiological investigation, making it difficult to estimate the disease burden. In 2020, an algorithm was developed to identify consultations for ALRI in electronic health records. We evaluated the algorithm's behavior in patients with RSV ALRI.

Methods. The cross-sectional study included children under 5 years of age who consulted for ALRI with viral screening. The algorithm was applied to their health records, calculating diagnostic capacity to identify RSV ALRI.

Results. We included 133 patients (age 4.9 ± 4.1 years). RSV was identified in 21.8%. The algorithm identified ALRI in 33.8% (95%CI: 26.3-42.2) and showed a limited ability to identify RSV infection (sensitivity: 55.2%, specificity: 72.1%).

Conclusion. An algorithm for identifying ALRI consultations in electronic health records does not adequately distinguish those caused by RSV.

Keywords: respiratory system infections; bronchiolitis; respiratory syncytial virus.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10618.eng>

To cite: Torres F, González Pannia P, Rodríguez Tablado M, Guerrero Giménez ML, Ossorio MF, Lucion MF, et al. Identification of healthcare visits due to respiratory syncytial virus infection in electronic medical records. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202410618.

¹ Teaching and Research, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina;

² Department of Medicine, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina;

³ Operational Management of Information and Health Statistics Management, Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; ⁴ Health Promotion and Protection Division, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Paula González Pannia: pau.gp17@gmail.com

Financing: None.

Conflict of interest: None.

Received: 12-17-2024

Accepted: 2-5-2025



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

INTRODUCTION

Acute lower respiratory infections (ALRI) are the leading cause of illness and hospitalization in children. Their most frequent etiology is viral, with respiratory syncytial virus (RSV) being the predominant cause.¹

Viral screening is usually performed in hospitalized patients; however, most patients are treated on an outpatient basis.² Thus, estimating the disease burden attributable to these etiologic agents is difficult.

Having a tool that identifies which patients with ALRI attended on an outpatient basis could attribute their disease to RSV, which would allow a more accurate calculation of the burden of disease due to this etiological agent. This is particularly important given the possibility of implementing prevention strategies.³

In 2020, an algorithm was developed that, in different scenarios, allows the identification of ALRI consultations from electronic health records.⁴ Considering the prevalence of RSV, we can infer that a large part of these consultations is due to RSV disease.²

Since 2022, the Autonomous City of Buenos Aires has had a sentinel effector that systematically screens for respiratory viruses in children who consult for respiratory infection under ambulatory management.⁵

We aimed to evaluate the algorithm's diagnostic accuracy in patients with RSV ALRI and compare it with cases without viral diagnosis and with any other virus.

METHODS

Design

Cross-sectional diagnostic test study to evaluate the accuracy of an algorithm in identifying RSV consultations from electronic health records.

POPULATION

Consultations at the Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez (HGNRG) registered in the Hospital Management System of patients under 18 years of age, with a diagnosis of ALRI, under outpatient management, who underwent PCR for viral detection as part of the epidemiological surveillance program between May 1, 2023, and October 31, 2023. Patients were selected according to the criteria established by the national standards for epidemiological surveillance of infections.⁶ Screening included respiratory syncytial virus (RSV), *Rhinovirus*/

Enterovirus, metapneumovirus, coronavirus, parainfluenza 1, 2 and 3, influenza A and B, and *Mycoplasma pneumoniae*.

Algorithm

A previously developed algorithm was used to identify patients with ALRI in the electronic health records of the Government of the City of Buenos Aires (GCBA). This was constructed by identifying words professionals use to refer to patients with ALRI, the reason for consultation, and the evolution. Thus, an algorithm based on rigid rules was developed, subsequently validated, and adjusted for the prevalence of ALRI in the population, which showed sensitivity (S) of 88.2%, specificity (Sp) of 97.5%, positive predictive value (PPV) of 86.1%, negative predictive value (NPV) of 97.9%, positive likelihood ratio (PLR+) 0.9, and negative likelihood ratio (NLR-) 0.9.⁴

Outcome variable

Diagnosis of RSV by PCR test (dichotomous: positive/negative). Diagnosis of other respiratory viruses by PCR test (dichotomous: positive/negative).

Analysis

The prevalence of consultations for ALRI in the initial sample was estimated by applying the algorithm above (calculating % with its 95%CI); in total and in the established groups (without a viral diagnosis, with any virus, and with RSV), age was compared by the Kruskal Wallis test. To predict viral and RSV infections, we used a chi-square test to evaluate the difference between proportions and the algorithm's diagnostic ability (S, Sp, PPV, NPV, and RV). EPI-INFO 7.2.2.6™ and IBM-SPSS Statistics 21™ were used for data processing.

Ethical considerations

Authorization was obtained from the Research Ethics Committee of the Hospital General de Niños Pedro de Elizalde and the Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez. We complied with the established procedure for requesting health data from the GCABA for research purposes. All the information used in this study was conveniently dissociated from any filiation information.

RESULTS

Of 172 patients who attended the HGNRG's epidemiological surveillance program, 39 were excluded due to inconsistencies between the

date of swabbing and the date of consultation where the algorithm was applied. Finally, the electronic records of 133 patients were analyzed. Their median (IQR) age was 4.2 (1.4-7.4 years); 50.4% were girls, and 36.8% had one or more comorbidities (the most frequent were chronic respiratory disease and heart disease in 25 and 8 patients, respectively). The time of symptom evolution at sampling was 3.1 ± 1.8 days.

Samples for viral detection were collected between epidemiological weeks 18 and 44 of the year 2023. RSV was identified in 21.8%, other viruses in 48.9%, and 29.3% had negative results (*Table 1*).

According to the microbiological results, there was a significant difference in the patients' ages: with RSV, 2.1 years (IQR: 0.6- 4.7 years); other viruses, 5 years (IQR: 1.5-7.3); and negative, 4.2 years (IQR: 2.2-9) (Kruskal Wallis test $p = 0.02$).

The algorithm identified ALRI in 33.8% (95%CI: 26.3-42.2) of the records analyzed, with differences between those in which RSV and respiratory viruses were identified (55.2% vs. 30.8%, $p = 0.02$). *Table 2* shows the cleavage values for identifying RSV infection and infection by other respiratory viruses.

DISCUSSION

In this study, we evaluated whether an algorithm designed to identify ALRI consultations in electronic health records behaved differently in patients with RSV ALRI.

In its original description, the algorithm performed better (S: 88.2%, Sp: 97.5%) than in our study, both in the total population (S: 38.1%, Sp: 76.9%) and in those for whom RSV was identified (S: 55.2%, Sp: 72.1%).

We believe that this different behavior may be because the algorithm was initially designed to be applied in patients under 2 years of age, a group in which RSV is responsible for most cases of ALRI.¹ In contrast, the population studied was older (4.9 ± 4.1 years).⁷ It could also explain, at least in part, that in the sample studied, the proportion of subjects identified as having ALRI by the algorithm was among those identified as having RSV. In addition, the criteria used to select the population eligible for the epidemiological surveillance program to which the subjects belonged could have imposed an extra selection bias, which could also explain the relatively low proportion of subjects identified with ALRI (33.8%).

TABLE 1. Results of the algorithm for identifying acute lower respiratory infections according to microbiological identification

Microbiological identification	Algorithm result	
	ALRI	No ALRI
RSV	16	13
Other viruses	20	45
Negative	9	30
Total	45	88

RSV: respiratory syncytial virus; ALRI: acute lower respiratory infections.

TABLE 2. Cleavage values for identification of respiratory syncytial virus and for other viruses in the studied population

	RSV	Any respiratory virus	Respiratory viruses (not RSV)
Sensitivity (% , 95%CI)	55.2 (35.9-73.1)	38.3 (28.6-48.9)	30.7 (20.2-43.6)
Specificity (% , 95%CI)	72.1 (62.3-80.2)	76.9 (60.3-88.3)	76.9 (60.3-88.3)
Positive predictive value (% , 95%CI)	35.6 (22.3-51.3)	80 (64.9-89.9)	68.9 (49.1-84.1)
Negative predictive value (% , 95%CI)	85.2 (75.7-91.6)	34.1 (24.5-45.1)	40 (29.1-51.9)
Positive likelihood ratio (95%CI)	1.9 (1.3-3.1)	1.6 (0.9-3.1)	1.3 (0.7-2.6)
Negative likelihood ratio (95%CI)	0.6 (0.4-0.9)	0.8 (0.6-1.1)	0.9 (0.7-1.1)

RSV: respiratory syncytial virus.

Finally, the low prevalence of RSV in our sample (21.8%) could limit the proportion of true positives, affecting the estimation of the algorithm's sensitivity and generalizability to other populations.

On the other hand, the original algorithm was designed before the COVID-19 pandemic. During the pandemic, measures were taken which significantly affected the circulation of all respiratory viruses, including RSV.^{8,9}

This phenomenon may have hindered detection, particularly in children under 5.

The most frequent symptoms of RSV are cough, nasal congestion, respiratory distress, feeding alterations, or fever.¹⁰ These symptoms are similar to those produced by other viruses such as influenza, *Rhinovirus*, parainfluenza, metapneumovirus, adenovirus, *Enterovirus*, or seasonal coronavirus, among others,¹¹ so it can be difficult to distinguish it from other viruses in a health registry. This fact was evidenced by the slight difference in the diagnostic performance of the algorithm when comparing its performance in patients with RSV and other viruses.

The recent appearance of tools for the prevention of RSV infection (vaccine in pregnant women¹² and nirsevimab¹³) will likely cause changes, at least temporarily, in the development of ARTIs as we know them. However, they will continue to be the leading cause of disease in childhood.

Although accessibility to microbiological diagnosis and diagnostic capacity for ALRI has increased significantly since the COVID-19 pandemic, most of these episodes are managed strictly on an outpatient basis at the first level of care without systematic etiological investigation. That is why having tools based on the epidemiological data available to help identify them continues to be challenging. Optimization and better adjustment of the algorithm used in this study could be helpful.

CONCLUSION

An algorithm to identify ALRI consultations from electronic health records could not adequately discriminate those caused by RSV. ■

REFERENCES

- Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10340):2047-64.
- Comité de Neumonología, Comité de Infectología, Comité de Medicina Interna Pediátrica, Comité de Pediatría Ambulatoria. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Actualización 2021. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(4):S171-97.
- Lucion MF, Gentile Á. Prevención de las infecciones por virus sincicial respiratorio: un futuro promisorio. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(5):e202310098.
- González Pannia P, Rodríguez Tablado M, Esteban S, Abrutzky R, Torres FA, Domínguez P, et al. Algoritmo para identificación de consultas por infección respiratoria aguda baja en pediatría en registros clínicos electrónicos. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba*. 2021;78(3):283-6.
- Orqueda AS, Lucion MF, Juárez MV, Barquez R, Stach P, Nievas A, et al. Vigilancia de virus sincicial respiratorio e influenza en niños escolarizados asistidos en un hospital pediátrico durante 2 meses del segundo semestre de 2021. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(4):269-73.
- Argentina. Ministerio de Salud. Guía para la vigilancia epidemiológica y recomendaciones para la prevención y control de las infecciones respiratorias agudas 2023. Actualizado junio 2023. [Accessed on: February 4, 2025]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2023-06/GUIA-VIGILANCIA_IRA_2023_actualizada_a_junio_2023.pdf
- Gentile A, Lucion MF, Juárez MDV, Areso MS, Bakir J, Viegas M, et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus Disease and Mortality Risk Factors in Argentina: 18 Years of Active Surveillance in a Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(6):589-94.
- Chuang YC, Lin KP, Wang LA, Yeh TK, Liu PY. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Respiratory Syncytial Virus Infection: A Narrative Review. *Infect Drug Resist*. 2023;16:661-75.
- Gonzalez Pannia P, Torres F, Rodriguez Tablado M, Ferrero F. Waiting for the next winter. Outpatient pediatric visits for respiratory infections before, during, and after the COVID-19 pandemic in the city of Buenos Aires. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(1):146-50.
- Colosia A, Costello J, McQuarrie K, Kato K, Bertzos K. Systematic literature review of the signs and symptoms of respiratory syncytial virus. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(2):e13100.
- Geismar C, Nguyen V, Fragaszy E, Shrotri M, Navaratnam AM, Beale S, et al. Symptom profiles of community cases infected by influenza, RSV, rhinovirus, seasonal coronavirus, and SARS-CoV-2 variants of concern. *Sci Rep*. 2023;13(1):12511.
- Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EA, Pahud B, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1451-64.
- Hammit LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med*. 2022;386(9):837-46.



Lactancia, mastitis y probióticos

Gustavo Fernández¹ , Ana L. Santagada² , Carmen Vecchiarelli³ , Gabriel Vinderola⁴ 

RESUMEN

La lactancia exclusiva durante los primeros seis meses de vida, y prolongada junto a la alimentación complementaria hasta los 2 años o más, es el mejor abordaje nutricional en la primera etapa de la vida. La mastitis es una patología que puede poner en riesgo la continuidad de la lactancia. Diferentes abordajes se han planteado para la prevención y tratamiento de la mastitis, entre ellos, el uso de probióticos. El objetivo de esta revisión narrativa es describir la problemática de la mastitis durante la lactancia y el rol de los probióticos en su prevención. La mastitis no se debe confundir con los fenómenos fisiológicos asociados a la comúnmente denominada subida o bajada de la leche. Ante la persistencia del dolor, la consulta médica oportuna es clave para evitar complicaciones. La administración de probióticos específicos en el período perinatal ha demostrado eficacia en la reducción de la incidencia de mastitis.

Palabras clave: microbiota; lactancia; mastitis; probióticos.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10490>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10490.eng>

Cómo citar: Fernández G, Santagada AL, Vecchiarelli C, Vinderola G. Lactancia, mastitis y probióticos. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202410490.

¹ Hospital General de Agudos Dr. C. Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ² Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ³ Servicio de Neonatología, Sanatorio Otamendi, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ⁴ Instituto de Lactología Industrial (INLAIN, CONICET-UNL), Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Correspondencia para Gabriel Vinderola: gvinde@fiq.unl.edu.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Nutricia-Bagó facilitó los encuentros para la organización del trabajo mediante plataformas digitales. El manuscrito fue escrito de forma independiente con la colaboración de todos los autores, sin tener la empresa control editorial alguno con respecto al resultado final. Los autores declaran que su única relación con Nutricia-Bagó fue haber participado como disertantes en conferencias o simposios organizados por la empresa. GV es miembro del cuerpo de directores de la International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP).

Recibido: 5-7-2024

Aceptado: 6-11-2024



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

INTRODUCCIÓN

La lactancia es el mejor abordaje nutricional en la primera infancia y la mastitis es una patología que puede poner en riesgo su continuidad. No existen consensos ni guías de diagnóstico y tratamiento actualizadas. Diferentes abordajes se han planteado para la prevención y tratamiento de la mastitis, entre ellos, el uso de probióticos. El objetivo de esta revisión narrativa es describir la problemática de la mastitis durante la lactancia y el rol de los probióticos en su prevención.

IMPORTANCIA DE LA LACTANCIA PARA LA CONSTITUCIÓN DE LA MICROBIOTA DEL NEONATO

La Organización Mundial de la Salud promueve la lactancia exclusiva durante los primeros seis meses de vida y recomienda prolongarla hasta los 2 años o hasta que la familia lo decida. En el mundo, la lactancia materna (LM) puede prevenir la muerte de más de 800 000 niños y de 20 000 madres, con un ahorro en gastos de salud de 300 000 millones de dólares.¹

Los primeros 1000 días se consideran críticos y una ventana de oportunidades en nutrición. La lactancia favorece el neurodesarrollo y la conformación de una microbiota e inmunidad óptimas. La leche humana (LH) es el alimento ideal para cumplir estos objetivos. Debido a la importancia de la LH y la LM por el vínculo inigualable entre la madre, el niño y la familia, es necesario reforzar aspectos educativos y políticas de salud que permitan promoverla y favorecerla.² Se recomienda iniciar la lactancia durante la primera hora (hora de oro) luego del nacimiento. El contacto piel a piel, o COPAP, facilita la iniciación de la lactancia y su sostenimiento, y favorece la colonización del recién nacido con la microbiota materna en beneficio de su microbiota; además, disminuye el riesgo de depresión materna posparto.³

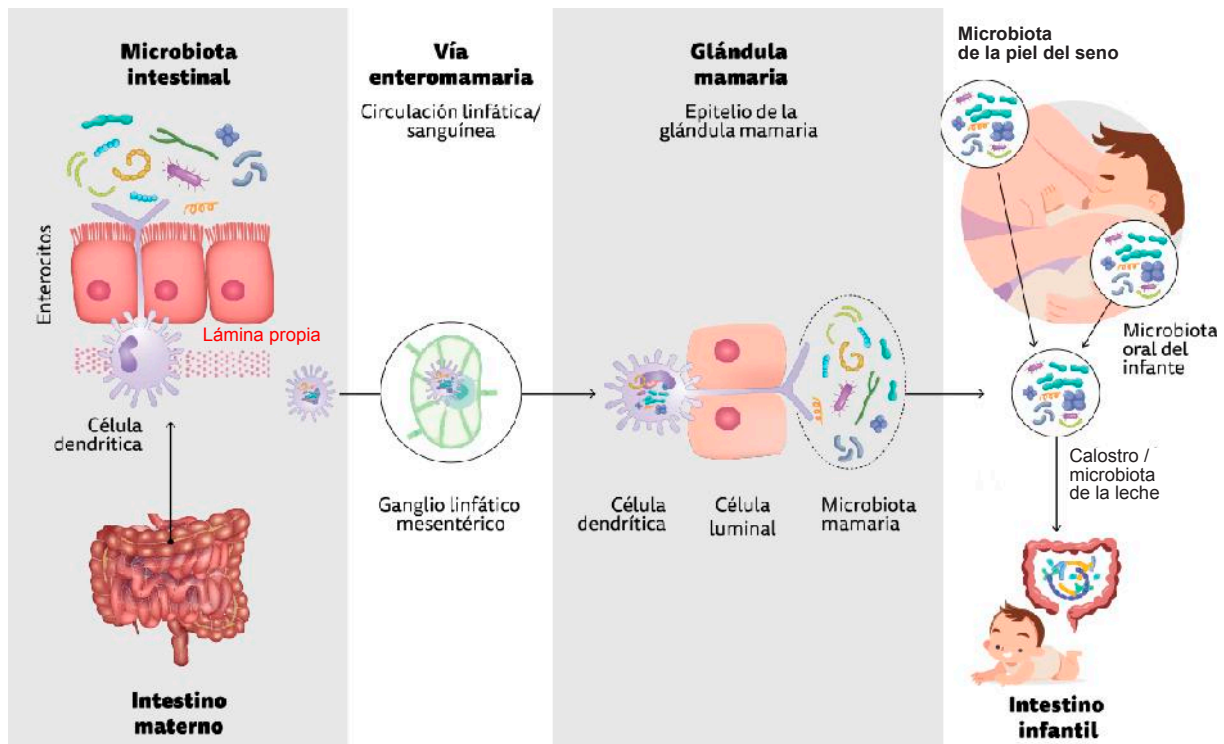
La lactancia previene infecciones virales o bacterianas, diarrea, anemia, obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades oncológicas, muerte súbita y cáncer de mama, ya que provee sustancias bioactivas y microorganismos con efectos prebióticos y probióticos, respectivamente.⁴ En los prematuros, la LM previene con nivel de evidencia A la enterocolitis necrotizante, la sepsis y la retinopatía.⁵

La composición de la LH es dinámica, lo cual no ocurre en otros alimentos. Su

composición varía según el momento del día, los factores genéticos, ambientales y la dieta. La LH contiene inmunoglobulinas, lactoferrina, citocinas, linfocitos, hormonas, antioxidantes, oligosacáridos y ácidos grasos polinsaturados de cadena larga. La LH ofrece también una alta biodisponibilidad de hierro, ya que la relación calcio:fósforo (2:1) favorece la absorción. Hace, además, un adecuado aporte de ácidos grasos de cadena larga, de gran importancia para el desarrollo cerebral y el neurodesarrollo. Históricamente, se consideró que el ambiente intrauterino era estéril, por lo cual la colonización comenzaría luego del nacimiento. Sin embargo, la exposición a un ambiente microbiano comenzaría antes del nacimiento, ya que se ha detectado ADN bacteriano y restos de bacterias en placenta, cordón umbilical y líquido amniótico.² Se estima que existe una transferencia de microbiota materno-infantil vía la LH (*Figura 1*). Ciertos microorganismos del intestino de la madre serían seleccionados por células dendríticas de la lámina propia para ser transportados, viables, vía circulación sanguínea o linfoidea, para ser liberados en la glándula mamaria y de ahí pasar a la LH, como fue demostrado recientemente para una cepa de *Bifidobacterium breve*.⁷

MASTITIS DURANTE LA LACTANCIA

La mastitis es la inflamación mamaria que puede o no estar acompañada de infección. Es una disbiosis multifactorial donde se produce una alteración en la microbiota mamaria y es una de las causas de interrupción de la lactancia, con una incidencia variable debido a variabilidad en su definición y a la ausencia de muestras representativas, mayormente basadas en diagnósticos referidos por mujeres que podrían tener diferencias en la percepción de síntomas. En un trabajo de revisión del 2024, se estimó la tasa de incidencia de mastitis en países como EE. UU., Reino Unido, Australia, Dinamarca, Turquía, Finlandia y Nueva Zelanda combinados en alrededor del 13,45 %.^{8,9} Las mastitis se clasifican evolutivamente en agudas, subagudas y crónicas (*Tabla 1*) y, según su etiología, en infecciosas o no infecciosas.^{8,10,11} El absceso es la complicación más frecuente y sus principales causas son la estasis de la leche debido a la compresión y/u obstrucción de los conductos galactóforos con aumento de presión del parénquima o disminución de la contracción alveolar y la dilatación ductal, generándose un sobrecrecimiento bacteriano,

FIGURA 1. Mecanismo propuesto para la transmisión vertical microbiana entre la madre y el lactante

Las células dendríticas de la lámina propia del intestino materno pasarían sus proyecciones citoplasmáticas (dendritas) por la zona basolateral de los enterocitos del epitelio intestinal para captar microorganismos de la luz intestinal. Estos microorganismos serían transferidos íntegros en el interior de las células dendríticas vía circulación sanguínea/linfática hasta la glándula mamaria, donde serían liberados y pasarían a constituir la microbiota de la leche humana, para pasar de allí al intestino del lactante (adaptado de Fernández y col. 2013⁶).

dolor y disminución de la síntesis de leche.¹² La mastitis de la lactancia es la presentación más frecuente de mastitis, ocurre según Wilson en 1 de cada 4 mujeres que amamantan, siendo más frecuente en la 2.^a y 3.^a semana.⁸ El absceso es más frecuente en las primeras 6 semanas.^{8,13,14} La mastitis no debe confundirse con la estasis de leche ni tampoco con la ingurgitación mamaria.

La mastitis lactacional se presenta generalmente como una tumoración unilateral dolorosa, caliente y con eritema, que puede evolucionar con un absceso. Las manifestaciones sistémicas son fiebre, dolores osteoarticulares y escalofríos. El diagnóstico es clínico y se complementa con la ecografía que lo orienta, sirve como guía para punción y drenaje de colecciones, y permite evaluar la respuesta terapéutica.

Los gérmenes más frecuentes asociados a la mastitis son *Staphylococcus* y *Streptococcus*. El tratamiento es con antibióticos (amoxicilina,

eritromicina, clindamicina), antiinflamatorios, medidas locales físicas y un corpiño adecuado, acompañados de alimentación e hidratación adecuadas y descanso. No es necesario suspender la lactancia e incluso continuarla puede ser beneficioso para una respuesta rápida al tratamiento (Tabla 1).

La mastitis aguda no asociada a lactancia es infrecuente, tiene lugar generalmente en mujeres inmunosuprimidas, donde pueden aislarse microbiota mixta y anaerobios. No debe confundirse tampoco con la galactoforitis crónica recidivante frecuente en mujeres fumadoras. El tratamiento es con antibióticos de amplio espectro y antiinflamatorios.¹⁴ La mastitis subclínica es una condición inflamatoria común y asintomática de la mama lactante, con consecuencias en la composición de la leche, caracterizada por sensación subjetiva de disminución en la producción, asociada a tomas largas y escasa ganancia ponderal del lactante (incidencia del

TABLA 1. Características de los diferentes tipos de mastitis, diagnósticos y tratamientos propuestos (adaptado de^{8,9,11,16})

Variable	Tipo de mastitis			
	Aguda	Subclínica	Subaguda	Crónica (granulomatosa)
Síntomas	Dolor Eritema Aumento de tamaño de la mama Induración	Menor secreción de leche	Dolor punzante, calambres, sensación de quemazón	Dolor Tumoración Eritema
	Locales Menor secreción de leche Absceso	Zonas de induración	Disminución de la secreción de leche Zonas de induración	Fístula Úlcera Abscesos
	Sistémicos Fiebre Artralgias Mialgias Escalofríos	No	No	Eritema nodos (10-20 % de los casos)
Principales agentes etiológicos	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermis</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Streptococcus salivarius</i> <i>Rothia</i> spp. <i>Corynebacterium</i>		<i>Corynebacterium</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Kroppenstedtii</i> (mastitis granulomatosa neutrofílica quística) <i>Actinomyces</i>
Diagnóstico	Clínico	Clínico– Na/K >, IL-8, IgA y Lactoferrina	Clínico	Biopsia histológica
Imágenes	Ecografía	-	-	Ecografía
Tratamiento médico	Antibióticos, analgesia, probióticos	Probióticos*	Probióticos*	Antibióticos, MPD, MTX, probióticos*
Cirugía	Sí (drenaje de abscesos)	-	-	Sí (complicaciones y casos seleccionados)

*No se dispone aún de evidencia para una recomendación.

MPD: meprednisona; MTX: metotrexate; IL-8: interleuquina 8; IgA: inmunoglobulina A.

2-66 %), y la mastitis subaguda se describe como un cuadro de dolor punzante en la mama, calambres, sensación de ardor y disminución de la producción de leche^{10,11,15} (Tabla 1).

La mastitis granulomatosa idiopática es una mastitis crónica que se presenta abruptamente en mujeres jóvenes como un tumor mal definido, doloroso y de rápido crecimiento acompañado de eritema, abscesos, fístulas y/o úlceras. Numerosos trabajos reportan una fuerte asociación con *Corynebacterium* especialmente *C. kroppenstedtii*. Las imágenes no son patognomónicas; el diagnóstico es histológico y debe siempre descartarse tuberculosis. Su tratamiento es con antibióticos e inmunosupresores. Las recurrencias varían entre el 6 % y el 30 %.¹⁶

El intestino es un órgano fundamental para la salud y la enfermedad, y los acontecimientos que tienen lugar en él durante los primeros años de vida contribuyen a programar, moldear y poner a punto órganos distantes, con consecuencias para toda la vida. En este contexto, el intestino materno desempeña un papel fundamental en la programación de la glándula mamaria

para hacer frente a las necesidades nutricionales, microbiológicas, inmunológicas y neuroendocrinas del lactante en crecimiento, a través del denominado eje intestino-glándula mamaria.¹⁷

ABORDAJE DE LA MASTITIS DESDE LA PUERICULTURA

Durante los primeros días posparto, es común que el pecho se encuentre ingurgitado, pletórico con edema en zona areolar (lactogénesis II), un hecho fisiológico y esperable, comúnmente llamado “bajada o subida” de la leche, y es importante diferenciarlo de la mastitis. El pecho puede parecer a simple vista indurado, puede haber estasis de leche; la madre puede referir dolor local, pero no sistémico, por lo general un dolor bilateral, sin área específica. Esta situación puede generar dificultad para la lactancia, ocasionar grietas y, sin una atención y manejo adecuados, puede derivar en un destete prematuro.¹⁸ Cuando hay pechos congestivos, se debe realizar extracción manual para drenar areola antes de la preñada al pecho. Luego de la toma, se debe realizar un masaje y

aplicar frío.¹⁹ Las pautas de alarma son eritema característico, dolor generalizado, dolor de espalda (ocasionalmente), cansancio o fiebre mayor o igual a 38 °C.

La mastitis puede aparecer dentro de las primeras semanas del puerperio. Significa una inflamación del tejido mamario, pudiendo resultar o no de un proceso infeccioso.²⁰ La madre en primer lugar asiste a su médico, o a una consultora certificada en lactancia, refiriendo dolor o alguna dureza en una zona específica. Como primera medida, se le va a indicar no dejar de amamantar de ese pecho. El bebé podría rechazar el pecho afectado, ya que la leche se encuentra con mayor cantidad de sodio, debido a que con esta afección se genera nuevamente una separación entre las células del alveolo como ocurre durante los primeros días con el calostro, lo que modifica el sabor. En esos casos, es indicación utilizar un extractor de leche, manual o mecánico. Si el bebé se prende de forma habitual, la mamá deberá palpar el pecho luego de cada toma y drenar la dureza que pueda percibir, al finalizar se debe aplicar frío local y realizar el control en 24 horas con pautas de alarma. Podemos encontrar otros tratamientos, como colocación de hojas de col, acupuntura o ultrasonido. Estos dos últimos no son de los más habituales y en ningún caso hay suficiente evidencia científica para indicarlos.

Si se encontrara el pecho dolorido con el eritema característico, fiebre, o si los síntomas no ceden luego de 24 horas, se sugiere acudir al médico o a una guardia hospitalaria para el adecuado tratamiento con antibióticos.²¹ Si no se observa mejoría al cabo de 48 horas, se debe rotar por otro. Sería importante poder realizar un cultivo de la leche humana para determinar la naturaleza de la infección y así prescribir el tratamiento adecuado, pero lamentablemente es

una indicación que no se realiza de rutina.

En ocasiones, la mastitis puede no cursar con tantos síntomas, por ello, se debe continuar con el drenado del pecho posterior a la toma de forma manual, y reevaluar en 24 horas.

Cuando estas situaciones no son tratadas correctamente, pueden derivar en un absceso mamario de difícil manejo y, en estas circunstancias de incomodidad, la lactancia corre más riesgo de ser discontinuada.

Otra complicación durante la lactancia puede ocasionarse por un taponamiento, el cual es una inflamación ductal y estrechamiento de este, lo que ocasiona un área indurada sin síntomas sistémicos asociados ni eritema. La paciente solo refiere sintomatología local y dolor, lo cual debe resolverse para no generar otras complicaciones. La *Figura 2* resume el flujo de decisiones y acciones en caso de observar pechos indurados.

EL ROL DE LOS PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN DE LA MASTITIS

Los probióticos son microorganismos vivos que ejercen efectos benéficos en la salud del huésped cuando son administrados en cantidades adecuadas.²² Debido a que la mastitis implica un proceso inflamatorio y que cepas probióticas específicas demuestran capacidad antiinflamatoria, es que se ha considerado a los probióticos en el abordaje de esta condición. *Ligilactobacillus salivarius* PS2 (denominación actual de *Lactobacillus salivarius* PS2) fue estudiado en dos intervenciones. En la primera,²³ se administró desde la semana 30 de gestación hasta el parto y se evaluó la aparición de mastitis durante los 3 primeros meses tras el parto. En el grupo placebo, 44 de 108 mujeres (41 %) desarrollaron mastitis, mientras que el porcentaje de mujeres con mastitis en el grupo probiótico (25 %, n = 14) fue significativamente menor.

FIGURA 2. Diagrama de flujo de decisiones ante la presencia de pecho indurado durante la lactancia



Cuando se produjo mastitis, los recuentos de bacterias de la leche en el grupo probiótico fueron significativamente inferiores a los obtenidos en el grupo placebo (Jiménez y col., 2016). En un segundo estudio,²⁴ la intervención comenzó en la semana 35 de embarazo y se continuó hasta la semana 12 posparto. El resultado primario fue que las mujeres del grupo probiótico presentaron un 58 % menos de probabilidades de sufrir mastitis. Si bien los trabajos no abordan los mecanismos de acción por los cuales se observaron los efectos benéficos, la hipótesis podría ser que la respuesta antiinflamatoria ejercida a nivel intestinal podría haber llegado a la glándula mamaria. Dos trabajos de revisión sistemática con metaanálisis,^{20,25} uno de ellos realizado por la organización Cochrane, abordan la administración oral de probióticos a las madres para la prevención de la mastitis. Las cepas evaluadas en estos estudios fueron *Lactobacillus salivarius* CECT5713, *Lactobacillus gasseri* CECT5714, *Lactobacillus fermentum* CECT5716, y *Lactobacillus salivarius* PS2, en rangos de concentración que oscilaron entre 1×10^9 UFC/día a 1×10^{10} UFC/día y períodos de administración de 3 a 16 semanas. La revisión sistemática con metaanálisis publicada en 2022 concluye que los probióticos orales durante el embarazo pueden reducir la incidencia de mastitis. Tras la administración oral de probióticos, el recuento de bacterias en la leche de madres con mastitis se redujo significativamente, lo que indica que los probióticos son beneficiosos para reducir la tasa de incidencia de mastitis durante la lactancia y algunos síntomas relacionados.²³ La revisión de Cochrane analizó diferentes intervenciones para prevenir la mastitis luego del parto, como los antibióticos, masajes y probióticos, entre otros tratamientos.²⁰ Las cepas incluidas fueron *Lactobacillus fermentum* CECT5716, *Lactobacillus salivarius* PS2, y una cepa no identificada de *Lactobacillus fermentum*. Este trabajo concluyó que los probióticos pueden reducir el riesgo de mastitis más que el placebo, pero no se sabe con certeza si reducen el riesgo de dolor mamario o daño en el pezón.

CONCLUSIONES

La leche humana es el mejor alimento para el bebé y la mastitis no debería constituir un motivo para interrumpirla. La mastitis no se debe confundir con los fenómenos fisiológicos asociados a la lactogénesis II (comúnmente denominada subida o bajada de la leche). Ante

la persistencia del dolor, la consulta médica oportuna es clave para evitar las complicaciones. La administración de cepas específicas de probióticos, en la etapa final del embarazo y durante la primera etapa de la lactancia, ha demostrado eficacia en la reducción de la incidencia de mastitis en el contexto de estudios clínicos, y podría ser de utilidad en el abordaje integral de la mastitis. ■

REFERENCIAS

1. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, Franca G, Horton S, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475-90.
2. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, 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. Widström AM, Brimdyr K, Svensson K, Cadwell K, Nissen E. Skin-to-skin contact the first hour after birth, underlying implications and clinical practice. *Acta Paediatr*. 2019;108(7):1192-204.
4. Toca M, Tonietti M, Vecchiarelli C. Nutrición pre y postnatal: Impacto a largo plazo en la salud. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(3):248-53.
5. York DJ, Smazal AL, Robinson DT, De Plaen IG. Human milk growth factors and their role in NEC prevention: a narrative review. *Nutrients*. 2021;13(11):3751.
6. Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res*. 2023;69(1):1-10.
7. Kordy K, Gaufin T, Mwangi M, Li F, Cerini C, Lee DJ, et al. Contributions to human breast milk microbiome and enteromammary transfer of *Bifidobacterium breve*. *PLoS One*. 2020;15(1):e0219633.
8. Gondkar P, Kumar H, Patel K. Incidence and risk factors associated with human mastitis. *Health Sci Rev (Oxf)*. 2024;12:100191.
9. Espínola-Docio B, Costa-Romero M, Díaz-Gómez NM, Paricio-Talayero JM. Mastitis. Puesta al día. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(6):576-84.
10. Saifi F, Jeboam B, Demory Beckler M, Costin JM. The Association Between Lactational Infective Mastitis and the Microbiome: development, onset, and treatments. *Cureus*. 2024;16(6):e62717.
11. Li C, Solomons NW, Scott ME, Koski KG. Subclinical mastitis (SCM) and proinflammatory cytokines are associated with mineral and trace element concentrations in human breast milk. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;46:55-61.
12. Totadri VM, Vetri R, Sainath S. A comparative study of drainage of breast abscesses by conventional incision and drainage vs ultrasound-guided needle aspiration/re-aspiration in a Tertiary Health Care Centre. *Eur J Breast Health*. 2024;20(3):194-8.
13. Courtney A, Clymo J, Parks R, Wilkins A, Brown R, O'Connell R, et al. Mastitis and mammary abscess management audit (MAMMA) in the UK and Ireland. *Br J Surg*. 2024;111(1):znad333.
14. Ito M, Tanaka M, Date M, Nagao S, Miura K, Mizuno K. Microbiota in human breast milk: noninfectious mastitis versus without mastitis. *Pediatr Int*. 2023;65(1):e15677.
15. Boix-Amorós A, Hernández-Aguilar MT, Artacho A, Collado MC, Mira A. Human milk microbiota in sub-acute lactational mastitis induces inflammation and undergoes changes in

- composition, diversity and load. *Sci Rep*. 2020;10(1):18521.
16. Fernández G, Sehringer I, Blanco E, Fernández M, Mata D. Mastitis granulomatosa: experiencia diagnóstica y terapéutica multidisciplinaria del Hospital Argerich de Buenos Aires. *Rev Senol Patol Mamar*. 2024;37(1):100547.
 17. Rodríguez JM, Fernández L, Verhasselt V. The Gut–Breast Axis: Programming Health for Life. *Nutrients*. 2021;13(2):606.
 18. Amir LH, Forster DA, Lumley J, McLachlan H. A descriptive study of mastitis in Australian breastfeeding women: incidence and determinants. *BMC Public Health*. 2007;7:62.
 19. Zakarija-Grkovic I, Stewart F. Treatments for breast engorgement during lactation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD006946.
 20. Crepinsek MA, Taylor EA, Michener K, Stewart F. Interventions for preventing mastitis after childbirth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD007239.
 21. Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD005458.
 22. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, 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.
 23. Fernández L, Cárdenas N, Arroyo R, Manzano S, Jiménez E, Martín V, et al. Prevention of infectious mastitis by oral administration of *Lactobacillus salivarius* PS2 during late pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):568-73.
 24. Jiménez E, Manzano S, Schlembach D, Arciszewski K, Martín R, Ben Amor K, et al. *Ligilactobacillus salivarius* PS2 supplementation during pregnancy and lactation prevents mastitis: a randomised controlled trial. *Microorganisms*. 2021;9(9):1933.
 25. Yu Q, Xu C, Wang M, Zhu J, Yu L, Yang Z, et al. The preventive and therapeutic effects of probiotics on mastitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(9):e0274467.



Lactation, mastitis, and probiotics

Gustavo Fernández¹ , Ana L. Santagada² , Carmen Vecchiarelli³ , Gabriel Vinderola⁴ 

ABSTRACT

Exclusive breastfeeding during the first six months of life, and prolonged with complementary feeding until 2 years of age or more, is the best nutritional approach in the first stage of life. Mastitis is a pathology that can jeopardize the continuity of breastfeeding. Different methods have been proposed for the prevention and treatment of mastitis, including probiotics. This narrative review aims to describe the problem of mastitis during lactation and the role of probiotics in its prevention. Mastitis should not be confused with the physiological phenomenon known as milk coming in. In persistent pain, timely medical consultation is key to avoiding complications. The administration of specific probiotics in the perinatal period has shown efficacy in reducing the incidence of mastitis.

Keywords: *microbiota; lactation; mastitis; probiotics.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10490.eng>

To cite: Fernández G, Santagada AL, Vecchiarelli C, Vinderola G. Lactation, mastitis, and probiotics. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202410490.

¹ Hospital General de Agudos Dr. C. Argerich, City of Buenos Aires, Argentina; ² Clínica y Maternidad Suizo Argentina, City of Buenos Aires, Argentina; ³ Neonatology Service, Sanatorio Otamendi, City of Buenos Aires, Argentina; ⁴ Instituto de Lactología Industrial (INLAIN, CONICET-UNL), Faculty of Chemical Engineering, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Correspondence to Gabriel Vinderola: gvinde@fiq.unl.edu.ar

Funding: None.

Conflict of interest: Nutricia-Bagó facilitated the meetings to organize the work through digital platforms. The manuscript was written independently with the collaboration of all authors, without the company having editorial control over the result. The authors declare that their only relationship with Nutricia-Bagó was to have participated as speakers in conferences or symposiums organized by the company. GV is a member of the board of directors of the International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP).

Received: 7-5-2024

Accepted: 11-6-2024



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

INTRODUCTION

Breastfeeding is the best nutritional approach in early infancy, and mastitis is a pathology that can jeopardize its continuity. There needs to be consensus or updated diagnostic and treatment guidelines. Different methods, including probiotics, have been proposed to prevent and treat mastitis. This narrative review aims to describe the problem of mastitis during lactation and the role of probiotics in its prevention.

IMPORTANCE OF BREASTFEEDING FOR THE CONSTITUTION OF THE NEWBORN'S MICROBIOTA

The World Health Organization promotes exclusive breastfeeding for the first six months of life and recommends extending it until 2 years of age or until the family decides to do so. In the world, breastfeeding (BF) can prevent the death of more than 800 000 children and 20 000 mothers, saving 300 billion dollars in health costs.¹

The first 1000 days are considered critical and a window of opportunity in nutrition. Breastfeeding promotes neurodevelopment and the formation of an optimal microbiota and immunity. Human milk (HM) is the ideal food to meet these goals. Due to the importance of HM and BF for the unequalled bond between mother, child, and family, it is necessary to reinforce educational aspects and health policies to promote and favor it.²

It is recommended to initiate breastfeeding during the first hour (golden hour) after birth. Skin-to-skin contact (SSC) facilitates the initiation and maintenance of breastfeeding and favors the colonization of the newborn with the maternal microbiota to benefit their own; it also reduces the risk of postpartum maternal depression.³

Breastfeeding prevents viral or bacterial infections, diarrhea, anemia, obesity, diabetes, cardiovascular diseases, oncological diseases, sudden death, and breast cancer, as it provides bioactive substances and microorganisms with prebiotic and probiotic effects, respectively.⁴ In preterm infants, BF prevents necrotizing enterocolitis, sepsis, and retinopathy with level A evidence.⁵

The composition of HM is dynamic, which does not occur in other foods. Its composition varies according to the time of day and genetic, environmental, and dietary factors. HM contains immunoglobulins, lactoferrin, cytokines, lymphocytes, hormones, antioxidants, oligosaccharides, and long-chain polyunsaturated fatty acids. HM also offers a high iron

bioavailability since the calcium:phosphorus ratio (2:1) favors absorption. It also provides an adequate supply of long-chain fatty acids crucial for brain development and neurodevelopment. Historically, it was considered that the intrauterine environment was sterile so that colonization would begin after birth. However, exposure to a microbial environment starts before birth, as bacterial DNA and debris are detected in the placenta, umbilical cord, and amniotic fluid.² There is estimated to be a transfer of maternal-infant microbiota via the HM (*Figure 1*). Certain microorganisms from the mother's intestine would be selected by dendritic cells of the lamina propria to be transported, viable, via blood or lymphoid circulation, to be released in the mammary gland and from there to the HM, as was recently demonstrated for a strain of *Bifidobacterium breve*.⁷

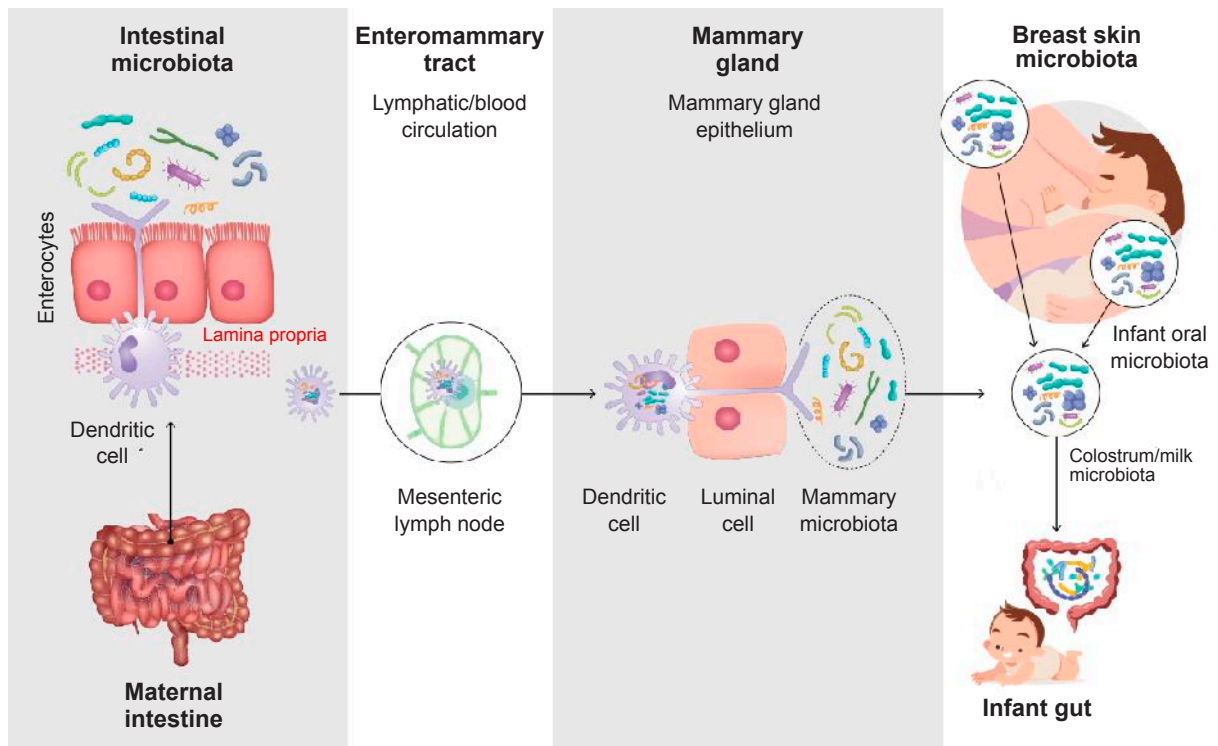
MASTITIS DURING LACTATION

Mastitis is breast inflammation that may or may not be accompanied by infection. It is a multifactorial dysbiosis with an alteration in the mammary microbiota. It is one of the causes of breastfeeding interruption, with a variable incidence due to variability in its definition and the absence of representative samples, mostly based on diagnoses referred by women who could have differences in the perception of symptoms. In a review of 2024, the incidence rate of mastitis in countries such as the USA, UK, Australia, Denmark, Turkey, Finland, and New Zealand combined was estimated to be approximately 13.45%.^{8,9} Mastitis is classified as acute, subacute, and chronic (*Table 1*) and, according to its etiology, as infectious or non-infectious.^{8,10,11}

Abscess is the most frequent complication, and its leading causes are milk stasis due to compression and/or obstruction of the lactiferous ducts with increased parenchymal pressure or decreased alveolar contraction and ductal dilatation, generating bacterial overgrowth, pain, and decreased milk synthesis.¹² Lactational mastitis is the most common presentation of mastitis, occurring according to Wilson in 1 in 4 breastfeeding women, being more frequent in the second and third week.⁸ Abscess is more frequent in the first six weeks.^{8,13,14}

Mastitis should not be confused with milk stasis, nor should it be confused with engorgement.

Lactational mastitis usually presents as a painful, warm, erythematous, unilateral lump

FIGURE 1. Proposed mechanism for vertical microbial transmission between mother and infant

The dendritic cells of the lamina propria of the maternal intestine would pass their cytoplasmic projections (dendrites) through the basolateral zone of the enterocytes of the intestinal epithelium to capture microorganisms from the intestinal lumen. These microorganisms would be transferred intact inside the dendritic cells via blood/lymphatic circulation to the mammary gland, where they would be released and would go on to constitute the microbiota of human milk, to pass from there to the infant's intestine (adapted from Fernandez et al. 2013⁶).

that may develop into an abscess. Systemic manifestations are fever, osteoarticular pain, and chills. Diagnosis is clinical and complemented by ultrasound, which provides orientation, guides puncture and drainage of collections, and allows evaluation of the therapeutic response.

The most frequent microorganisms associated with mastitis are *Staphylococcus* and *Streptococcus*. Treatment includes antibiotics (amoxicillin, erythromycin, clindamycin), anti-inflammatory drugs, local physical measures and a suitable bra, and adequate nutrition, hydration, and rest. Suspending lactation is unnecessary; even continuing lactation may be beneficial for a rapid response to treatment (Table 1).

Acute mastitis not associated with lactation is infrequent and generally occurs in immunosuppressed women, where mixed microbiota and anaerobes can be isolated. It should not be confused with chronic relapsing galactophoritis, which is frequent in smokers.

Treatment is with broad-spectrum antibiotics and anti-inflammatory drugs.¹⁴ Subclinical mastitis is a common and asymptomatic inflammatory condition of the lactating breast, with consequences on milk composition, characterized by a subjective sensation of decreased production associated with long feedings and low weight gain of the infant (incidence of 2-66%). Subacute mastitis is described as a clinical picture of stabbing pain in the breast, cramps, burning sensation, and decreased milk production (Table 1).^{10,11,15}

Idiopathic granulomatous mastitis is a chronic mastitis that presents abruptly in young women as an ill-defined, painful, and rapidly growing tumor accompanied by erythema, abscesses, fistulas, and/or ulcers. Numerous papers report a strong association with *Corynebacterium*, especially *C. kroppenstedtii*. Images are not pathognomonic; the diagnosis is histological, and tuberculosis must always be ruled out. Treatment

TABLE 1. Characteristics of the different types of mastitis, diagnoses and proposed treatments (adapted from^{8,9,11,16})

Variable	Type of mastitis			
	Acute	Subclinical	Subacute	Chronic (granulomatous)
Symptoms	Erythema	Decreased milk secretion	Stabbing pain	Pain
	Increase in size of the breast		Cramping	Lumpiness
	Induration		Burning sensation	Erythema
	Decreased milk secretion	Areas of induration	Decreased milk secretion	Fistula
	Abscess		Areas of induration	Ulcer Abscess
	Fever	No	No	Erythema nodosum (10-20% of cases)
	Arthralgias			
	Myalgias			
	Chills			
Main etiological agents	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Streptococcus salivarius</i> <i>Rohita</i> spp. <i>Corynebacterium</i>	<i>Corynebacterium</i> <i>Corynebacterium kroppenstedtii</i> (mastitis granulomatosa quística) <i>Actinomyces</i>
Diagnosis	Clinical	Clinical Na/K IL-8 IgA Lactoferrina	Clinical	Histological biopsy
Images	Ultrasound			Ultrasound
Medical treatment	Antibiotics	Probiotics*	Probiotics*	Antibiotics
	Analgesia			MPD
	Probiotics*			MTX
				Probiotics*
Surgery	Yes (abscess drainage)			Yes (complications and selected cases)

*Evidence for a recommendation is not yet available.

MPD: meprednisone; MTX: methotrexate; IL-8: interleukin-8; IgA: immunoglobulin A.

is with antibiotics and immunosuppressants. Recurrences vary between 6% and 30%.¹⁶

The gut is a fundamental organ for health and disease. During the first years of life, events in the gut contribute to programming, shaping, and fine-tuning distant organs, with lifelong consequences. In this context, the maternal gut plays a key role in programming the mammary gland to meet the growing infant's nutritional, microbiological, immunological, and neuroendocrine needs through the gut-mammary gland axis.¹⁷

APPROACH TO MASTITIS FROM THE CHILDCARE PERSPECTIVE

During the first postpartum days, it is common for the breast to be engorged, plethoric with edema in the areolar area (lactogenesis II), a physiological and expected fact, commonly called breast milk coming-in. It is crucial to differentiate it from mastitis. The breast may appear indurated to the naked eye, and there may be milk stasis; the mother may report local pain, but not systemic, usually bilateral pain, without a specific area. This situation can cause difficulty in breastfeeding, cause cracks, and, without proper

care and management, can lead to premature weaning.¹⁸ When congestive breasts are present, manual expression should be performed to drain the areola before latch-on. After feeding, a massage should be performed, and a cold pad should be applied.¹⁹ Warning signs are characteristic erythema, generalized pain, back pain (occasionally), fatigue, or fever greater than or equal to 38 °C.

Mastitis may appear within the first weeks of the puerperium. It means an inflammation of the breast tissue, which may or may not result from an infectious process.²⁰ The mother first goes to her physician or a certified lactation consultant, referring pain or some hardness in a specific area. As a first step, she will be instructed not to stop breastfeeding from that breast. The baby could reject the affected breast since the milk has more sodium. With this condition, a separation between the cells of the alveolus is generated again, as it happens during the first days with the colostrum, which modifies the taste. In such cases, it is advisable to use a manual or mechanical breast pump. If the baby latches on regularly, the mother should palpate the breast after each feeding and

drain any hardness she may perceive. Finally, a local cold pad should be applied, and control should be performed within 24 hours with alarm guidelines. We can find other treatments, such as cabbage leaf placement, acupuncture, or ultrasound. These last two are not the most common, and there is no sufficient scientific evidence to indicate them.

If the breast is sore with characteristic erythema and fever, or if the symptoms do not subside after 24 hours, it is suggested that the patient go to the doctor or a hospital ward for appropriate antibiotic treatment.²¹ If no improvement is observed after 48 hours, the antibiotic should be rotated for another. It is essential to be able to perform a culture of human milk to determine the nature of the infection and prescribe the appropriate treatment. Unfortunately, it is impossible to determine the nature of the infection, an indication that is not routinely performed.

Occasionally, mastitis may not have as many symptoms, so continue manually draining the breast after feeding and reevaluate in 24 hours.

When these situations are not treated correctly, they can lead to a breast abscess that is difficult to manage, and, in these circumstances of discomfort, breastfeeding is more likely to be discontinued.

Another complication during lactation can be tamponade, which is ductal inflammation and narrowing that causes an indurated area without associated systemic symptoms or erythema. The patient only reports local symptoms and pain, which should be resolved to avoid further complications. *Figure 2* summarizes the flow of decisions and actions for an indurated breast.

THE ROLE OF PROBIOTICS IN MASTITIS PREVENTION

Probiotics are live microorganisms that

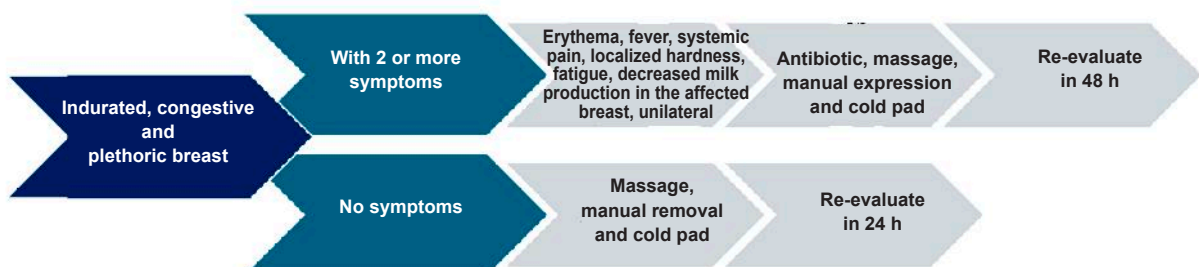
benefit the host's health when administered adequately.²² Because mastitis involves an inflammatory process, and specific probiotic strains demonstrate anti-inflammatory capacity, probiotics have been considered in the approach to this condition. *Ligilactobacillus salivarius* PS2 (current name of *Lactobacillus salivarius* PS2) was studied in two interventions.

In the first intervention, it was administered from 30 weeks of gestation until delivery, and the occurrence of mastitis was assessed during the first three months after delivery. In the placebo group, 44 of 108 women (41%) developed mastitis, whereas the percentage of women with mastitis in the probiotic group (25%, $n = 14$) was significantly lower. When mastitis occurred, milk bacterial counts in the probiotic group were significantly lower than in the placebo group.²³

In a second study,²⁴ the intervention began at week 35 of pregnancy and was continued until week 12 postpartum. The primary outcome was that women in the probiotic group were 58% less likely to suffer mastitis.

Although the papers do not address the mechanisms of action by which the beneficial effects were observed, the hypothesis could be that the anti-inflammatory response exerted at the intestinal level could have reached the mammary gland. Two systematic review papers with meta-analysis,^{20,25} (one conducted by the Cochrane organization) address the oral administration of probiotics to mothers to prevent mastitis. The strains evaluated in these studies were *L. salivarius* CECT5713, *L. gasseri* CECT5714, *L. fermentum* CECT5716, and *L. salivarius* PS2, in concentration ranges from 1×10^9 CFU/day to 1×10^{10} CFU/day and administration periods from 3 to 16 weeks. The systematic review with meta-analysis published in 2022 concludes that oral probiotics during pregnancy can reduce the incidence of mastitis. After oral administration

FIGURE 2. Decision flow diagram in the presence of indurated breast during lactation



of probiotics, the bacterial count in the milk of mothers with mastitis decreased significantly, indicating that probiotics are beneficial in reducing the incidence rate of mastitis during lactation and some related symptoms.²³

The Cochrane Review studied different interventions to prevent mastitis after delivery, such as antibiotics, massage, and probiotics, among other treatments.²⁰ The strains included were *L. fermentum* CECT5716, *L. salivarius* PS2, and an unidentified strain of *L. fermentum*. This work concluded that probiotics may reduce the risk of mastitis more than placebo, but it is uncertain whether they reduce the risk of breast pain or nipple injury.

CONCLUSIONS

Human milk is the best food for infants, and mastitis should not be a reason to discontinue breastfeeding. Mastitis should not be confused with the physiological phenomena associated with lactogenesis II (commonly referred to as milk coming in). Before the persistence of pain, timely medical consultation is key to avoid complications. The administration of specific probiotic strains in late pregnancy and during early lactation has shown efficacy in reducing the incidence of mastitis in the context of clinical studies. It may be helpful in a comprehensive approach to mastitis. ■

REFERENCES

1. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, Franca G, Horton S, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475-90.
2. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, 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. Widström AM, Brimdyr K, Svensson K, Cadwell K, Nissen E. Skin-to-skin contact the first hour after birth, underlying implications and clinical practice. *Acta Paediatr*. 2019;108(7):1192-204.
4. Toca M, Toniatti M, Vecchiarelli C. Nutrición pre y postnatal: Impacto a largo plazo en la salud. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(3):248-53.
5. York DJ, Smazal AL, Robinson DT, De Plaen IG. Human milk growth factors and their role in NEC prevention: a narrative review. *Nutrients*. 2021;13(11):3751.
6. Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res*. 2023;69(1):1-10.
7. Kordy K, Gaufin T, Mwangi M, Li F, Cerini C, Lee DJ, et al. Contributions to human breast milk microbiome and enteromammary transfer of *Bifidobacterium breve*. *PLoS One*. 2020;15(1):e0219633.
8. Gondkar P, Kumar H, Patel K. Incidence and risk factors associated with human mastitis. *Health Sci Rev (Oxf)*. 2024;12:100191.
9. Espínola-Docio B, Costa-Romero M, Díaz-Gómez NM, Paricio-Talayero JM. Mastitis. Puesta al día. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(6):576-84.
10. Saifi F, Jeoboam B, Demory Beckler M, Costin JM. The Association Between Lactational Infective Mastitis and the Microbiome: development, onset, and treatments. *Cureus*. 2024;16(6):e62717.
11. Li C, Solomons NW, Scott ME, Koski KG. Subclinical mastitis (SCM) and proinflammatory cytokines are associated with mineral and trace element concentrations in human breast milk. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;46:55-61.
12. Totadri VM, Vetri R, Sainath S. A comparative study of drainage of breast abscesses by conventional incision and drainage vs ultrasound-guided needle aspiration/ reaspiration in a Tertiary Health Care Centre. *Eur J Breast Health*. 2024;20(3):194-8.
13. Courtney A, Clymo J, Parks R, Wilkins A, Brown R, O'Connell R, et al. Mastitis and mammary abscess management audit (MAMMA) in the UK and Ireland. *Br J Surg*. 2024;111(1):znad333.
14. Ito M, Tanaka M, Date M, Nagao S, Miura K, Mizuno K. Microbiota in human breast milk: noninfectious mastitis versus without mastitis. *Pediatr Int*. 2023;65(1):e15677.
15. Boix-Amorós A, Hernández-Aguilar MT, Artacho A, Collado MC, Mira A. Human milk microbiota in sub-acute lactational mastitis induces inflammation and undergoes changes in composition, diversity and load. *Sci Rep*. 2020;10(1):18521.
16. Fernández G, Sehringer I, Blanco E, Fernández M, Mata D. Mastitis granulomatosa: experiencia diagnóstica y terapéutica multidisciplinaria del Hospital Argerich de Buenos Aires. *Rev Senol Patol Mamar*. 2024;37(1):100547.
17. Rodríguez JM, Fernández L, Verhasselt V. The Gut-Breast Axis: Programming Health for Life. *Nutrients*. 2021;13(2):606.
18. Amir LH, Forster DA, Lumley J, McLachlan H. A descriptive study of mastitis in Australian breastfeeding women: incidence and determinants. *BMC Public Health*. 2007;7:62.
19. Zakarija-Grkovic I, Stewart F. Treatments for breast engorgement during lactation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD006946.
20. Crepinsek MA, Taylor EA, Michener K, Stewart F. Interventions for preventing mastitis after childbirth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD007239.
21. Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD005458.
22. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, 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.
23. Fernández L, Cárdenas N, Arroyo R, Manzano S, Jiménez E, Martín V, et al. Prevention of infectious mastitis by oral administration of *Lactobacillus salivarius* PS2 during late pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):568-73.
24. Jiménez E, Manzano S, Schlembach D, Arciszewski K, Martín R, Ben Amor K, et al. *Ligilactobacillus salivarius* PS2 supplementation during pregnancy and lactation prevents mastitis: a randomised controlled trial. *Microorganisms*. 2021;9(9):1933.
25. Yu Q, Xu C, Wang M, Zhu J, Yu L, Yang Z, et al. The preventive and therapeutic effects of probiotics on mastitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(9):e0274467.



Colestasis genéticas: características clínicas y de laboratorio de las diferentes enfermedades involucradas

Mirta Ciocca¹ , Fernando Álvarez²

RESUMEN

En los últimos años, el acceso a técnicas genéticas de alto rendimiento permitió poner en evidencia nuevos diagnósticos, autorizándonos hoy a decir que las causas genéticas representan, en su conjunto, más de un tercio de las etiologías de colestasis en el recién nacido y lactante. Ante un paciente pediátrico con colestasis, con hallazgos clínicos y bioquímicos semejantes, un diagnóstico genético temprano va a facilitar un tratamiento específico, demorar o excluir procedimientos diagnósticos invasivos (por ejemplo, una biopsia hepática) y ofrecer el consejo genético a la familia.

Recientemente, hemos publicado una clasificación de las colestasis genéticas, considerando cómo el defecto molecular afecta la secreción biliar. En esta oportunidad, decidimos resumir brevemente cada una de ellas, para facilitar su identificación por el pediatra, el cual representa el primer profesional capaz de detectarlas y realizar la derivación oportuna a un centro de alta complejidad.

Palabras clave: colestasis; genética; pruebas genéticas; diagnóstico; evolución clínica; cirrosis.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10579>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10579.eng>

Cómo citar: Ciocca M, Álvarez F. Colestasis genéticas: características clínicas y de laboratorio de las diferentes enfermedades involucradas. *Arch Argent Pediatr*. 2025;123(5):e202410579.

¹ Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ² Departamento de Pediatría, CHU Sainte-Justine, Universidad de Montreal, Canadá.

Correspondencia para Mirta Ciocca: mciocca@intramed.net

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-10-2024

Aceptado: 10-2-25



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 colestasis en recién nacidos y lactantes son la consecuencia de una variedad de etiologías infecciosas, malformativas, inmunitarias, endocrinológicas, tóxicas, o pueden obedecer a defectos genéticos. En centros hospitalarios pediátricos, las causas más frecuentes de colestasis son hereditarias. Es importante remarcar que la inmensa mayoría de estas enfermedades son propias de la edad pediátrica y excepcionalmente son diagnosticadas en la edad adulta. Ciertas características en niños con colestasis permitirán al médico de atención primaria decidir o no una derivación a un centro de atención de alta complejidad para su subsecuente caracterización, la administración del tratamiento adecuado y el seguimiento requerido.¹

La colestasis en recién nacidos y lactantes se pone de manifiesto por la aparición de una ictericia, advertida por los padres o el pediatra, y confirmada en los exámenes de laboratorio. Además, a partir de la edad de 5-6 meses, la aparición de prurito puede ser el síntoma más importante. En algunas enfermedades hereditarias, la presencia de malformaciones asociadas permite orientar el diagnóstico clínico; sin embargo, su confirmación con la identificación de la mutación genética, además de otorgar certeza, puede ser de gran ayuda para los padres en casos de futuros embarazos.²

A continuación, se describen las características que ayudarán en el diagnóstico diferencial de las colestasis progresivas de origen genético, recordando que algunas mutaciones pueden originar colestasis recurrentes, pero con una evolución benigna (*Tabla 1*). En ciertas circunstancias, la presencia de mutaciones en un solo alelo (pacientes heterocigotos) se manifestará con colestasis del embarazo, y este antecedente en la madre del paciente colaborará en la orientación diagnóstica al confeccionar la historia clínica. De acuerdo con la presentación clínica del paciente, es aconsejable comenzar la evaluación genética con un panel de genes dirigidos (secuenciadores de nueva generación) y, si el diagnóstico no es concluyente, se pueden realizar las secuenciaciones completas del exoma o del genoma.^{1,3,4}

Recientemente, hemos publicado una clasificación de las causas de colestasis hereditarias, considerando cómo el defecto molecular afecta la secreción biliar. En esta oportunidad, nos parece apropiado resumir brevemente las características clínicas y

de laboratorio de diferentes enfermedades hereditarias, para facilitar su identificación por el pediatra.¹

ANOMALÍAS EN EL TRANSPORTE DE COMPONENTES DE LA BILIS EN LOS POLOS APICAL Y BASOLATERAL

Polo apical

ATP8B1/FIC1

Esta entidad, también conocida como enfermedad de Byler, es causada por mutaciones homocigotas o componentes heterocigotas del gen *ATP8B1*, del cromosoma 18 (18q21), el cual codifica la proteína FIC1 (*Familial Intrahepatic Cholestasis 1*). FIC1 es parte de la subfamilia tipo 4 de adenosina tipo P trifosfatasa, que están implicadas en la translocación de fosfolípidos en las membranas. Esta proteína, presente en la membrana apical de los hepatocitos, funciona como una translocasa de aminofosfolípidos, llevando fosfolípidos desde la capa externa hacia la capa interna de la membrana canalicular. El gen *FIC1* se expresa en muchos epitelios extrahepáticos (principalmente intestino, páncreas, pulmón y oído interno).

Los pacientes pueden presentar diarrea, afectación pancreática, neumonía, prueba del sudor anormal, pérdida de la audición y retardo del crecimiento. El laboratorio se caracteriza por la presencia de colestasis, con transaminasas moderadamente elevadas, gamma-glutamil transferasa (GGT) y colesterol dentro de los límites de la normalidad.

Los hallazgos histológicos hepáticos incluyen colestasis hepatocanicular, transformación gigantomcelular, fibrosis periportal y progresión a cirrosis biliar.^{2,5}

ABCB11/BSEP

Esta enfermedad es causada por mutaciones bialélicas en el gen *ABCB11* (cromosoma 2q31), el cual codifica la BSEP (sigla en inglés de la bomba que exporta sales biliares: *Bile Salt Export Pump*). Las mutaciones en *BSEP* interrumpen el proceso de expulsión de bilis fuera del hepatocito, ocasionando aumento de concentración intracelular de sales biliares, con el consecuente daño y predisposición a desarrollar una transformación carcinomatosa. Algunas mutaciones están asociadas con un curso más benigno y recurrente, denominada "colestasis intrahepática recurrente benigna".

Clínicamente, estos pacientes se manifiestan en edades tempranas con ictericia, hepatomegalia

TABLA 1. Características clínicas de pacientes con colestasis neonatal de origen genético

Clasificación	Genes	GGT	Compromiso extrahepático	CIRB	CIE
Anomalías del transporte en las membranas canalicular y basolateral	<i>ATP8B1</i>	N	Diarrea. Disminución auditiva. Pancreatitis.	Sí	Sí
	<i>ABCB11</i>	N		Sí	Sí
	<i>ABCB4</i>	E		Sí	Sí
	<i>ABCC2</i>	E			
	<i>SLC10A1</i>	N			
	<i>SLC01B1</i>	N			
	<i>SLC51A-SLC51B</i>	E	Diarrea congénita.		
Alteraciones del tránsito intracelular de vesículas	<i>VIPAs39</i> <i>VPS33B</i> <i>VPS33B</i> y <i>VIPAR</i>	N N N	Artrogriposis, disfunción renal, ictiosis.		
	<i>VPS50</i>	N	Retraso del desarrollo, microcefalia, hipoplasia del cuerpo calloso, convulsiones.		
	<i>MYO5B</i>	N	Enfermedad por inclusión de vellosidades, diarrea.		
	<i>UNC45A</i>	N	Diarrea congénita, discapacidad auditiva, fragilidad ósea.		
Aumento de la permeabilidad paracelular	<i>CLDN1</i>	E	Ictiosis, alopecia.		
	<i>TJP2</i>	N	Disminución auditiva o sordera, compromisos neurológico y respiratorio, afectación tubular renal, hipomielinización, miopía.	Sí	
	<i>USP53</i>	N	Disminución auditiva.	Sí	
	<i>LSR</i>	N	Discapacidad intelectual.		
	<i>PLEC</i>	N			
Defecto en la producción de receptores nucleares	<i>NR1H4</i>	N			Sí
Colangiopatías con pobreza de conductos biliares	<i>KIF12</i>	E	Hipotiroidismo, baja estatura.		
	<i>HNF1B</i>	E	Anomalías renales y del tracto urinario, diabetes, insuficiencia pancreática exocrina, hipomagnesemia, hiperuricemia, deterioro cognitivo.		
	<i>ABCC12</i>	N			
	<i>JAG1-NOTCH2</i> (síndrome de Alagile)	E	Malformación cardiovascular, embriotoxón posterior, defectos de los arcos vertebrales, anomalías cerebrovasculares.		
Colangiopatías secundarias a anomalías ciliares	<i>DCDC2</i>	E	Enfermedad renal, deficiencia auditiva.		
	<i>ZFYVE19</i>	E			
	<i>INVS</i> , <i>NEK8</i> y <i>NPHP9</i>	E	Nefronoptosis.		
	<i>CC2D2A</i> , <i>MKS1</i> y <i>TMEM216</i> (síndrome de Meckel-Joubert)	E			
	<i>PKD1L1</i>		Malformaciones esplénicas y cardíacas.		
Transporte en los colangiocitos	<i>CFTR</i> (enfermedad fibroquística)	E	Insuficiencia pancreática		
Perturbación de la función hepatocelular	<i>SERPINA1</i> (deficiencia de alfa-1-antitripsina)	E			
	<i>GALT</i>	E			
	<i>EHHAD</i>	E	Síndrome de Fanconi.		
Errores del metabolismo de los ácidos biliares	<i>HSD3B7</i>	N			
	<i>AKR1D1</i>	N			
	<i>CYP27A1</i> (Xantomatosis cerebrotendinosa)	N	Compromiso neurológico, diarrea.		
	<i>BAAT</i>	N			

GGT: gamma-glutamyl transferasa; CIRB: colestasis intrahepática recurrente benigna; CIE: colestasis intrahepática del embarazo; N: normal; E: elevada.

y retraso del crecimiento. El laboratorio muestra un aumento de la bilirrubina, GGT normal, transaminasas muy elevadas y alfafetoproteína elevada. La enfermedad puede progresar rápidamente, con prurito debilitante desde los 4 a 6 meses, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular. La información aportada por un registro internacional permitió categorizar a estos pacientes de acuerdo con la gravedad del defecto genético, pudiendo predecir la mayor sobrevida con hígado nativo, el riesgo de carcinoma hepatocelular y la respuesta al tratamiento. Excepcionalmente pueden presentar colangiocarcinoma o adenocarcinoma pancreático.

La histología hepática se caracteriza por transformación gigantomal, hepatitis crónica con inflamación lobulillar y fibrosis progresiva.^{2,4,6}

ABCB4/MDR3

La enfermedad es causada por mutaciones bialélicas en el gen *ABCB4* (cromosoma 7q21), que codifica la glicoproteína p 3 (*Multidrug Resistant Protein 3*, MDR3, en inglés), que otorga una resistencia a múltiples fármacos, y es el transportador primario de fosfolípidos hacia la bilis. Esta enfermedad se caracteriza por presentar GGT elevada, en respuesta a la lesión del epitelio biliar por las sales biliares hidrofóbicas en ausencia de fosfolípidos.

La presentación clínica es muy variable, desde una colestasis neonatal grave hasta colestasis crónica o cirrosis en niños mayores o adultos. Además, puede asociarse a colelitiasis, colestasis intrahepática durante el embarazo, colestasis inducida por fármacos (como anticonceptivos orales) y colangitis esclerosante primaria de pequeños conductos.

Los hallazgos histológicos son también variables. En neonatos, se observa proliferación de conductos biliares, infiltración inflamatoria y la presencia de fibrosis portal y periportal en evolución a cirrosis.

En el seguimiento de 38 pacientes con deficiencia de MDR3, el 50 % de 26 pacientes diagnosticados durante la infancia tuvieron indicación de trasplante hepático, comparado con ninguno de los diagnosticados de adultos. Carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma han sido asociados con esta colestasis crónica.^{2,4,7}

ABCC2/MRP2

Conocido como síndrome de Dubin-Johnson (actualmente, al conocer el defecto genético, corresponde denominarla enfermedad de

Dubin-Johnson). Es una enfermedad genética autosómica recesiva, más frecuente en judíos españoles. Está asociada a mutaciones del gen *ABCC2* (se han descrito 74 mutaciones), el cual conduce al defecto funcional de la proteína MRP2, encargada de transportar bilirrubina conjugada desde los hepatocitos hacia los conductos biliares para su excreción.

Los pacientes presentan hiperbilirrubinemia conjugada persistente o intermitente, durante el período neonatal o más tardíamente. No se ha observado afectación hepática progresiva. La mayoría de las publicaciones consisten en reportes de casos.^{2,8}

Polo basolateral

SLC10A1/NTCP

La deficiencia del polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio (por sus siglas en inglés NTCP: *Sodium-taurocholate cotransporting polypeptide deficiency*) es una enfermedad hereditaria, descrita por primera vez en el año 2015. El NTCP está involucrado en el transporte de ácidos biliares desde la sangre hacia los hepatocitos (circuito enterohepático) y su deficiencia conduce a un nivel elevado de ácidos biliares circulantes. Los pacientes presentan, además, hiperbilirrubinemia y aumento leve de la aspartato-aminotransferasa (AST).⁹

SLC01B1/OATP1B1 y 1B3

Denominada enfermedad de Rotor, es una enfermedad hereditaria rara, benigna, autosómica recesiva, caracterizada por hiperbilirrubinemia conjugada. Mutaciones en los genes *SLC01B1* y *SLC01B3* producen deficiencia simultánea y completa de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 y OATP1B3. Como la enfermedad de Dubin-Johnson, la ictericia leve tiene su comienzo después del nacimiento o durante la infancia.¹⁰

SLC51A-SLC51B/OSTα-OSTβ

Las raras deficiencias de estas proteínas de la membrana sinusoidal o basolateral se caracterizan por colestasis, fibrosis/cirrosis y diarrea congénita.^{11,12}

ANOMALÍAS DEL TRÁNSITO

INTRACELULAR DE VESÍCULAS

VIPAS39/SPE39; VPS33B/VPS33B y

VIPAR/VIPAR

Son enfermedades multisistémicas autosómicas-recesivas, que se manifiestan con

artrogriposis neurogénica, disfunción tubular renal, ictiosis y colestasis, con hipoplasia de conductos biliares y GGT disminuida. Frecuentemente, se asocian a disfunción plaquetaria. Los pacientes fallecen durante el primer año de vida.¹³

VPS50/subunidad del complejo EARP/GARP11

La enfermedad se caracteriza por retraso grave del desarrollo, microcefalia, hipoplasia del cuerpo calloso, convulsiones, colestasis neonatal transitoria y detención del crecimiento.¹⁴

MYO5B/miosina Vb

Mutaciones bialélicas del gen *MYO5B* se identifican en la mayoría de los pacientes con diagnóstico de enfermedad por inclusión de vellosidades. Presentan diarrea infantil intratable de comienzo temprano, que requiere nutrición parenteral prolongada o trasplante de intestino. Hasta un 54 % de los pacientes desarrollan colestasis persistente con GGT normal y enfermedad hepática progresiva que puede necesitar un trasplante hepático durante la infancia. Algunos casos presentan semejanza con la deficiencia de BSEP, con colestasis leve y transitoria. Además, se han descrito pacientes con colestasis, sin afectación intestinal.^{2,4,15}

UNC45A/UNC45A asociada a miosina

Es una enfermedad genética poco frecuente con manifestaciones sindrómicas que incluyen colestasis, diarrea congénita, discapacidad auditiva y fragilidad ósea.¹⁶

AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD PARACELULAR

CLDN1/cludina-1

Se manifiesta durante el período neonatal con ictiosis, colangitis esclerosante, alopecia e hipertensión portal. El laboratorio muestra aumento de alanino-aminotransferasa (ALT) y GGT. La histología hepática presenta colestasis hepatocelular y canalicular con tapones biliares, fibrosis portal, esteatosis, proliferación ductal y ductopenia. El trasplante hepático no suele resolver las manifestaciones extrahepáticas.^{17,18}

TJP2/proteína 2 de las uniones cerradas

Los pacientes se presentan con colestasis grave, GGT sérica poco elevada o normal y manifestaciones extrahepáticas que incluyen disminución auditiva o sordera neurosensorial, compromisos neurológico y respiratorio,

afectación tubular renal, hipomielinización y miopía. El compromiso hepático puede evolucionar hacia una enfermedad hepática grave, cirrosis y cáncer hepático en adolescentes o adultos. El compromiso extrahepático no es tan grave como para contraindicar el trasplante hepático. En su forma heterocigota puede ser responsable de una colestasis recurrente benigna. Se ha descrito correlación genotipo-fenotipo capaz de predecir el curso clínico de la enfermedad. Los pacientes portadores de una mutación truncada en ambos alelos presentaron una enfermedad más agresiva.¹⁹⁻²¹

USP53/ubiquitina específica 53

Presenta colestasis con GGT normal y disminución auditiva. El gen *USP53* interactúa con el *TJP2* y participa de las estructuras de uniones cerradas, presentando un fenotipo semejante al vinculado con la mutación del gen *TJP2*, pero más leve.^{4,22,23}

LSR/receptor de lipoproteínas estimulado por lipólisis

Colestasis neonatal transitoria, discapacidad intelectual.^{22,24}

PLEC/plectina

La plectina que enlaza el citoesqueleto del hepatocito lo protege de la lesión colestática. Se describe colestasis a los 2 meses con progresión a cirrosis y necesidad de trasplante a los 2 años de edad.²⁵

DEFECTO EN LA PRODUCCIÓN DE RECEPTORES NUCLEARES

NR1H4/receptor-X- farsenoide

Se caracteriza por colestasis temprana, progresiva, con GGT normal y muerte temprana o necesidad de trasplante hepático.^{26,27}

COLANGIOPATÍAS ASOCIADAS A POBREZA DE CONDUCTOS BILIARES

KIF12/miembro 12 de la familia de quinesinas

Se asocia a colangitis esclerosante, baja estatura e hipotiroidismo.^{22,28}

HNF1B/HNF1 “homeobox B”

Se caracteriza por la presencia de defectos ciliares en los colangiocitos. Clínicamente, se manifiesta con colestasis con GGT elevada o aumento asintomático de transaminasas. Además, se asocia con anomalías renales y del tracto urinario, diabetes, insuficiencia pancreática

exocrina, hipomagnesemia, hiperuricemia, deterioro cognitivo y carcinoma hepatocelular en pacientes pediátricos.^{2,4,29}

ABCC12/ATP-binding cassette subfamilia C, miembro12

Este gen es miembro de la superfamilia de transportadores del casete de unión a ATP (ABC) y la proteína codificada contiene dos dominios de unión a ATP y 12 regiones transmembrana. La pérdida de función se asocia con colestasis con GGT disminuida y pobreza de conductos biliares interlobulARES.³⁰

JAG1-NOTCH2/Jagged1 y su receptor - Notch2

Enfermedad autosómica dominante, con penetrancia variable, es conocida como síndrome de Alagille, presenta colestasis progresiva con GGT elevada, facies peculiar, prurito, vértebras en ala de mariposas, xantomas, embriotoxón posterior, anomalías vasculares y afectación renal. Los pacientes vinculados con la mutación *NOTCH2* no suelen presentar las facies características, que muchas veces nos orientan al diagnóstico.³¹⁻³³

COLANGIOPATÍAS SECUNDARIAS A ANOMALÍAS CILIARES

Las ciliopatías son causas raras de colestasis genéticas, vinculadas con el desarrollo de los conductos biliares. Los genes responsables de las anomalías ciliares van a generar estructuras biliares anormales, quistes de los conductos biliares o ductopenia. Un ejemplo es la enfermedad fibroquística del hígado, la cual abarca un rango diverso de afecciones biliares que resultan de anormalidades en el remodelado de la placa ductal. Estas condiciones incluyen frecuentemente afecciones del hígado y riñón.^{2,4}

HNF1B/HNF1 “homeobox B”

Ya descripta entre las colangiopatías asociadas a pobreza de conductos biliares.

DCDC2/dominio Z de doble-cortina

Colangitis esclerosante neonatal, colestasis con GGT elevada, enfermedad renal y deficiencia auditiva.³⁴

ZFYVE19/“Zinc finger” FYVE-19

Ciliopatía epitelial de conductos biliares, colestasis con GGT elevada y fenotipo deolangitis esclerosante neonatal y fibrosis hepática congénita.³⁵

INVS/inversina, NEK8/NIMA quinasa-8 y NPHP9/nefrocistina

Colestasis, ciliopatía, pobreza de conductos biliares interlobulARES, enfermedad renal, fibrosis hepática congénita.³⁶

CC2D2A/“Coled-coil” C2 dominio 2ª, MKS1/MKS complejo y TMEM216/proteína transmembrana 216

Ciliopatía, colestasis, síndrome de Meckel-Joubert.³⁷

PKD1L1/policistina 1

Ciliopatía, atresia biliar con malformaciones esplénicas, malformaciones cardíacas.³⁸

TRANSPORTE EN LOS COLANGIOCITOS CFTR/canal de cloro

Fibrosis quística: fenotipo variable que puede incluir aumento de transaminasas, colestasis neonatal, hipertensión portal (cirrosis biliar), insuficiencia pancreática.³⁹

PERTURBACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPATOCELULAR SERPINA1/alfa-1-antitripsina

Colestasis y cirrosis en la infancia; enfisema en adultos.⁴⁰

GALT/galactosa-1-fosfato uridiltransferasa

Galactosemia, colestasis e insuficiencia hepática.⁴¹

CYP27A1/27-hidroxilasa

Es un trastorno de síntesis de ácidos biliares que presenta xantomatosis cerebrotendinosa, colestasis neonatal sin prurito, compromiso neurológico y diarrea.⁴²

EHHADH/enoil-CoA hidratasa y 3-hidroaxil CoA deshidrogenasa

Colestasis, enfermedad de los peroxisomas, síndrome de Fanconi.⁴³

ERRORES DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS BILIARES

Son enfermedades raras, autosómicas recesivas, ocasionadas por deficiencias de las enzimas involucradas en la síntesis o conjugación de los ácidos biliares primarios. Son la consecuencia del acúmulo intracelular de ácidos biliares atípicos, hepatotóxicos. Se caracterizan clínicamente por la presencia de colestasis sin prurito, GGT en los límites

normales y nivel de ácidos biliares séricos normal o disminuido. Se diferencian de las colestasis genéticas progresivas, las cuales se asocian también con GGT normal, pero con prurito y ácidos biliares séricos aumentados.^{2,4}

HSD3B7/3β-hidroxi-C27-esteroide deshidrogenasa

Colestasis neonatal o más tardíamente, retraso de crecimiento, hepatoesplenomegalia. GGT normal, ácidos biliares séricos disminuidos. Responde al tratamiento con ácido cólico que, al producir la inhibición de la enzima CYP7A1, disminuye la producción y excreción de intermediarios tóxicos. La administración de ácido ursodesoxicólico puede conducir a una mejoría parcial, sin embargo, debido a la ausencia de inhibición enzimática, no interrumpe la síntesis de intermediarios tóxicos.⁴⁴⁻⁴⁶

AKR1D1/4-3 oxoesteroide 5β reductasa

Colestasis neonatal, retraso de crecimiento, hepatoesplenomegalia, GGT normal, ácidos biliares disminuidos. Responde al tratamiento con ácido cólico.⁴⁵⁻⁴⁷

CYP27A1/27-hidroxilasa

Ya descrita en el grupo de enfermedades hepatocelulares por perturbación de la función de orgánulos intracelulares o errores del metabolismo.

BAAT/amidación aminoácidos N-acetiltransferasa

Colestasis neonatal, detención del crecimiento, hepatomegalia. Se ha reportado falla hepática. Trasplante hepático en casos graves. Responde al tratamiento con ácido glicocólico.⁴⁸

DISCUSIÓN

En los últimos años, el acceso a técnicas genéticas de alto rendimiento permitió aumentar notablemente los diagnósticos de colestasis genéticas, incorporando nuevas entidades y reduciendo progresivamente el grupo de las denominadas "idiopáticas". La incorporación y difusión de los secuenciadores de nueva generación (NGS, *next-generation sequencing*), que permitieron el análisis simultáneo de múltiples genes, resultó en una más amplia disponibilidad y reducción del costo y tiempo de obtención de los resultados. Sin embargo, se debe insistir en la importancia de la sospecha clínica para evitar la sobreutilización de estos estudios diagnósticos.

Ante un neonato con colestasis, con hallazgos clínicos y bioquímicos que evocan algunas de las enfermedades descritas, la realización de un panel de genes dirigidos tempranamente va a ser de gran utilidad en la obtención de un diagnóstico definitivo, para actuar en consecuencia.^{2,4}

Durante los últimos años, se han publicado series de pacientes pediátricos con colestasis, caracterizados etiológicamente con los secuenciadores de próxima generación. Merecen destacarse dos estudios multicéntricos, que incluyeron 603 y 2171 pacientes. El primero fue realizado en Francia y el segundo, en Estados Unidos, Canadá y el Reino Unido, obteniéndose una tasa de diagnóstico del 28 % y el 12 % respectivamente. Las patologías más frecuentes se asociaron a los siguientes genes mutados: *JAG1/NOTCH2* (síndrome de Alagille), *ABCB4* y *ABCB11* (anomalías en el transporte de la bilis en el canalículo biliar), *SERPINA1* (deficiencia de alfa-1-antitripsina), *TJP2* (aumento de la permeabilidad paracelular), *MYO5B* y *VPS33B* (anomalías del tránsito intracelular de vesículas) y *DCDC2* (colangiopatía secundaria a anomalías ciliares).^{49,50}

En conclusión, consideramos que es necesario familiarizarnos con la complejidad diagnóstica de las colestasis genéticas en la infancia, entendiendo que este es un tema en constante cambio y evolución. Pacientes sin diagnóstico hoy pueden lograrlo en un futuro próximo. Finalmente, como en todas las enfermedades genéticas, los factores epigenéticos y ambientales pueden estar involucrados, y deben ser investigados. ■

REFERENCIAS

1. Álvarez F, Ciocca M. Colestasis genéticas: clasificación según el defecto celular. *Arch Argent Pediatr*. 2024;e202410380.
2. Ibrahim SH, Kamath BM, Loomes KM, Karpen SJ. Cholestatic liver diseases of genetic etiology: Advances and controversies. *Hepatology*. 2022;75(6):1627-46.
3. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):154-68.
4. Pinon M, Kamath BM. What's new in pediatric genetic cholestatic liver disease: advances in etiology, diagnostics and therapeutic approaches. *Curr Opin Pediatr*. 2024;36(5):524-36.
5. Bull LN, Carlton VE, Stricker NL, Baharloo S, DeYoung JA, Freimer NB, et al. Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease [PFIC-1] and Byler syndrome): evidence for heterogeneity. *Hepatology*. 1997;26(1):155-64.
6. Strautnieks SS, Kagalwalla AF, Tanner MS, Knisely AS, Bull L, Freimer N, et al. Identification of a locus for progressive

- familial intrahepatic cholestasis PFIC2 on chromosome 2q24. *Am J Hum Genet.* 1997;61(3):630-3.
7. de Vree JML, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Boosma PJ, Aten J, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(1):282-7.
8. Fu H, Zhao R, Jia X, Li X, Li G, Yin C. Neonatal Dubin-Johnson syndrome: biochemical parameters, characteristics, and genetic variants study. *Pediatr Res.* 2022;91(6):1571-8.
9. Zou TT, Zhu Y, Wan CM, Liao Q. Clinical features of sodiumtaurocholate cotransporting polypeptide deficiency in pediatric patients: case series and literature review. *Transl Pediatr.* 2021;10(4):1045-54.
10. van de Steeg E, Stránecký V, Hartmannová H, Nosková L, Hřebíček M, Wagenaar E, et al. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver. *J Clin Invest.* 2012;122(2):519-28.
11. Gao E, Cheema H, Waheed N, Mushtaq I, Erden N, Nelson-Williams C, et al. Organic solute transporter alpha deficiency: a disorder with cholestasis, liver fibrosis, and congenital diarrhea. *Hepatology.* 2020;71(5):1879-82.
12. Sultan M, Rao A, Elpeleg O, Vaz FM, Abu-Libdeh B, Karpen AJ, et al. Organic solute transporter-beta (SLC51B) deficiency in two brothers with congenital diarrhea and features of cholestasis. *Hepatology.* 2018;68(2):590-8.
13. Gissen P, Johnson CA, Morgan NV, Stapelbroek JM, Forshaw T, Cooper WN, et al. Mutations in VPS33B, encoding a regulator of SNARE-dependent membrane fusion, cause arthrogryposis–renal dysfunction–cholestasis (ARC) syndrome. *Nat Genet.* 2004;36(4):400-4.
14. Schneeberger PE, Nampoothiri S, Holling T, Yesodharan D, Alawi M, Knisely AS, et al. Biallelic variants in VPS50 cause a neurodevelopmental disorder with neonatal cholestasis. *Brain.* 2021;144(10):3036-49.
15. Aldrian D, Vogel GF, Frey TK, Ayyıldız Civan H, Ünlüsoy Aksu A, Avitzur Y, et al. Congenital diarrhea and cholestatic liver disease: phenotypic spectrum associated with MYO5B mutations. *J Clin Med.* 2021;10(3):481.
16. Esteve C, Francescato L, Tan PL, Bouchany A, De Leusse C, Marinier E, et al. Loss-of-function mutations in UNC45A cause a syndrome associating cholestasis, diarrhea, impaired hearing, and bone fragility. *Am J Hum Genet.* 2018;102(3):364-74.
17. Youssefian L, Vahidnezhad H, Saeidian AH, Sotoudeh S, Zeinali S, Uitto J. Gene-targeted next-generation sequencing identifies a novel CLDN1 mutation in consanguineous family with NISCH syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):396-8.
18. Hadj-Rabia S, Baala L, Vabres P, Hamel-Teillac D, Jacquemin E, Fabre M, et al. Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis: a tight junction disease. *Gastroenterology.* 2004;127(5):1386-90.
19. Kornitzer GA, Alvarez F. Case Report: A Novel Single Variant TJP2 Mutation in a Case of Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis. *JPGN Rep.* 2021;2(3):e087.
20. Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, Rushton P, Clark B, Parry DA, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. *Nat Genet.* 2014;46(4):326-8.
21. Lal BB, Alam S, Sibal A, Kumar K, Ramakrishna S, Shah V, et al. Genotype correlates with clinical course and outcome of children with tight junction protein 2 (TJP2) deficiency–related cholestasis. *Hepatology.* 2024;80(3):511-26.
22. Maddirevula S, Alhebbi H, Alqahtani A, Algoufi T, Alsaif H, Ibrahim N, et al. Identification of novel loci for pediatric cholestatic liver disease defined by KIF12, PPM1F, USP53, LSR, and WDR83OS pathogenic variants. *Genet Med.* 2019;21(5):1164-72.
23. Bull LN, Ellmers R, Foskett P, Strautnieks S, Sambrotta M, Czubkowski P, et al. Cholestasis Due to USP53 Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(5):667-73.
24. Uehara T, Yamada M, Umetsu S, Nittono H, Suzuki H, Fujisawa T, et al. Biallelic mutations in the LSR gene cause a novel type of infantile intrahepatic cholestasis. *J Pediatr.* 2020;221:251-4.
25. Wu S-H, Hsu JS, Chen HL, Chien MM, Wu JF, Ni YH, et al. Plectin mutations in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology.* 2019;70(6):2221-4.
26. Gomez-Ospina N, Potter CJ, Xiao R, Manickam K, Kim MS, Kim KH, et al. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Commun.* 2016;7:10713.
27. Li ZD, Li YCh, Zhao J, Wang JS, Xie XB. NR1H4 disease: rapidly progressing neonatal intrahepatic cholestasis and early death. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):171.
28. Ünlüsoy Aksu A, Das SK, Nelson-Williams C, Jain D, Özbay Hoşnut F, et al. Recessive mutations in KIF12 cause high gamma-glutamyltransferase cholestasis. *Hepatol Commun.* 2019;3(4):471-7.
29. Roelandt P, Antoniou A, Libbrecht L, Van Steenberghe W, Laleman W, Verslype C, et al. HNF1B deficiency causes ciliary defects in human cholangiocytes. *Hepatology.* 2012;56(3):1178-81.
30. Pham DH, Kudira R, Xu L, Valencia CA, Ellis JL, Shi T, et al. Deleterious variants in abcc12 are detected in idiopathic chronic cholestasis and cause intrahepatic bile duct loss in model organisms. *Gastroenterology.* 2021;161(1):287-300.e16.
31. Li L, Krantz ID, Deng YU, Genin A, Banta AB, Collins CC, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet.* 1997;16(3):243-51.
32. McDaniell R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, Pai A, Krantz ID, Piccoli DA, et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *Am J Hum Genet.* 2006;79(1):169-73.
33. Kamath BM, Bauer RC, Loomes KM, Chao G, Gerfen J, Hutchinson A, et al. NOTCH2 mutations in Alagille syndrome. *J Med Genet.* 2012;49(2):138-44.
34. Grammatikopoulos T, Sambrotta M, Strautnieks S, Foskett P, Knisely AS, Wagner B, et al. Mutations in DCDC2 (doublecortin domain containing protein 2) in neonatal sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2016;65(6):1179-87.
35. Mandato C, Siano MA, Nazzaro L, Gelzo M, Francelanci P, Rizzo F, et al. A ZFYVE19 gene mutation associated with neonatal cholestasis and cilia dysfunction: case report with a novel pathogenic variant. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):179.
36. Hassan S, Wolf MTF, Umaña LA, Malik S, Uddin N, Andersen J, et al. Homozygous NEK8 mutations in siblings with neonatal cholestasis progressing to end-stage liver, renal, and cardiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):e19-22.
37. Strongin A, Heller T, Doherty D, Glass IA, Parisi MA, Bryant J, et al. Characteristics of liver disease in 100 individuals with Joubert syndrome prospectively evaluated at a single center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):428-35.
38. Berauer J-P, Mezina AI, Okou DT, Sabo A, Muzny DM, Gibbs RA, et al. Identification of polycystic kidney disease 1 like 1 gene variants in children with biliary atresia splenic malformation syndrome. *Hepatology.* 2019;70(3):899-910.
39. Lykaviris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1996;75(1):67-70.

40. Kidd VJ, Wallace RB, Itakura K, Woo SL. Alpha 1-antitrypsin deficiency detection by direct analysis of the mutation in the gene. *Nature*. 1983;304(5923):230-4.
41. Leslie ND, Immerman EB, Flach JE, Florez M, Fridowich-Kell JL, Elsas LJ. The human galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene. *Genomics*. 1992;14(2):474-80.
42. Gong JY, Setchell KDR, Zhao J, Zhang W, Wolfe B, Lu Y, et al. Severe neonatal cholestasis in cerebrotendinous xanthomatosis: genetics, immunostaining, mass spectrometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(5):561-8.
43. Klootwijk ED, Reichold M, Helip-Wooley A, Tolaymat A, Broeker C, Robinette SL, et al. Mistargeting of peroxisoma EHHADH and inherited renal Fanconi's syndrome. *N Engl J Med*. 2014;370(2):129-38.
44. Heubi JE, Setchell KDR, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):671-87.
45. Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, Setchell KDR, Davit-Spraul A, Vincent I, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1310-20.e1-3.
46. Álvarez F. Defectos de la síntesis de los ácidos biliares. En Álvarez F, Ciocca M, Ramonet M. *Hepatología para pediatras: guía práctica para el manejo clínico*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Panamericana; 2020:67-72.
47. Gardin A, Ruiz M, Beime J, Cananzi M, Rathert M, Rohmer B, et al. Δ 4-3-oxo-5 β -reductase deficiency: favorable outcome in 16 patients treated with cholic acid. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):383.
48. Heubi JE, Setchell KDR, Jha P, Buckley D, Zhang W, Rosenthal P, et al. Treatment of bile acid amidation defects with glycocholic acid. *Hepatology*. 2015;61(1):268-74.
49. Karpen S, Kamath BM, Alexander JJ, Ichetovkin I, Rosenthal P, Sokol RJ, et al. Use of a Comprehensive 66-Gene Cholestasis Sequencing Panel in 2171 Cholestatic Infants, Children, and Young Adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(5):654-60.
50. Almes M, Spraul A, Ruiz M, Girard M, Roquelaure B, Laborde N, et al. Targeted-Capture Next-Generation Sequencing in Diagnosis Approach of Pediatric Cholestasis. *Diagnostics (Base)*. 2022;12(5):1169.



Genetic cholestasis: Clinical and laboratory features

Mirta Ciocca¹ , Fernando Álvarez²

ABSTRACT

In recent years, access to high-performance genetic techniques has allowed new diagnoses to become evident, allowing us to say today that genetic causes represent more than one-third of the etiologies of cholestasis in newborns and infants. When faced with a pediatric patient with cholestasis, with similar clinical and biochemical findings, an early genetic diagnosis will facilitate specific treatment, delay or exclude invasive diagnostic procedures (for example, liver biopsy), and offer genetic counseling to the family.

We recently published a classification of genetic cholestasis, considering how the molecular defect affects biliary secretion. In this opportunity, we briefly summarize each of them to facilitate their identification by the pediatrician, who is the first professional to detect them and promptly refer them to a high-complexity center.

Keywords: *cholestasis; genetics; testing; diagnosis; clinical course; cirrhosis.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10579.eng>

To cite: Ciocca M, Álvarez F. Genetic cholestasis: Clinical and laboratory features. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202410579.

¹ Pediatric Hepatology and Liver Transplantation, Hospital Alemán, City of Buenos Aires. Argentina; ² Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, University of Montreal, Canada.

Correspondence to Mirta Ciocca: mciocca@intramed.net

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 10-29-2024

Accepted: 2-10-25



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

Cholestasis in newborns and infants is the consequence of a variety of etiologies, infectious, malformation, immunologic, endocrinologic, toxic, or may be due to genetic defects. In pediatric hospitals, the most frequent causes of cholestasis are hereditary. It is important to note that most of these diseases are typical of pediatric age and are rarely diagnosed in adulthood. Specific characteristics in children with cholestasis will allow the primary care physician to decide whether to refer them to a high-complexity care center for subsequent characterization, administration of the appropriate treatment and required follow-up.¹

Cholestasis in newborns and infants is evidenced by the appearance of jaundice, which is noticed by the parents or the pediatrician and confirmed by laboratory tests. In addition, from the age of 5-6 months, the appearance of pruritus may be the most important symptom. In some hereditary diseases, the presence of associated malformations can guide the clinical diagnosis; however, their confirmation with the identification of the genetic mutation, in addition to giving certainty, can significantly help parents in cases of future pregnancies.²

The following describes the characteristics that will help in the differential diagnosis of progressive cholestasis of genetic origin, remembering that some mutations can cause recurrent cholestasis but with a benign evolution (*Table 1*). In certain circumstances, mutations in a single allele (heterozygous patients) will manifest with cholestasis of pregnancy, and this history in the patient's mother will collaborate with the diagnostic orientation when taking the clinical history. According to the patient's clinical presentation, starting the genetic evaluation with a targeted gene panel (next-generation sequencers) is advisable. If the diagnosis is inconclusive, whole exome or genome sequencing can be performed.^{1,3,4}

Recently, we published a classification of the causes of hereditary cholestasis, considering how the molecular defect affects biliary secretion. At this opportunity, it seems appropriate to briefly summarize the clinical features and laboratory tests for different hereditary diseases to facilitate their identification by the pediatrician.¹

ANOMALIES IN THE TRANSPORT OF BILIS COMPONENTS AT THE APICAL AND BASOLATERAL POLES

Apical pole

ATP8B1/FIC1

This entity, also known as Byler disease, is caused by homozygous mutations or heterozygous components of the *ATP8B1* gene on chromosome 18 (18q21), which encodes the FIC1 (familial intrahepatic cholestasis 1) protein. FIC1 is part of the type 4 subfamily of adenosine P-type triphosphatases, which translocate phospholipids in membranes. This protein, present in the apical membrane of hepatocytes, functions as an aminophospholipid translocase, carrying phospholipids from the outer layer toward the inner layer of the canalicular membrane. The *FIC1* gene is expressed in many extrahepatic epithelia (mainly intestine, pancreas, lung, and inner ear).

Patients may present with diarrhea, pancreatic involvement, pneumonia, abnormal sweat test, hearing loss, and growth retardation. The laboratory is characterized by cholestasis, with moderately elevated transaminases, gamma-glutamyl transferase (GGT), and cholesterol within normal limits.

Hepatic histological findings include hepatic canalicular cholestasis, giant cell transformation, periportal fibrosis, and progression to biliary cirrhosis.^{2,5}

ABCB11/BSEP

This disease is caused by bi-allelic mutations in the *ABCB11* gene (chromosomal 2q31), which encodes the bile salt export pump (BSEP). Mutations in BSEP disrupt the bile expulsion from the hepatocyte, causing increased intracellular concentration of bile salts, with consequent damage and predisposition to develop a carcinomatous transformation. Some mutations are associated with a more benign and recurrent course called "benign recurrent intrahepatic cholestasis".

Clinically, these patients present at an early age with jaundice, hepatomegaly, and growth retardation. Laboratory findings include increased bilirubin, normal GGT, high transaminases, and elevated alpha-fetoprotein. The disease can progress rapidly, with debilitating pruritus from 4 to 6 months, liver failure, and hepatocellular carcinoma. The information provided by an international registry made it possible to categorize these patients according to the

TABLE 1. Clinical characteristics of patients with neonatal cholestasis of genetic origin

Classification	Genes	GGT	Extrahepatic compromise	RBIC	ICP
Transport anomalies in the canalicular and basolateral membranes	<i>ATP8B1</i>	N	Diarrhea, hearing impairment, pancreatitis.	Yes	Yes
	<i>ABCB11</i>	N		Yes	Yes
	<i>ABCB4</i>	E		Yes	Yes
	<i>ABCC2</i>	E			
	<i>SLC10A1</i>	N			
	<i>SLC01B1</i>	N			
	<i>SLC51A-SLC51B</i>	E	Congenital diarrhea.		
Transit disturbances intracellular vesicles	<i>VIPAs39</i>	N	Arthrogryposis, renal dysfunction, ichthyosis.		
	<i>VPS33B</i>	N			
	<i>VPS33B</i> and <i>VIPAR</i>	N			
	<i>VPS50</i>	N	Developmental delay, microcephaly, hypoplasia of the corpus callosum, seizures.		
	<i>MYO5B</i>	N	Microvillus inclusion disease, diarrhea.		
Increased paracellular permeability	<i>UNC45A</i>	N	Congenital diarrhea, hearing impairment, bone fragility.		
	<i>CLDN1</i>	E	Ichthyosis, alopecia.		
	<i>TJP2</i>	N	Hearing impairment or deafness, neurological and respiratory compromise, renal tubular involvement, hypomyelination.	Yes	
	<i>USP53</i>	N	Hearing impairment.	Yes	
	<i>LSR</i>	N	Intellectual disability.		
Defect in the production of nuclear receptors	<i>PLEC</i>	N			
	<i>NR1H4</i>	N			Yes
Cholangiopathies with bile ducts paucity	<i>KIF12</i>	E	Hypothyroidism, short stature.		
	<i>HNF1B</i>	E	Renal and urinary tract abnormalities, diabetes, exocrine pancreatic insufficiency, hypomagnesemia, hyperuricemia, cognitive impairment.		
	<i>ABCC12</i>	N			
	<i>JAG1-NOTCH2</i> (Alagile syndrome)	E	Cardiovascular malformation, posterior embryotoxon, defects of the vertebral arches, cerebrovascular anomalies.		
Cholangiopathies secondary to ciliary anomalies	<i>DCDC2</i>	E	Renal disease, hearing impairment.		
	<i>ZFYVE19</i>	E			
	<i>INVS</i> , <i>NEK8</i> y <i>NPHP9</i>	E	Nephroptosis.		
	<i>CC2D2A</i> , <i>MKS1</i> y <i>TMEM216</i> (Meckel-Joubert syndrome)	E			
	<i>PKD1L1</i>		Splenic and cardiac malformations.		
Transport in cholangiocytes	<i>CFTR</i> (fibrocystic disease)	E	Pancreatic insufficiency.		
Disturbance of hepatocellular function	<i>SERPINA1</i> (alpha-1-antitrypsin deficiency)	E			
	<i>GALT</i>	E			
	<i>EHHAD</i>	E	Fanconi's syndrome.		
Errors in bile acids metabolism	<i>HSD3B7</i>	N			
	<i>AKR1D1</i>	N			
	<i>CYP27A1</i> (cerebrotendinous xantomatosis)	N	Neurological involvement, diarrhea.		
	<i>BAAT</i>	N			

GGT: gamma-glutamyl transferase; N: normal; E: elevated. RBIC: Recurrent benign intrahepatic cholestasis; ICP: intrahepatic cholestasis of pregnancy.

severity of the genetic defect, allowing us to predict more remarkable survival with native liver, the risk of hepatocellular carcinoma, and the response to treatment. Exceptionally, they may present cholangiocarcinoma or pancreatic adenocarcinoma.

Hepatic histology is characterized by giant cell transformation, chronic hepatitis with lobular inflammation, and progressive fibrosis.^{2,4,6}

ABCB4/MDR3

The disease is caused by biallelic mutations in the *ABCB4* gene (chromosome 7q21), which encodes p-glycoprotein 3 (multidrug-resistant protein 3, MDR3). This protein confers multidrug resistance and is the primary phospholipid transporter to bile. Elevated GGT characterizes this disease in response to injury of the biliary epithelium by hydrophobic bile salts in the absence of phospholipids.

The clinical presentation is highly variable, ranging from severe neonatal cholestasis to chronic cholestasis or cirrhosis in older children or adults. In addition, it may be associated with cholelithiasis, intrahepatic cholestasis during pregnancy, drug-induced cholestasis (such as contraceptive oral), and primary sclerosing cholangitis of small ducts.

Histological findings are also variable. In neonates, the proliferation of bile ducts, inflammatory infiltration, and portal and periportal fibrosis evolving into cirrhosis are observed.

In the follow-up of 38 patients with MDR3 deficiency, 50% of 26 patients diagnosed during childhood needed liver transplantation, compared to none of those diagnosed as adults. Hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma have been associated with this chronic cholestasis.^{2,4,7}

ABCC2/MRP2

Known as Dubin-Johnson syndrome (nowadays, once the genetic defect is known, it is called Dubin-Johnson disease), it is an autosomal recessive genetic disease more frequent in Spanish Jews. It is associated with mutations in the *ABCC2* gene (74 mutations have been described), which leads to a functional defect of the MRP2 protein, which is responsible for transporting conjugated bilirubin from the hepatocytes to the bile ducts for excretion.

Patients present persistent or intermittent conjugated hyperbilirubinemia during the neonatal period or later. Progressive liver involvement

has not been observed. Most of the publications consist of case reports.^{2,8}

Basolateral pole SLC10A1/NTCP

Sodium-taurocholate cotransporter polypeptide deficiency (NTCP) is an inherited disease first described in 2015. NTCP is involved in transporting bile acids from the blood to the hepatocytes (enterohepatic circuit), and its deficiency leads to an elevated level of circulating bile acids. Patients also present with hyperbilirubinemia and a mild increase in aspartate aminotransferase (AST).⁹

SLC01B1/OATP1B1 and 1B3

Referred to as Rotor disease, it is a rare, benign, autosomal recessive, inherited disease characterized by conjugated hyperbilirubinemia. Mutations in the *SLC01B1* and *SLC01B3* genes result in simultaneous and complete deficiency of the organic anion transporting polypeptides OATP1B1 and OATP1B3. Like Dubin-Johnson disease, mild jaundice begins after birth or during childhood.¹⁰

SLC51A-SLC51B/OSTα-OSTβ

Rare deficiencies of these sinusoidal or basolateral membrane proteins are characterized by cholestasis, fibrosis/cirrhosis, and congenital diarrhea.^{11,12}

INTRACELLULAR VESICLE TRANSIT ANOMALIES VIPAS39/SPE39; VPS33B/ VPS33B and VIPAR/VIPAR

They are autosomal recessive multisystemic diseases that manifest with neurogenic arthrogryposis, renal tubular dysfunction, ichthyosis, cholestasis, bile duct hypoplasia, and decreased GGT. They are frequently associated with platelet dysfunction. Patients die within the first year of life.¹³

VPS50/subunit of EARP/GARP11 complex

The disease is characterized by severe developmental delay, microcephaly, hypoplasia of the corpus callosum, seizures, transient neonatal cholestasis, and growth arrest.¹⁴

MYO5B/myosin Vb

Bi-allelic mutations of the *MYO5B* gene are identified in most patients diagnosed with villous inclusion disease. They present with intractable early-onset infantile diarrhea requiring

prolonged parenteral nutrition or intestinal transplantation. Up to 54% of patients develop persistent cholestasis with normal GGT and progressive liver disease that may require liver transplantation during childhood. Some cases show similarity to BSEP deficiency, with mild and transient cholestasis. In addition, patients with cholestasis, without intestinal involvement, have been described.^{2,4,15}

UNC45A/UNC45A associated with myosin

It is a rare genetic disease with syndromic manifestations that include cholestasis, congenital diarrhea, hearing impairment, and bone fragility.¹⁶

INCREASED PARACELLULAR PERMEABILITY

CLDN1/claudin-1

It manifests during the neonatal period with ichthyosis, sclerosing cholangitis, alopecia, and portal hypertension. The laboratory shows increased alanine aminotransferase (ALT) and GGT. Liver histology shows hepatocellular and canalicular cholestasis with biliary plugs, portal fibrosis, steatosis, ductal proliferation, and ductopenia. Hepatic transplantation does not usually resolve the extrahepatic manifestations.^{17,18}

TJP2/protein 2 of tight junctions

Patients present with severe cholestasis, low or normal serum GGT, and extrahepatic manifestations, including hearing impairment or sensorineural deafness, neurological and respiratory compromise, renal tubular involvement, hypomyelination, and myopia. Hepatic involvement may progress to severe liver disease, cirrhosis, and liver cancer in adolescents or adults. Extrahepatic involvement is not severe enough to contraindicate liver transplantation. In its heterozygous form, it can be responsible for benign recurrent cholestasis. A genotype-phenotype correlation capable of predicting the clinical course of the disease has been described. Patients carrying a truncated mutation in both alleles presented a more aggressive disease.¹⁹⁻²¹

USP53/ubiquitin-specific 53

He presents cholestasis with normal GGT and hearing impairment. The *USP53* gene interacts with *TJP2* and participates in the tight junction structures, presenting a phenotype similar to that associated with the *TJP2* gene mutation but milder.^{4,22,23}

LSR/lipoprotein receptor stimulated by lipolysis

Transient neonatal cholestasis, intellectual disability.^{22,24}

PLEC/plectin

The plectin that binds the cytoskeleton of the hepatocyte protects it from cholestatic injury. Cholestasis is described at 2 months with progression to cirrhosis and the need for transplantation at 2 years of age.²⁵

DEFECT IN THE PRODUCTION OF NUCLEAR RECEPTORS

NR1H4/Farsenoid X-receptor

It is characterized by early, progressive cholestasis, with normal GGT and early death or need for liver transplantation.^{26,27}

CHOLANGIOPATHIES ASSOCIATED WITH BILE DUCTS PAUCITY

KIF12/kinesin family member 12

It is associated with sclerosing cholangitis, low stature, and hypothyroidism.^{22,28}

HNF1B/HNF1 homeobox B

It is characterized by the presence of ciliary defects in the cholangiocytes. Clinically, it manifests cholestasis with elevated GGT or asymptomatic increase in transaminases. In addition, it is associated with renal and urinary tract abnormalities, diabetes, pancreatic exocrine insufficiency, hypomagnesemia, hyperuricemia, cognitive impairment, and hepatocellular carcinoma in pediatric patients.^{2,4,29}

ABCC12/ATP-binding cassette subfamily C, member 12

This gene is a member of the ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily; the encoded protein contains two ATP-binding domains and 12 transmembrane regions. Loss of function is associated with cholestasis, decreased GGT, and bile ducts paucity.³⁰

JAG1-NOTCH2/Jagged1 and its receptor - Notch2

Autosomal dominant disease, with variable penetrance, is known as Alagille syndrome, presenting progressive cholestasis with elevated GGT, peculiar facies, pruritus, butterfly wing vertebrae, xanthomas, posterior embryotox, vascular anomalies, and renal involvement. Patients linked to the *NOTCH2* mutation do not

usually present with the characteristic facies, which often guide us to the diagnosis.³¹⁻³³

CHOLANGIOPATHIES SECONDARY CILIARY ANOMALIES

Ciliopathies are rare causes of genetic cholestasis linked to the development of the bile ducts. The genes responsible for ciliary anomalies generate abnormal biliary structures, bile duct cysts, or ductopenia. One example is fibrocystic liver disease, which encompasses a diverse range of biliary conditions resulting from abnormalities in ductal plate remodeling. These conditions frequently involve the liver and kidneys.^{2,4}

***HNF1B/HNF1* “homeobox B”**

It is already described among the cholangiopathies associated with bile ducts paucity.

***DCDC2*/double-curtain Z-domain**

Neonatal sclerosing cholangitis, cholestasis with elevated GGT, renal disease, and hearing impairment.³⁴

ZFYVE19* “Zinc finger” *FYVE-19

Bile duct epithelial pyelopathy, cholestasis with elevated GGT, and phenotype of neonatal sclerosing cholangitis and congenital hepatic fibrosis.³⁵

***INVS*/inversin, *NEK8/NIMA* kinase-8, and *NPHP9*/nephrocystin**

Cholestasis, ciliopathy, bile ducts paucity, renal disease, congenital hepatic fibrosis.³⁶

***CC2D2A* “Coled-coil” C2 domain 2^a, *MKS1*/MKS complex and *TMEM216*/transmembrane protein 216**

Ciliopathy, cholestasis, Meckel-Joubert syndrome.³⁷

***PKD1L1*/polycystin 1**

Ciliopathy, biliary atresia with splenic malformations, cardiac malformations.³⁸

TRANSPORT IN CHOLANGIOCYTES ***CFTR*/chlorine channel**

Cystic fibrosis: variable phenotypes that may include increased transaminases, neonatal cholestasis, portal hypertension (biliary cirrhosis), and pancreatic insufficiency.³⁹

DISTURBANCE OF HEPATOCELLULAR FUNCTION

***SERPINA1*/alpha-1-antitrypsin**

Cholestasis and cirrhosis in childhood; emphysema in adults.⁴⁰

***GALT*/galactose-1-phosphate uridylyltransferase**

Galactosemia, cholestasis, and hepatic insufficiency.⁴¹

***CYP27A1*/27-hydroxylase**

It is a disorder of bile acid synthesis presenting with cerebrotendinous xanthomatosis, neonatal cholestasis without pruritus, neurological involvement, and diarrhea.⁴²

***EHHADH*/enoyl-CoA hydratase and 3-hydroxyl CoA dehydrogenase**

Cholestasis, peroxisome disease, Fanconi syndrome.⁴³

ERRORS OF BILE ACID METABOLISM

These are rare, autosomal recessive diseases caused by deficiencies of the enzymes involved in synthesizing or conjugating primary bile acids. They are the consequence of intracellular accumulation of atypical, hepatotoxic bile acids. They are clinically characterized by cholestasis without pruritus, GGT at the normal and normal or decreased serum bile acid level. They differ from progressive genetic cholestasis, which is also associated with normal GGT but with pruritus and increased serum bile acids.^{2,4}

***HSD3B7*/3 β -hydroxy-C27-steroid dehydrogenase**

Neonatal or later cholestasis, growth retardation, hepatosplenomegaly. Normal GGT, decreased serum bile acids. It responds to treatment with cholic acid, which, by producing CYP7A1 enzyme inhibition, reduces the production and excretion of toxic intermediates. Administration of ursodeoxycholic acid may lead to partial improvement; however, the absence of enzyme inhibition does not interrupt the synthesis of toxic intermediates.⁴⁴⁻⁴⁶

***AKR1D1*/4-3 oxosteroid 5 β reductase**

Neonatal cholestasis, growth retardation, hepatosplenomegaly, normal GGT, decreased bile acids. It responds to treatment with cholic acid.⁴⁵⁻⁴⁷

CYP27A1/27-hydroxylase

It has already been described as a hepatocellular disease caused by disturbances in the function of intracellular organelles or metabolic errors.

BAAT/amino amidation N-acetyltransferase

Neonatal cholestasis, growth retardation, hepatomegaly. Hepatic failure has been reported. Liver transplantation in severe cases. It responds to treatment with glycolic acid.⁴⁸

DISCUSSION

In recent years, access to high-throughput genetic techniques has allowed a notable increase in the diagnosis of genetic cholestasis, incorporating new entities and progressively reducing the so-called "idiopathic" cholestasis group. The incorporation and diffusion of next-generation sequencing (NGS), which allowed the simultaneous analysis of multiple genes, resulted in broader availability and reduced the cost and time to obtain the results. However, we must insist on the importance of clinical suspicion to avoid the overuse of these diagnostic studies.

In the presence of a neonate with cholestasis, with clinical and biochemical findings that evoke some of the diseases described, the performance of an early targeted gene panel will be instrumental in obtaining a definitive diagnosis to act accordingly.^{2,4}

A series of pediatric patients with cholestasis, etiologically characterized with next-generation sequencers, have been published in the last few years. Two multicenter studies, which included 603 and 2,171 patients, are worth mentioning. The first was conducted in France, and the second was in the United States, Canada, and the United Kingdom, with a 28% and 12% diagnosis rate, respectively. The most frequent pathologies were associated with the following mutated genes: *JAG1/NOTCH2* (Alagille syndrome), *ABCB4* and *ABCB11* (bile transport abnormalities in the biliary canaliculus), *SERPINA1* (alpha-1-antitrypsin deficiency), *TJP2* (increased paracellular permeability), *MYO5B* and *VPS33B* (vesicle intracellular transit abnormalities), and *DCDC2* (cholangiopathy secondary to ciliary abnormalities).^{49,50}

In conclusion, it is necessary to become familiar with the diagnostic complexity of genetic cholestasis in childhood, understanding that this is a constant change and evolution subject. Patients without a diagnosis today may achieve it shortly.

Finally, as in all genetic diseases, epigenetic and environmental factors may be involved and should be investigated. ■

REFERENCES

1. Álvarez F, Ciocca M. Colestasis genéticas: clasificación según el defecto celular. *Arch Argent Pediatr*. 2024;e202410380.
2. Ibrahim SH, Kamath BM, Loomes KM, Karpen SJ. Cholestatic liver diseases of genetic etiology: Advances and controversies. *Hepatology*. 2022;75(6):1627-46.
3. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):154-68.
4. Pinon M, Kamath BM. What's new in pediatric genetic cholestatic liver disease: advances in etiology, diagnostics, and therapeutic approaches. *Curr Opin Pediatr*. 2024;36(5):524-36.
5. Bull LN, Carlton VE, Stricker NL, Baharloo S, DeYoung JA, Freimer NB, et al. Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease [PFIC-1] and Byler syndrome): evidence for heterogeneity. *Hepatology*. 1997;26(1):155-64.
6. Strautnieks SS, Kagalwalla AF, Tanner MS, Knisely AS, Bull L, Freimer N, et al. Identification of a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis PFIC2 on chromosome 2q24. *Am J Hum Genet*. 1997;61(3):630-3.
7. de Vree JML, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Boosma PJ, Aten J, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(1):282-7.
8. Fu H, Zhao R, Jia X, Li X, Li G, Yin C. Neonatal Dubin-Johnson syndrome: biochemical parameters, characteristics, and genetic variants study. *Pediatr Res*. 2022;91(6):1571-8.
9. Zou TT, Zhu Y, Wan CM, Liao Q. Clinical features of sodium-taurocholate cotransporting polypeptide deficiency in pediatric patients: case series and literature review. *Transl Pediatr*. 2021;10(4):1045-54.
10. van de Steeg E, Stránecký V, Hartmannová H, Nosková L, Hřebíček M, Wagenaar E, et al. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver. *J Clin Invest*. 2012;122(2):519-28.
11. Gao E, Cheema H, Waheed N, Mushtaq I, Erden N, Nelson-Williams C, et al. Organic solute transporter alpha deficiency: a disorder with cholestasis, liver fibrosis, and congenital diarrhea. *Hepatology*. 2020;71(5):1879-82.
12. Sultan M, Rao A, Elpeleg O, Vaz FM, Abu-Libdeh B, Karpen AJ, et al. Organic solute transporter-beta (SLC51B) deficiency in two brothers with congenital diarrhea and features of cholestasis. *Hepatology*. 2018;68(2):590-8.
13. Gissen P, Johnson CA, Morgan NV, Stapelbroek JM, Forshew T, Cooper WN, et al. Mutations in VPS33B, encoding a regulator of SNARE-dependent membrane fusion, cause arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome. *Nat Genet*. 2004;36(4):400-4.
14. Schneeberger PE, Nampoothiri S, Holling T, Yesodharan D, Alawi M, Knisely AS, et al. Biallelic variants in VPS50 cause a neurodevelopmental disorder with neonatal cholestasis. *Brain*. 2021;144(10):3036-49.
15. Aldrian D, Vogel GF, Frey TK, Ayyıldız Civan H, Ünlüsoy Aksu A, Avitzur Y, et al. Congenital diarrhea and cholestatic liver disease: phenotypic spectrum associated with MYO5B

- mutations. *J Clin Med*. 2021;10(3):481.
16. Esteve C, Francescatto L, Tan PL, Bourchany A, De Leusse C, Marinier E, et al. Loss-of-function mutations in UNC45A cause a syndrome associated with cholestasis, diarrhea, impaired hearing, and bone fragility. *Am J Hum Genet*. 2018;102(3):364-74.
 17. Youssefian L, Vahidnezhad H, Saeidian AH, Sotoudeh S, Zeinali S, Uitto J. Gene-targeted next-generation sequencing identifies a novel CLDN1 mutation in a consanguineous family with NISCH syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):396-8.
 18. Hadj-Rabia S, Baala L, Vabres P, Hamel-Teillac D, Jacquemin E, Fabre M, et al. Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis: a tight junction disease. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1386-90.
 19. Kornitzer GA, Alvarez F. Case Report: A Novel Single Variant TJP2 Mutation in a Case of Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis. *JPGN Rep*. 2021;2(3):e087.
 20. Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, Rushton P, Clark B, Parry DA, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. *Nat Genet*. 2014;46(4):326-8.
 21. Lal BB, Alam S, Sibal A, Kumar K, Ramakrishna S, Shah V, et al. Genotype correlates with clinical course and outcome of children with tight junction protein 2 (TJP2) deficiency-related cholestasis. *Hepatology*. 2024;80(3):511-26.
 22. Maddirevula S, Alhebbi H, Alqahtani A, Algoufi T, Alsaif H, Ibrahim N, et al. Identification of novel loci for pediatric cholestatic liver disease defined by KIF12, PPM1F, USP53, LSR, and WDR83OS pathogenic variants. *Genet Med*. 2019;21(5):1164-72.
 23. Bull LN, Ellmers R, Foscett P, Strautnieks S, Sambrotta M, Czubkowski P, et al. Cholestasis Due to USP53 Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(5):667-73.
 24. Uehara T, Yamada M, Umetsu S, Nittono H, Suzuki H, Fujisawa T, et al. Biallelic mutations in the LSR gene cause a novel type of infantile intrahepatic cholestasis. *J Pediatr*. 2020;221:251-4.
 25. Wu S-H, Hsu JS, Chen HL, Chien MM, Wu JF, Ni YH, et al. Plectin mutations in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology*. 2019;70(6):2221-4.
 26. Gomez-Ospina N, Potter CJ, Xiao R, Manickam K, Kim MS, Kim KH, et al. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Commun*. 2016;7:10713.
 27. Li ZD, Li YCh, Zhao J, Wang JS, Xie XB. NR1H4 disease: rapidly progressing neonatal intrahepatic cholestasis and early death. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):171.
 28. Ünlüsoy Aksu A, Das SK, Nelson-Williams C, Jain D, Özbay Hoşnut F, et al. Recessive mutations in KIF12 cause high gamma-glutamyltransferase cholestasis. *Hepatol Commun*. 2019;3(4):471-7.
 29. Roelandt P, Antoniou A, Libbrecht L, Van Steenberghe W, Laleman W, Verslype C, et al. HNF1B deficiency causes ciliary defects in human cholangiocytes. *Hepatology*. 2012;56(3):1178-81.
 30. Pham DH, Kudira R, Xu L, Valencia CA, Ellis JL, Shi T, et al. Deleterious variants in abcc12 are detected in idiopathic chronic cholestasis and cause intrahepatic bile duct loss in model organisms. *Gastroenterology*. 2021;161(1):287-300.e16.
 31. Li L, Krantz ID, Deng YU, Genin A, Banta AB, Collins CC, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet*. 1997;16(3):243-51.
 32. McDaniel R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, Pai A, Krantz ID, Piccoli DA, et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *Am J Hum Genet*. 2006;79(1):169-73.
 33. Kamath BM, Bauer RC, Loomes KM, Chao G, Gerfen J, Hutchinson A, et al. NOTCH2 mutations in Alagille syndrome. *J Med Genet*. 2012;49(2):138-44.
 34. Grammatikopoulos T, Sambrotta M, Strautnieks S, Foscett P, Knisely AS, Wagner B, et al. Mutations in DCDC2 (doublecortin domain containing protein 2) in neonatal sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2016;65(6):1179-87.
 35. Mandato C, Siano MA, Nazzaro L, Gelzo M, Francalanci P, Rizzo F, et al. A ZFYVE19 gene mutation associated with neonatal cholestasis and cilia dysfunction: case report with a novel pathogenic variant. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):179.
 36. Hassan S, Wolf MTF, Umaña LA, Malik S, Uddin N, Andersen J, et al. Homozygous NEK8 mutations in siblings with neonatal cholestasis progressing to end-stage liver, renal, and cardiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):e19-22.
 37. Strongin A, Heller T, Doherty D, Glass IA, Parisi MA, Bryant J, et al. Characteristics of liver disease in 100 individuals with Joubert syndrome prospectively evaluated at a single center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):428-35.
 38. Berauer J-P, Mezina AI, Okou DT, Sabo A, Muzny DM, Gibbs RA, et al. Identification of polycystic kidney disease 1 like 1 gene variants in children with biliary atresia splenic malformation syndrome. *Hepatology*. 2019;70(3):899-910.
 39. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1996;75(1):67-70.
 40. Kidd VJ, Wallace RB, Itakura K, Woo SL. Alpha 1-antitrypsin deficiency detection by direct analysis of the mutation in the gene. *Nature*. 1983;304(5923):230-4.
 41. Leslie ND, Immerman EB, Flach JE, Florez M, Fridowich-Kell JL, Elsas LJ. The human galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene. *Genomics*. 1992;14(2):474-80.
 42. Gong JY, Setchell KDR, Zhao J, Zhang W, Wolfe B, Lu Y, et al. Severe neonatal cholestasis in cerebrotendinous xanthomatosis: genetics, immunostaining, mass spectrometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(5):561-8.
 43. Klootwijk ED, Reichold M, Helip-Wooley A, Tolaymat A, Broecker C, Robinette SL, et al. Mistargeting of peroxisoma EHHADH and inherited renal Fanconi's syndrome. *N Engl J Med*. 2014;370(2):129-38.
 44. Heubi JE, Setchell KDR, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):671-87.
 45. Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, Setchell KDR, Davit-Spraul A, Vincent I, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1310-20.e1-3.
 46. Álvarez F. Defectos de la síntesis de los ácidos biliares. In: Álvarez F, Ciocca M, Ramonet M. Hepatología para pediatras: guía práctica para el manejo clínico. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2020:67-72.
 47. Gardin A, Ruiz M, Beime J, Cananzi M, Rathert M, Rohmer B, et al. $\Delta 4$ -3-oxo-5 β -reductase deficiency: favorable outcome in 16 patients treated with cholic acid. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):383.
 48. Heubi JE, Setchell KDR, Jha P, Buckley D, Zhang W, Rosenthal P, et al. Treatment of bile acid amidation defects with glycocholic acid. *Hepatology*. 2015;61(1):268-74.
 49. Karpen S, Kamath BM, Alexander JJ, Ichetovkin I, Rosenthal P, Sokol RJ, et al. Use of a Comprehensive 66-Gene Cholestasis Sequencing Panel in 2171 Cholestatic Infants, Children, and Young Adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(5):654-60.

50. Almes M, Spraul A, Ruiz M, Girard M, Roquelaure B, Laborde N, et al. Targeted-Capture Next-Generation Sequencing in Diagnosis Approach of Pediatric Cholestasis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(5):1169.



Tumor paratiroideo atípico: causa infrecuente de hiperparatiroidismo primario en una adolescente

Martín O. Escudero¹ , María F. Kuspiel¹ , Alfredo Eymann¹ , Paola X. De la Iglesia Niveyro¹ , Guillermo Alonso¹

RESUMEN

El hiperparatiroidismo es una entidad poco frecuente en pediatría. Se define como la producción aumentada de hormona paratiroidea y puede deberse a un defecto primario de las glándulas paratiroides, hiperparatiroidismo primario, o a una producción de hormona paratiroidea compensadora para corregir estados hipocalcémicos de origen diverso, hiperparatiroidismo secundario.

Se describe el caso de una adolescente de 15 años de edad con una historia de varios meses de evolución con deterioro del rendimiento escolar, crisis de ansiedad, pérdida de peso y taquicardia. El laboratorio reflejó hipercalcemia, hipofosfatemia, hormona paratiroidea aumentada e hipovitaminosis D, y los estudios por imágenes evidenciaron compromiso óseo generalizado y una formación nodular paratiroidea. Se realizó paratiroidectomía y hemitiroidectomía derecha, tras lo cual presentó síndrome de hueso hambriento persistente. El diagnóstico anatomopatológico fue de tumor paratiroideo atípico.

Describimos la forma de presentación, los resultados de los diferentes exámenes complementarios realizados y la evolución a corto y largo plazo.

Palabras clave: hiperparatiroidismo primario; hipercalcemia; neoplasias de las paratiroides; adenoma; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10589>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10589.eng>

Cómo citar: Escudero MO, Kuspiel MF, Eymann A, De la Iglesia Niveyro PX, Alonso G. Tumor paratiroideo atípico: causa infrecuente de hiperparatiroidismo primario en una adolescente. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202410589.

¹ Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Martín O. Escudero: martin.escudero@hospitalitaliano.org.ar.

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-11-2024

Aceptado: 16-12-2024



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

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo se define como la producción aumentada de hormona paratiroidea (PTH), que puede deberse a un defecto primario de las glándulas paratiroides, hiperparatiroidismo primario (HPTP), o a una producción compensadora de PTH, por lo general para corregir estados hipocalcémicos de origen diverso, hiperparatiroidismo secundario.¹

En pacientes adultos, existen muchas publicaciones sobre epidemiología, curso clínico y resultados del tratamiento del HPTP.^{2,3} Por el contrario, en pediatría esta entidad es poco frecuente y se presenta con síntomas inespecíficos, por lo que, para arribar a su diagnóstico, se necesita un alto índice de sospecha.^{1,4,5} El tumor paratiroideo atípico define a un subgrupo de neoplasias paratiroides raras con ciertas características histológicas compartidas con el carcinoma paratiroideo, pero que carecen de signos inequívocos de malignidad y con un potencial maligno incierto.^{6,7} Son muy infrecuentes en la población pediátrica con solo unos pocos casos reportados en la literatura.^{8,9} Por tal motivo, se presenta una paciente de 15 años con diagnóstico de HPTP con grave daño de órganos blanco, causado por un tumor paratiroideo atípico.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una adolescente de 15 años de edad con una historia de crisis de angustia, deterioro del rendimiento escolar, disminución de la fuerza muscular, pérdida de peso y taquicardia de aproximadamente un año de duración. En los meses previos al diagnóstico, agregó poliuria y polidipsia; consumía aproximadamente 7 litros de agua por día.

Inicialmente, el cuadro fue interpretado como trastorno de ansiedad, potomanía y aparentes infecciones urinarias a repetición, pero frente a la persistencia de estos signos y síntomas, su pediatra de cabecera solicitó un laboratorio que evidenció anemia e hipercalcemia grave. Para descartar una enfermedad neoplásica, se realizó una tomografía de cuerpo entero que evidenció una masa heterogénea de 42 mm de longitud en la región posteroinferior del lóbulo tiroideo derecho, además de litiasis renal y lesiones óseas focales múltiples, blásticas y líticas, con mayor compromiso en pelvis. Con estos hallazgos, recibió tratamiento con hiperhidratación, furosemida y pamidronato, y se

decidió su derivación a nuestra institución.

En la evaluación inicial, presentaba adelgazamiento, disminución grave del trofismo muscular y palidez, con un peso de 36,5 kg (Z -2,5) e índice de masa corporal de 15,3 kg/m² (Z -2,5). Se constató dificultad en la deambulación por debilidad, taquicardia en reposo (116 latidos por minuto) e hipertensión arterial (137/90 mmHg). Se palpaba una tumoración en la región cervical anterior, y el resto del examen físico no presentaba hallazgos para destacar. La paciente no recibía medicaciones previamente y no presentaba otros antecedentes personales o familiares de relevancia.

El laboratorio mostró hipercalcemia (calcio total 13,1 mg/dL, calcio iónico 1,74 mmol/L) con albúmina sérica normal (3,55 g/dL), fosfatasa alcalina aumentada (972 UI/L), hipomagnesemia (0,8 mg/dl), hipofosfatemia (2 mg/dl), hipovitaminosis D (7,9 ng/mL) y PTH de 6432,6 pg/mL (valor normal 8,7-77,1 pg/mL). Los hallazgos clínicos sumados a la presencia de hipercalcemia, hipofosfatemia y una PTH significativamente aumentada fueron altamente sugestivos de HPTP. Presentaba valores normales de hormona de crecimiento, prolactina, insulina y perfil tiroideo.

Se realizaron radiografías de cráneo, manos, abdomen, pelvis, columna vertebral y miembros inferiores, que evidenciaron marcado compromiso óseo (*Figuras 1 y 2*), y una densitometría corporal con baja masa ósea (columna lumbar Z -4,3). El estudio centellográfico con sestamibi y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT-TC) de cuerpo entero mostraron una voluminosa formación nodular localizada detrás del lóbulo tiroideo derecho compatible con tejido paratiroideo hiperfuncionante (*Figura 3*) y múltiples lesiones óseas, con tumores pardos a nivel del cuerpo esternal, maxilar inferior izquierdo, pelvis y fémures.

Con el objetivo de disminuir la calcemia, recibió hiperhidratación, furosemida y, en el transcurso de su internación, tres infusiones de pamidronato disódico (40 mg) como inhibidor de la resorción ósea.

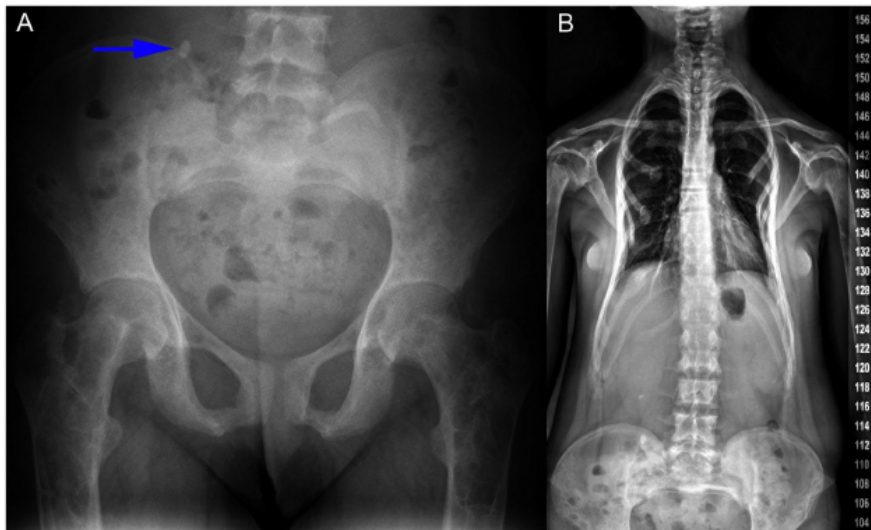
Con respecto al abordaje quirúrgico, debido a que la paciente presentaba factores de riesgo de malignidad (masa palpable mayor de 3 cm, hipercalcemia grave y aumento marcado de PTH),⁶ se realizó paratiroidectomía subtotal con lobectomía tiroidea derecha, donde no se observó compromiso de la cápsula, invasión vascular o

FIGURA 1. A: Radiografía de calota. B: Radiografía de mano derecha



A. Lesiones por resorción ósea en apariencia de cráneo en sal y pimienta.
B. Resorción subperióstica con adelgazamiento cortical de falanges y metacarpo.

FIGURA 2. A: Radiografía de pelvis frente. B: Espinograma



A. Osteítis fibrosa quística del hueso iliaco y fémures. Resorción subcondral de la articulación sacroilíaca. Flecha azul: imagen radiopaca atribuible a litiasis renal.
B. Resorción subcondral costal bilateral que altera la configuración del tórax. Altura de los cuerpos vertebrales disminuida, con bandas escleróticas en los platillos vertebrales y aumento de la resorción ósea subperióstica vertebral.

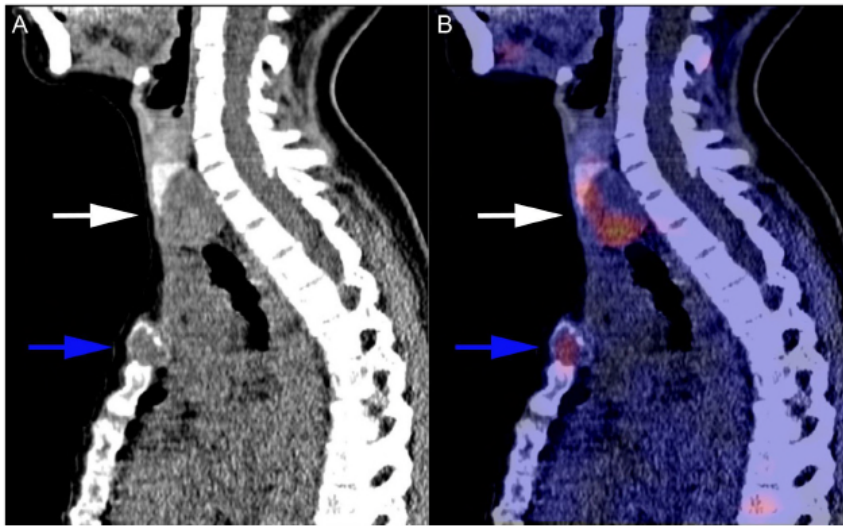
del tejido adyacente. Durante la intervención, se realizaron determinaciones seriadas de PTH con disminución del 93 % de los valores. La anatomía patológica reveló hallazgos compatibles con tumor paratiroideo atípico según los criterios de la Organización Mundial de la Salud 2022 (Figura 4).⁶

Como complicaciones posquirúrgicas, la paciente evolucionó con síndrome de hueso

hambriento grave con hipocalcemia sintomática (nadir de 7 mg/dl), hipofosfatemia (nadir de 2,3 mg/dl) y fosfatasa alcalina persistentemente aumentada, por lo que requirió correcciones intravenosas con gluconato de calcio durante 12 días, y luego dosis altas de calcio y fósforo vía oral. Permaneció internada durante 33 días.

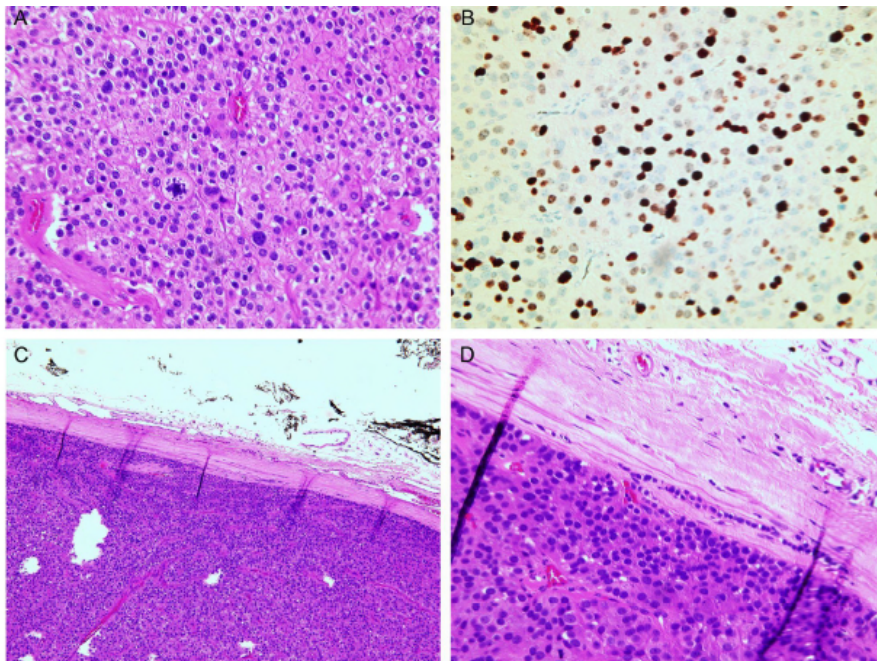
A dos años de seguimiento ambulatorio, presenta valores de calcemia, fosfatemia,

FIGURA 3. Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT-TC)



A y B. Flechas blancas: aumento de la captación del radiotrazador en formación nodular de cuello. Flechas azules: tumor pardo en esternón.

FIGURA 4. Anatomía patológica del tumor paratiroideo



A. Proliferación epitelial con algunos núcleos atípicos y figuras mitóticas (Hematoxilina eosina 40x).

B. Índice de proliferación Ki67 que muestra una positividad en 30-35 % de las células (40x).

C y D. Crecimiento expansivo con presencia de cápsula fibrosa, sin invasión a tejidos adyacentes (Hematoxilina eosina 20x y 40x).

magnesemia y PTH estables bajo tratamiento con colecalciferol 6000 unidades/día. Además, se realizó el estudio genético (secuenciación masiva paralela) mediante un panel de hiperparatiroidismo con 14 genes, incluyendo

la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (*MEN1*) y aquellos involucrados en el hiperparatiroidismo y tumor de mandíbula (HPT-JT), con resultados negativos.

DISCUSIÓN

La mayoría de la literatura publicada sobre HPTP describe a pacientes adultos, especialmente mujeres posmenopáusicas. Por el contrario, hay escasa información sobre la etiología y las consecuencias a corto y largo plazo de la enfermedad en pacientes pediátricos.^{1,3,10}

El HPTP en pediatría se diferencia de la variante adulta en varios aspectos. La forma de presentación más frecuente en adultos es la detección, asintomática, de hipercalcemia en análisis de rutina.^{1,2} Por el contrario, en niños y adolescentes la enfermedad suele ser sintomática al momento del diagnóstico y con una gran morbilidad asociada (el 80 % con síntomas graves), pudiendo tener un compromiso renal y óseo grave.^{4,5} Se describen presentaciones con síntomas vagos e inespecíficos como falta de apetito, pérdida de peso, dolor abdominal, poliuria, náuseas, debilidad y síntomas neuropsiquiátricos como ansiedad y depresión.^{11,12} Presentan mayor frecuencia de crisis hipercalcémicas, litiasis renal y, en el posoperatorio inmediato, se describe un riesgo aumentado de síndrome de hueso hambriento debido a una mayor prevalencia de afectación esquelética.^{1,10}

Nuestra paciente presentó muchas de estas características: una historia prolongada de síntomas inicialmente vagos y poco orientadores, daño de órgano blanco renal y óseo al momento del diagnóstico, y síndrome de hueso hambriento grave en el posoperatorio inmediato.

Con respecto a la etiología, tiene una distribución etaria bimodal, con diferentes causas en lactantes y niños o adolescentes.^{5,13} En niños y adolescentes, el HPTP suele ser causado por un adenoma simple (90 %) o adenomas múltiples, anteriormente denominado hiperplasia paratiroidea (10 %).^{4,6} Puede ser esporádico (65 % a 70 %) o familiar (27 % a 31 %), y ser una forma de presentación de varios trastornos sindrómicos, como el *MEN1*.^{5,10-12} Nuestra paciente no tenía antecedentes médicos personales o familiares de tumores relacionados, no presentaba otras alteraciones hormonales relevantes, y el estudio genético mediante panel de hiperparatiroidismo fue negativo, por lo que se asumió su enfermedad como aislada y esporádica.

El tumor paratiroideo atípico y el carcinoma paratiroideo son extremadamente raros en pacientes pediátricos, con solo unos pocos casos informados en la literatura. Antiguamente denominado adenoma paratiroideo atípico,

el término tumor paratiroideo atípico se ha utilizado para definir a un subgrupo de neoplasias paratiroideas raras con ciertas características histológicas compartidas con el carcinoma paratiroideo, pero que carecen de signos inequívocos de malignidad.⁶ Presentan manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio más graves que los adenomas típicos y, considerando que su potencial maligno y futuro son inciertos, se sugiere un seguimiento cuidadoso y estricto.^{7,14} Se ha recomendado realizar en tumores atípicos el estudio genético de variantes del gen *CDC73* en línea germinal, asociada al síndrome HPT-JT, entidad con un riesgo de carcinoma de hasta un 15 % y un mayor riesgo de recidiva, el cual fue negativo en nuestra paciente.^{7,15}

En pediatría, hasta el momento solo hemos encontrado algunos reportes de casos de pacientes con tumores paratiroideos atípicos, en los cuales se describen mujeres adolescentes con manifestaciones graves debido a retrasos en el diagnóstico, al igual que nuestra paciente.^{8,9}

El HPTP es infrecuente en pediatría y más aún el tumor paratiroideo atípico. Se necesita alto índice de sospecha para arribar al diagnóstico. Debe considerarse en pacientes con historia de pérdida de peso, poliuria, fatiga, debilidad y síntomas neuropsiquiátricos como ansiedad y depresión. ■

REFERENCIAS

1. Roizen J, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Assoc.* 2012;75(9):425-34.
2. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Hathcock MA, Melton LJ 3rd, Wermers RA. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone.* 2015;73:1-7.
3. Minisola S, Arnold A, Belaya Z, Brandi ML, Clarke BL, Hannan FM, et al. Epidemiology, pathophysiology, and genetics of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2315-29.
4. Belcher R, Metrailler AM, Bodenner DL, Stack BC Jr. Characterization of hyperparathyroidism in youth and adolescents: a literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(3):318-22.
5. Alagaratnam S, Kurzawinski TR. Aetiology, diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children: New trends. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(6):365-75.
6. Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, Perren A, Gill AJ. Overview of the 2022 WHO classification of parathyroid tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):64-89.
7. Saponaro F, Pardi E, Mazoni L, Borsari S, Torregrossa L, Apicella M, et al. Do patients with atypical parathyroid adenoma need close follow-up? *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(11):e4565-79.
8. Boro H, Alam S, Kubihal V, Khaliwada S, Kubihal S, Agarwal S, et al. Atypical parathyroid adenoma: Severe

- manifestations in an adolescent girl. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;28(1):91-100.
9. Carvalho ARTB, Araújo PH de, Romani FA do P, Barra BB. Atypical parathyroid adenoma with severe bone manifestations in early adolescence. *BMJ Case Rep.* 2024;17(4):e259760.
10. Boro H, Khatiwada S, Alam S, Kubihal S, Dogra V, Malla S, et al. The spectrum of manifestations of primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;28(3):178-87.
11. Pashtan I, Grogan RH, Kaplan SP, Devon K, Angelos P, Liu D, et al. Primary hyperparathyroidism in adolescents: the same but different. *Pediatr Surg Int.* 2013;29(3):275-9.
12. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suarez L, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics.* 2005;115(4):974-80.
13. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(4):508-15.
14. Barale M, Nervo A, Craparo A, Pusterla A, Retta F, Maiorino F, et al. Recurrence and mortality rate in an Italian multi-center case series of parathyroid atypical adenomas and carcinomas. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1158474.
15. Cetani F, Marcocci C, Torregrossa L, Pardi E. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(7):R441-64.



Atypical parathyroid tumor: A rare cause of primary hyperparathyroidism in an adolescent

Martín O. Escudero¹ , María F. Kuspiel¹ , Alfredo Eymann¹ , Paola X. De la Iglesia Niveyro¹ , Guillermo Alonso¹

ABSTRACT

Hyperparathyroidism is a rare entity in pediatrics. It is defined as the increased production of parathyroid hormone. It may be due to a primary defect of the parathyroid glands (primary hyperparathyroidism) or to a compensatory parathyroid hormone production to correct hypocalcemia states of various origins (secondary hyperparathyroidism).

We describe the case of a 15-year-old adolescent girl with a history of several months of deteriorating school performance, anxiety crises, weight loss, and tachycardia. Laboratory results showed hypercalcemia, hypophosphatemia, increased parathyroid hormones, and hypovitaminosis D; imaging studies showed generalized bone involvement and parathyroid nodular formation. A parathyroidectomy and right hemithyroidectomy were performed, after which she presented persistent hungry bone syndrome. The anatomopathological diagnosis was an atypical parathyroid tumor.

We describe the form of presentation, the results of the different complementary tests performed, and the short- and long-term evolution.

Keywords: primary hyperparathyroidism; hypercalcemia; parathyroid neoplasms; adenoma; pediatrics.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10589.eng>

To cite: Escudero MO, Kuspiel MF, Eymann A, De la Iglesia Niveyro PX, Alonso G. Atypical parathyroid tumor: A rare cause of primary hyperparathyroidism in an adolescent. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):202410589.

¹ Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Martín O. Escudero: martin.escudero@hospitalitaliano.org.ar.

Funding: None.

Conflict of interest: None to declare.

Received: 11-10-2024

Accepted: 12-16-2024



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

INTRODUCTION

Hyperparathyroidism is defined as an increased production of parathyroid hormone (PTH), which may be due to a primary defect of the parathyroid glands, primary hyperparathyroidism (PHPT), or to a compensatory production of PTH, usually to correct hypocalcemic states of various origin, secondary hyperparathyroidism.¹

There are many publications on the epidemiology, clinical course, and treatment outcomes of PHPT in adult patients.^{2,3}

On the contrary, in pediatrics, this entity is infrequent and presents with non-specific symptoms, so a high index of suspicion is needed to reach a diagnosis.^{1,4,5} Atypical parathyroid tumor defines a subgroup of rare parathyroid neoplasms with certain histologic features shared with parathyroid carcinoma but lacking unequivocal signs of malignancy and with uncertain malignant potential.^{6,7} They are very infrequent in the pediatric population, with only a few cases reported in the literature.^{8,9}

For this reason, we present a patient of 15 years old with a diagnosis of PHPT with severe target organ damage caused by an atypical parathyroid tumor.

CLINICAL CASE

We present a 15-year-old female adolescent with a history of anxiety crises, impaired school performance, decreased muscle strength, weight loss, and tachycardia of approximately one year's duration. In the months before diagnosis, she added polyuria and polydipsia; she consumed approximately 7 liters of water per day.

Initially, the picture was interpreted as anxiety disorder, potomania, and apparent repeated urinary tract infections. However, due to the persistence of these signs and symptoms, her pediatrician requested a laboratory test that showed anemia and severe hypercalcemia. To rule out neoplastic disease, a whole-body CT scan was performed, which revealed a heterogeneous mass of 42 mm in length in the posteroinferior region of the right thyroid lobe, in addition to renal lithiasis and multiple focal bony lesions, blastic and lytic, with greater involvement in the pelvis. With these findings, she was treated with hyperhydration, furosemide, and pamidronate, and it was decided to refer her to our institution.

On initial evaluation, she was thin, with severe muscle waste and pallor, and her weight was 36.5 kg (Z -2.5) and a body mass index of 15.3 kg/m² (Z -2.5). Difficulty in ambulation due

to weakness, tachycardia at rest (116 beats per minute), and arterial hypertension (137/90 mmHg) were noted. A tumor was palpable in the anterior cervical region, and the rest of the physical examination did not present findings of note. The patient had not received any previous medications and had no other relevant personal or family history.

Laboratory showed hypercalcemia (total calcium 13.1 mg/dL, ionic calcium 1.74 mmol/L) with normal serum albumin (3.55 g/dL), increased alkaline phosphatase (972 IU/L), hypomagnesemia (0.8 mg/dL), hypophosphatemia (2 mg/dL), hypovitaminosis D (7.9 ng/mL) and PTH of 6432.6 pg/mL (normal value 8.7-77.1 pg/mL). The clinical findings added to hypercalcemia, hypophosphatemia, and a significantly increased PTH, which highly suggest PHPT. She had normal growth hormone, prolactin, insulin, and thyroid profile.

X-rays of the skull, hands, abdomen, pelvis, spine, and lower limbs showed marked bone involvement (*Figures 1 and 2*) and body densitometry with low bone mass (lumbar spine Z -4.3). The scintigraphic study with sestamibi and whole-body single photon emission computed tomography (SPECT-CT) showed a voluminous nodular formation located behind the right thyroid lobe compatible with hyperfunctioning parathyroid tissue (*Figure 3*) and multiple bone lesions, with brown tumors at the level of the sternal body, left lower jaw, pelvis, and femurs.

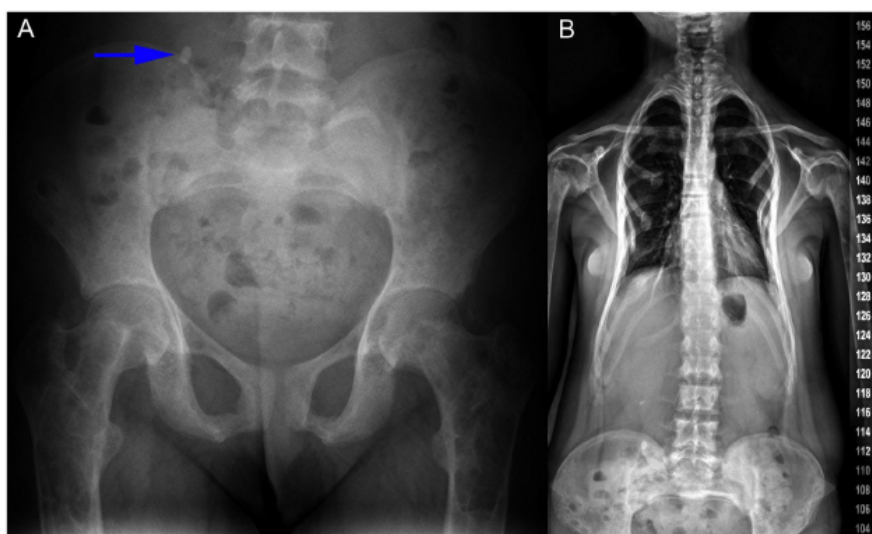
To reduce calcemia, she received hyperhydration, furosemide, and, during her hospitalization, three infusions of pamidronate disodium (40 mg) as a bone resorption inhibitor.

Regarding the surgical approach, because the patient had risk factors for malignancy (palpable mass larger than 3 cm, severe hypercalcemia, and marked increase in PTH),⁶ subtotal parathyroidectomy with right thyroid lobectomy was performed; no involvement of the capsule, invasion of vessels or adjacent tissues was observed. During the intervention, serial PTH determinations were performed with a decrease of 93% of the values. The pathological anatomy revealed findings compatible with atypical parathyroid tumors according to the World Health Organization 2022 criteria (*Figure 4*).⁶

As postoperative complications, the patient evolved with bone syndrome severe starvation with symptomatic hypocalcemia (nadir of 7 mg/dL), hypophosphatemia (nadir of 2.3 mg/dL), and persistently increased alkaline phosphatase, for

FIGURE 1. A: Skull radiograph. B: X-ray of the right hand

A. Bone resorption lesions in salt-and-pepper skull appearance.
B. Subperiosteal resorption with cortical thinning of phalanges and metacarpus.

FIGURE 2. A: X-ray of the pelvis in front. B: Spinogram

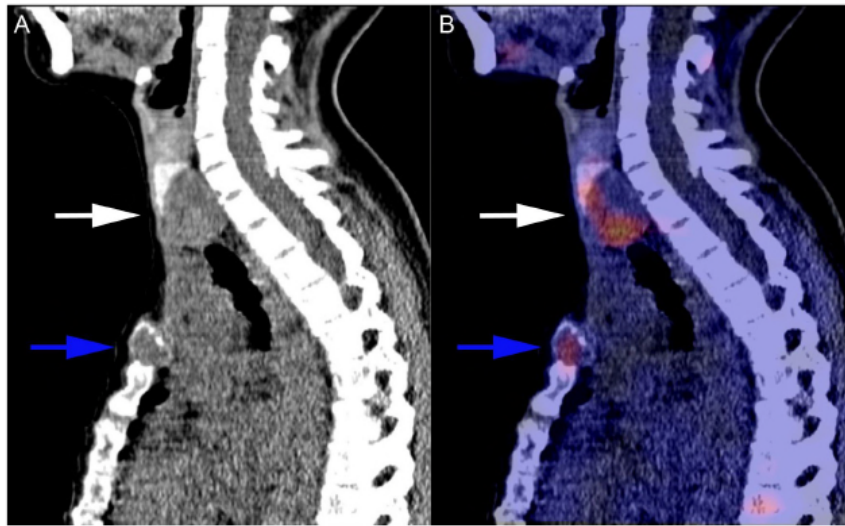
A. Cystic fibrous osteitis of the ilium and femurs. Subchondral resorption of the sacroiliac joint. Blue arrow: image attributable to renal lithiasis.

B. Bilateral costal subchondral resorption that alters the configuration of the thorax. Height of the vertebral bodies decreased, with sclerotic bands in the vertebral plates and increased vertebral subperiosteal bone resorption.

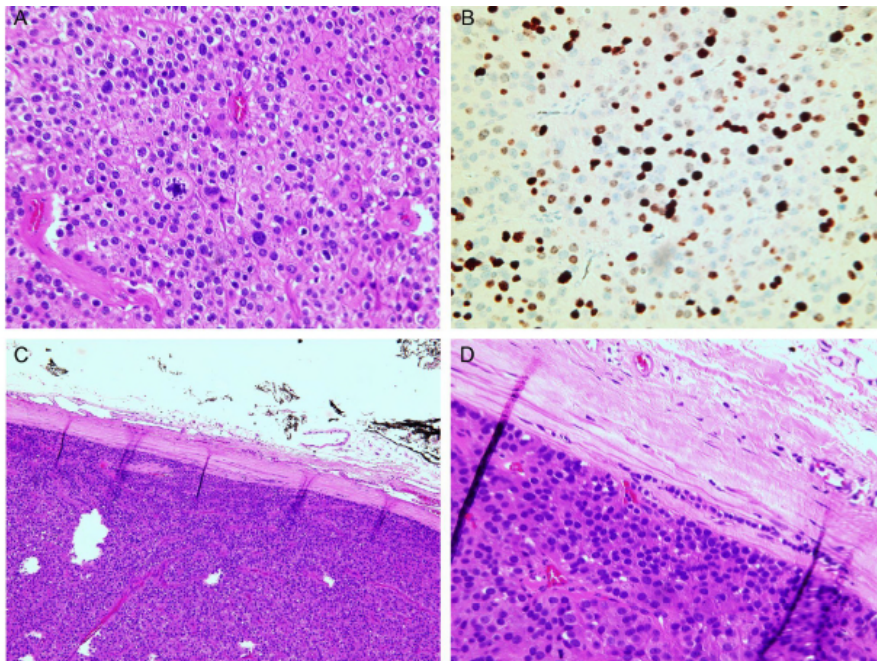
which she required intravenous corrections with calcium gluconate during 12 days, and then high doses of calcium and phosphorus orally. She remained hospitalized for 33 days.

At two years of ambulatory follow-up, she presented calcemia and phosphatemia values; magnesemia and PTH were stable under treatment with 6000 units/day of

cholecalciferol. In addition, a genetic study (massively parallel sequencing) was performed using a hyperparathyroidism panel with 14 genes, including multiple endocrine neoplasia type 1 (*MEN1*) and those involved in hyperparathyroidism and jaw tumor (*HPT-JT*), with negative results.

FIGURE 3. Single photon emission computed tomography (SPECT-CT)

A and B. White arrows: increased radiotracer uptake in nodular neck formation. Blue arrows: brown tumor in the sternum.

FIGURE 4. Pathological anatomy of parathyroid tumor

A. Epithelial proliferation with atypical nuclei and mitotic figures (hematoxylin-eosin 40×).

B. Ki67 proliferation index showing positivity in 30-35% of the cells (40×).

C and D. Expansive growth with the presence of fibrous capsule, without invasion to adjacent tissues (hematoxylin-eosin 20× and 40×).

DISCUSSION

Most of the published literature on PHPT describes adult patients, especially postmenopausal women. In contrast, there is scant information on etiology and the disease's

short- and long-term consequences in pediatric patients.^{1,3,10}

Pediatric PHPT differs from the adult variant in several respects. The most frequent form of presentation in adults is the asymptomatic

detection of hypercalcemia in routine tests.^{1,2} In contrast, in children and adolescents, the disease is usually symptomatic at the time of diagnosis and with a high associated morbidity (80% with severe symptoms), with the possibility of severe renal and bone involvement.^{4,5} Presentations are described with vague and unspecific symptoms such as lack of appetite, weight loss, abdominal pain, polyuria, nausea, weakness, and neuropsychiatric symptoms such as anxiety and depression.^{11,12} They present a higher frequency of hypercalcemic crises and renal lithiasis. In the immediate postoperative period, an increased risk of starving bone syndrome is described due to a higher prevalence of skeletal involvement.^{1,10}

Our patient presented with many of these features: a prolonged history of initially vague and non-specific symptoms, renal and bone target organ damage at diagnosis, and severe hungry bone syndrome in the immediate postoperative period.

Regarding etiology, it has a bimodal age distribution, with different causes in infants and children or adolescents.^{5,13}

In children and adolescents, PHPT is usually caused by a single adenoma (90%) or multiple adenomas, previously called parathyroid hyperplasia.^{4,6} It may be sporadic (65% to 70%) or familial (27% to 31 %) and be a form of presentation of several syndromic disorders, such as *MEN1*.^{5,10-12}

Our patient had no personal or family medical history of related tumors and no other relevant hormonal alterations, and the genetic study by the hyperparathyroidism panel was negative, so her disease was assumed to be isolated and sporadic.

Atypical parathyroid tumors and parathyroid carcinoma are sporadic in pediatric patients, with only a few cases reported in the literature. Formerly called atypical parathyroid adenoma, the term atypical parathyroid tumor has been used to define a subgroup of rare parathyroid neoplasms with certain histologic features shared with parathyroid carcinoma but lacking unequivocal signs of malignancy.⁶ They present more severe clinical manifestations and laboratory findings than typical adenomas, and considering that their malignant potential and future are uncertain, careful and strict follow-up is suggested.^{7,14} It has been recommended to perform an atypical tumors genetic study of variants of the *CDC73* gene in the germline associated with HPT-JT syndrome, an entity with a carcinoma risk of up to 15% and

a higher risk of recurrence, which was negative in our patient.^{7,15}

In pediatrics, so far, we have only found a few case reports of patients with atypical parathyroid tumors, describing adolescent females with severe manifestations due to delays in diagnosis, like our patient.^{8,9}

PHPT is infrequent in pediatrics and even more so in atypical parathyroid tumors. A high index of suspicion is needed to reach the diagnosis. It should be considered in patients with a history of weight loss, polyuria, fatigue, weakness, and neuropsychiatric symptoms such as anxiety and depression. ■

REFERENCES

1. Roizen J, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Assoc.* 2012;75(9):425-34.
2. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Hathcock MA, Melton LJ 3rd, Wermers RA. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone.* 2015;73:1-7.
3. Minisola S, Arnold A, Belaya Z, Brandi ML, Clarke BL, Hannan FM, et al. Epidemiology, pathophysiology, and genetics of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2315-29.
4. Belcher R, Metrailler AM, Bodenner DL, Stack BC Jr. Characterization of hyperparathyroidism in youth and adolescents: a literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(3):318-22.
5. Alagaratnam S, Kurzawinski TR. Aetiology, diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children: New trends. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(6):365-75.
6. Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, Perren A, Gill AJ. Overview of the 2022 WHO classification of parathyroid tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):64-89.
7. Saponaro F, Pardi E, Mazoni L, Borsari S, Torregrossa L, Apicella M, et al. Do patients with atypical parathyroid adenoma need close follow-up? *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(11):e4565-79.
8. Boro H, Alam S, Kubihal V, Khaliwada S, Kubihal S, Agarwal S, et al. Atypical parathyroid adenoma: Severe manifestations in an adolescent girl. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;28(1):91-100.
9. Carvalho ARTB, Araújo PH de, Romani FA do P, Barra BB. Atypical parathyroid adenoma with severe bone manifestations in early adolescence. *BMJ Case Rep.* 2024;17(4):e259760.
10. Boro H, Khaliwada S, Alam S, Kubihal S, Dogra V, Malla S, et al. The spectrum of manifestations of primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;28(3):178-87.
11. Pashtan I, Grogan RH, Kaplan SP, Devon K, Angelos P, Liu D, et al. Primary hyperparathyroidism in adolescents: the same but different. *Pediatr Surg Int.* 2013;29(3):275-9.
12. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, Lteif A, Stavio P, Suarez L, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics.* 2005;115(4):974-80.
13. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(4):508-15.

14. Barale M, Nervo A, Craparo A, Pusterla A, Retta F, Maiorino F, et al. Recurrence and mortality rate in an Italian multi-center case series of parathyroid atypical adenomas and carcinomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1158474.
15. Cetani F, Marcocci C, Torregrossa L, Pardi E. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(7):R441-64.



Tricotiodistrofia tipo 3 con mutación en el gen *GTF2H5*: reporte de caso en Argentina

Jimena Dri¹ , Eugenia Dos Santos¹ , Ariana Fernández², Florencia Galdeano³,
María J. Guillamondegui², Cristina Gatica¹

RESUMEN

La tricotiodistrofia es un defecto neuroectodérmico poco frecuente, caracterizado por cabello escaso y quebradizo, fotosensibilidad, discapacidad intelectual y baja talla. Con incidencia de 1,2 por millón en países occidentales, la mitad de los casos reportados tienen fotosensibilidad clínica y celular asociada con mutaciones en tres subunidades del complejo del factor de transcripción general IIH, que está involucrado en la transcripción y reparación por escisión de nucleótidos.

Se han reportado 6 pacientes con mutaciones en *GTF2H5*; este es el primer reporte en Argentina. La paciente fue diagnosticada a los 3 años por “bandas en cola de tigre” a la microscopía con luz polarizada y a los 9 se confirmó por biología molecular. Presentó retraso de crecimiento con baja talla y bajo peso más graves que lo reportado.

Se requiere alto índice de sospecha para diagnóstico temprano, manejo interdisciplinario y asesoramiento genético dada la baja prevalencia y la alta heterogeneidad clínica.

Palabras clave: *síndromes de tricotiodistrofia; gen GTF2H5; trastornos por fotosensibilidad; ictiosis; trastornos del crecimiento.*

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10522>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10522.eng>

Cómo citar: Dri J, Dos Santos E, Fernández A, Galdeano F, Guillamondegui MJ, Gatica C. Tricotiodistrofia tipo 3 con mutación en el gen *GTF2H5*: reporte de caso en Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202410522.

¹ Servicio de Crecimiento y Desarrollo; ² Sección de Genética Clínica; ³ Servicio de Dermatología; Hospital Pediátrico H. J. Notti, Mendoza, Argentina.

Correspondencia para Jimena Dri: jimedri80@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-8-2024

Aceptado: 18-12-2024



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

INTRODUCCIÓN

La tricotiodistrofia (TTD) es una genodermatosis, con gran variabilidad clínica, caracterizada por cabello quebradizo con deficiencia de azufre y bandas típicas en “cola de tigre” al microscopio con luz polarizada, ictiosis, fotosensibilidad, discapacidad intelectual y baja estatura. En la mayoría de los casos, su herencia es autosómica recesiva con una incidencia general de 1,2 por millón en los países occidentales.¹ Algunas se asocian con mutaciones en el complejo del factor de transcripción general IIH (TFIIH), que transcribe y repara por escisión de nucleótidos (NER) una amplia gama de lesiones del ADN, particularmente las inducidas por la luz ultravioleta.² Mutaciones bialélicas de pérdida de función en *GTF2H5* se han asociado con tricotiodistrofia fotosensible (PTTD) tipo 3 (OMIM 616395).³

Se reportan aspectos clínicos y genéticos de una paciente con mutación en el gen *GTF2H5* derivada al Servicio de Crecimiento y Desarrollo del Hospital Pediátrico H. J. Notti, Mendoza, Argentina. Se obtuvo consentimiento informado. Fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación (acta 97/2024) de la institución.

CASO CLÍNICO

Niña de 9 años, sexta hija de pareja no consanguínea. Padres de origen boliviano, nacida de término con tamaño adecuado sin antecedentes familiares de relevancia. A los 12 meses fue derivada al Servicio de Crecimiento y Desarrollo por retraso de crecimiento posnatal

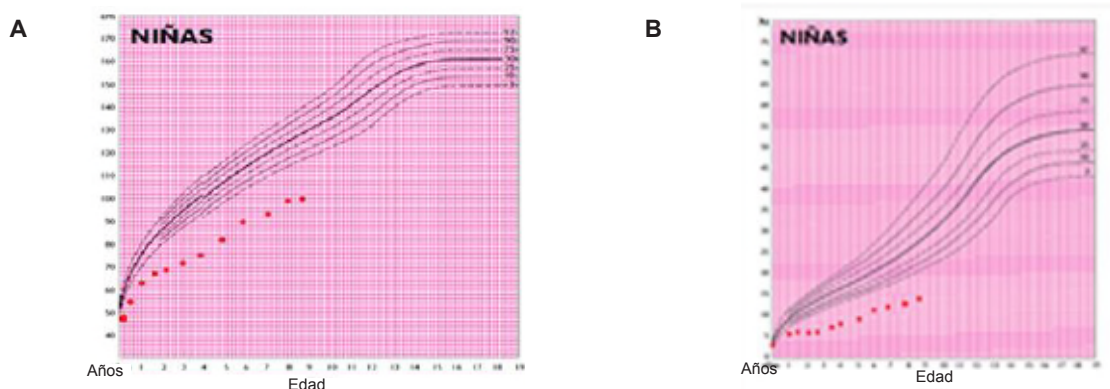
con bajo peso, baja talla grave y microcefalia (Figura 1). Presentó bajo peso con puntaje Z (PZ) de -3,48, baja talla grave (PZ -4,52), peso acorde a la talla, microcefalia (PZ -3,6) y retraso global del desarrollo. Se observó cabello corto de aspecto grueso, ralo, rizado y quebradizo, cejas y pestañas escasas, cortas y delgadas, eccema seborreico de cuello y cuero cabelludo, piel con descamación fina y base eritematosa, y signos de fotosensibilidad. Además, se evidenció braquidactilia, oncodistrofia y dientes mal alineados de tinte amarillento y policaries (Figura 2).

Como antecedente, fue internada a los 2 meses por sepsis con foco urinario a *E. coli*, dermatitis impetiginizada y desnutrición aguda.

Durante su seguimiento, los exámenes de laboratorio fueron normales: hematiemetría, función renal, hepática y tiroidea, inmunoquímica para celiaquía, metabolismo fosfocálcico y del hierro, electroforesis de hemoglobina, determinación de hormona de crecimiento bajo estímulo, perfil inmunológico, prueba del sudor, determinación de vitaminas D y B12, zinc y cobre, ácidos orgánicos, acilcarnitinas, cultivo micológico de uñas. La ecografía abdominal, radiografías de esqueleto y resonancia magnética nuclear de cerebro fueron normales con edad ósea retrasada. La evaluación oftalmológica fue normal y la neurológica mostró solo el compromiso del neurodesarrollo y la microcefalia sin otras alteraciones en el examen físico.

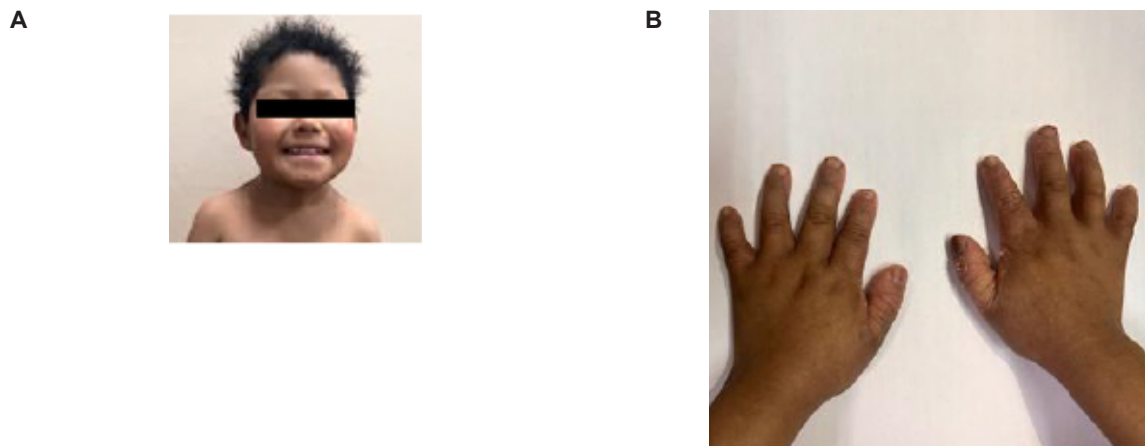
Se sospechó síndrome tricotiodistrófico a los 3 años y se solicitó examen tricológico con

FIGURA 1. Datos antropométricos de la paciente a lo largo del seguimiento en las curvas de referencia de niñas argentinas



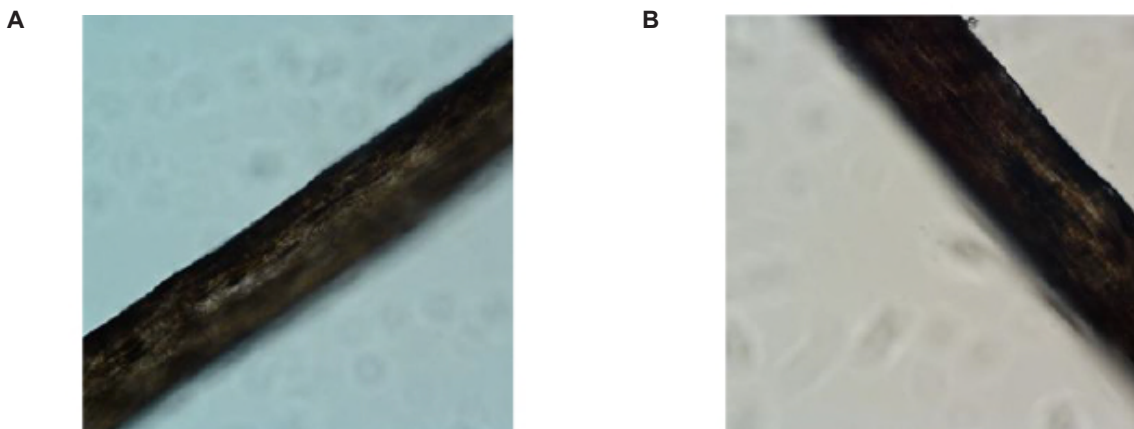
A. Talla/edad. B. Peso/edad.

Fuente: Gráficos preparados por Lejarraga H y Orfila J. Arch Argent Pediatr. 1987;85:209-222.

FIGURA 2. Características clínicas de la paciente

A. Piel seca con ictiosis y fotosensibilidad, y pelo escaso y quebradizo.

B. Braquidactilia, onicodistrofia, piel descamada con base eritematosa y signos de fotosensibilidad.

FIGURA 3. Examen tricológico

A. El pelo se observó quebradizo, en forma acintada en bajo aumento, y a mayor aumento con luz directa mostró regiones claras y oscuras características, denominadas "cola de tigre".

B. Con luz polarizada, presentó cambios a la polarización.

microscopía electrónica revelándose aspecto atigrado con cambio a la polarización compatible con TTD (Figura 3). Recientemente, a los 9 años de edad, ante la nueva disponibilidad de estudios moleculares, se realizó secuenciación exómica por *Next Generation Sequencing* detectando la variante c.2T>C (p.Met1Thr) en homocigosis en el gen *GTF2H5* (clinvar ID 2136487), clasificada como probablemente patogénica según criterios del *American College of Medical Genetics* (PVS1, PM2, PP5). Debido al cuadro clínico y estudio tricológico, compatibles con el hallazgo molecular, con una variante de categoría probablemente patogénica en el gen *GTF2H5*, en la cigosidad esperable para una patología

de herencia autosómica recesiva como es la presentada, se realizó el asesoramiento genético correspondiente a la familia. Ninguno de sus familiares presenta manifestación clínica. No pudo realizarse aún confirmación de la variante por Sanger en la niña ni en los padres debido a que la técnica no está disponible en nuestro hospital. Los padres son de edad avanzada (47 años la madre y 51 el padre) y la madre tiene tripsia tubaria. Se asesoró a los hermanos para realizar búsqueda de portadores y completar asesoramiento genético.

DISCUSIÓN

La TTD es un raro defecto neuroectodérmico,

con alta heterogeneidad clínica, siendo la característica común el pelo frágil y escaso, alteraciones en la piel, el crecimiento y el neurodesarrollo.^{1,4,5} En cuanto a su etiología molecular, también presenta elevada heterogeneidad génica y expresividad variable. Se han identificado dos formas distintas de TTD según la presencia o ausencia de fotosensibilidad clínica y celular, ambas con diferente base genética.⁶

Aproximadamente la mitad de los pacientes con TTD reportados pertenecen al grupo fotosensible, asociado con variantes patogénicas

bialélicas en tres genes: *ERCC3*, *ERCC2* y *GTF2H5* que codifican distintas subunidades del TFIIH.⁴ Según el gen afectado, estas se clasifican en TTD1, TTD2 y TTD3 respectivamente.⁷ El TFIIH es esencial tanto para el inicio de la transcripción como para la NER del ADN. La NER afectada por estas mutaciones explica fácilmente el fenotipo fotosensible, ya que este proceso de reparación es la única vía en las células humanas capaz de eliminar las lesiones inducidas por la radiación solar ultravioleta (UV).⁸

La mitad restante de los pacientes con TTD con NER competente están categorizados como

TABLA 1. Características genotípicas-fenotípicas de pacientes con TTD3 reportados a la fecha

Pacientes TTD3	Mutación <i>GTF2H5</i>	Piel y faneras	Neuro- desarrollo	Crecimiento	Fenotipo Infecciones	SNC	Cardiovascular	Dismorfias	Otros
2004, Giglia-Mari TTD1BR	c.166C>T (p.Arg56Ter) c.62T>C (p.Leu21Pro) heterocigota compuesto	Ictiosis congénita Bebé colodión Fotosensibilidad Eccema Pelo quebradizo	RM	Baja talla	NR	NR	NR	Cataratas	
2004, Giglia-Mari TTD99RO	c.166C>T (p.Arg56Ter) homocigota	Ictiosis congénita Fotosensibilidad Pelo quebradizo	RM	Baja talla	NR	NR	NR		
2004, Giglia-Mari TTD13/14PV	c.2T>C (p.Met1Thr) homocigota	Fotosensibilidad Pelo quebradizo	RM	Baja talla	NR	NR	NR	Sordera	
2014, Moriaki	c.166G>C (p.Glu55Ter) homocigota	Ictiosis congénita Bebé colodión Fotosensibilidad Pelo quebradizo	RM	Normal	No	No	No	Cataratas	
2019, Michalska	c.49A>T (p.Lys17Ter) c.29T>A (p.Ile10Lys) heterocigota compuesto	Ictiosis congénita Bebé colodión Alopecia Onicodistrofia	No valorable	RCIU PEG Retraso de crecimiento posnatal	Neumonía congénita IACS	Retraso en la mielinización, dilatación de ventrículos Alteración estructural de lóbulos frontales Trigonocefalia	NR	Microftalmia Hipertelorismo Ectropión Eclabium Implantación de orejas baja Dientes neonatales	Prematuridad Estenosis pilórica Divertículos de Meckel Criptorquidia bilateral
2023, Sorrentino	c.148_160delGTTAATGTCCTC CinsTAATAGCTCCTGG p.(Val50Ter) homocigota	Ictiosis congénita Bebé colodión Pelo quebradizo Alopecia	Hipotonía al nacer	RCIU PEG	Múltiples	Hipoplasia del vermix, displasia cerebelosa Dilatación del cuarto ventrículo y ventrículos laterales	CIV CIA Aorta cabalgante Malformación de la arteria carótida	Dientes neonatales Trastornos de audición	Prematuridad Criptorquidia bilateral IRA, nefrocálculos
Probando	c.2T>C homocigota (p.Met1Thr)	Fotosensibilidad Pelo quebradizo Eccema Onicodistrofia Ictiosis	RM	Baja talla Retraso de crecimiento posnatal	Sepsis a foco urinario	Microcefalia	No	Dientes amarillentos, caries Braquidactilia	

CIA: comunicación interauricular, CIV: comunicación interventricular, IACS: infecciones asociadas a cuidados de la salud,

IRA: insuficiencia renal aguda, NR: No reportado, PEG: pequeño para la edad gestacional,

RCIU: retraso de crecimiento intrauterino, RM: retraso mental, SNC: sistema nervioso central, TTD: tricotodistrofia.

Tabla modificada de Sorrentino U, Agosto C, Benini F, Bertolin C, Cassina M, Bonadies L, et al. Severe trichothiodystrophy and cardiac malformation in a newborn carrying a novel *GTF2H5* homozygous truncating variant. *Clin Genet.* 2023;104(5):604-6. ,

TTD no fotosensibles; estas también muestran una amplia heterogeneidad genética y clínica, fundamentalmente sin presentar lesiones cutáneas secundarias a escasa exposición de UV.⁹

A la fecha, mundialmente se han reportado 6 pacientes con mutaciones en *GTF2H5*; este es el primer reporte en Argentina según nuestro conocimiento (Tabla 1).

Los criterios diagnósticos para TTD se basan en la presencia de al menos dos de cuatro anomalías clínicas o de laboratorio: (1) cabello quebradizo y/o anomalías del tallo del cabello; (2) bandas de cola de tigre con microscopía polarizada; (3) disminución del contenido de azufre o cistina del cabello; y (4) anomalía en la reparación del ADN. El rango de edad al diagnóstico de las TTD es entre 3 meses y 47 años, con una media de 6 años.⁴ En nuestra paciente se diagnosticó TTD a los 3 años por alteraciones del cabello, bandas en "cola de tigre" en la microscopía con luz polarizada y se confirmó PTTD a los 9 años por biología molecular, mutación del gen *GTF2H5* en homocigosis.

El pelo quebradizo y la fotosensibilidad son características comunes de todas las PTTD;⁵ se describe el inicio de la fotosensibilidad entre los 3 y 7 años de edad.^{1,5} La niña aquí reportada la tenía desde los 2 meses de vida.

La ictiosis congénita y membrana colodión descritas en el 65 % y el 9 % respectivamente de pacientes con TTD son otras manifestaciones que presentan la mayoría de los afectados con mutaciones bialélicas en *GTF2H5* al nacer, pero no hallada en esta paciente.^{1,3}

El caso descrito presentó onicodistrofia, similar a lo reportado,^{2,4} también compromiso neurológico, microcefalia y retraso del desarrollo, como la mayoría de pacientes con mutación *GTF2H5*.⁴

La paciente presentó retraso de crecimiento posnatal, con bajo peso (PZ -3,48) y baja talla (PZ -4,52) más graves que lo publicado. En general, los pacientes con TTD presentan anomalías considerables en el crecimiento, con una media de PZ de talla para la edad de -2,75 y PZ de peso para la edad de -2,60, con peso para la talla adecuados y parámetros de laboratorio de nutrición normales.^{4,10,11} En los pacientes con mutación *GTF2H5* reportados previamente, la mayoría presentó baja talla; dos presentaron retraso de crecimiento prenatal y uno crecimiento normal.

Se ha descrito susceptibilidad a infecciones;

esta paciente presentó sepsis con foco urinario y se descartaron inmunodeficiencias.¹⁻³

La niña aquí reportada presentó dientes amarillentos con caries; cejas y pestañas escasas, cortas y delgadas; dismorfias craneofaciales descritas por Pascolini y col. en pacientes con PTTD. Se han descrito alteraciones oculares y auditivas, pero no fueron halladas en esta paciente.^{1-4,7,12}

Se trata del primer caso de PTTD tipo 3 con mutación en el gen *GTF2H5* reportado en Argentina y el séptimo caso a nivel mundial. Al ser una enfermedad poco frecuente, con afectación multisistémica y alta heterogeneidad clínica, requiere un alto índice de sospecha para diagnóstico temprano, manejo interdisciplinario y adecuado asesoramiento genético. ■

REFERENCIAS

- Moriwaki S, Saruwatari H, Kanzaki T, Kanekura T, Minoshima S. Trichothiodystrophy group A: a first Japanese patient with a novel homozygous nonsense mutation in the *GTF2H5* gene. *J Dermatol*. 2014;41(8):705-8.
- Michalska E, Koppolu A, Dobrzańska A, Płoski R, Gruszfeld D. A case of severe trichothiodystrophy 3 in a neonate due to mutation in the *GTF2H5* gene: Clinical report. *Eur J Med Genet*. 2019;62(9):103557.
- Sorrentino U, Agosto C, Benini F, Bertolin C, Cassina M, Bonadies L, et al. Severe trichothiodystrophy and cardiac malformation in a newborn carrying a novel *GTF2H5* homozygous truncating variant. *Clin Genet*. 2023;104(5):604-6.
- Faghri S, Tamura D, Kraemer KH, Digiovanna JJ. Trichothiodystrophy: a systematic review of 112 published cases characterises a wide spectrum of clinical manifestations. *J Med Genet*. 2008;45(10):609-21.
- Morice-Picard F, Cario-André M, Rezvani H, Lacombe D, Sarasin A, Taïeb A. New clinico-genetic classification of trichothiodystrophy. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(9):2020-30.
- Stefanini M, Botta E, Lanzafame M, Orioli D. Trichothiodystrophy: from basic mechanisms to clinical implications. *DNA Repair (Amst)*. 2010;9(1):2-10.
- Pascolini G, Gaudioso F, Baldi M, Alario D, Diturri F, Novelli A, et al. Facial clues to the photosensitive trichothiodystrophy phenotype in childhood. *J Hum Genet*. 2023;68(6):437-43.
- Botta E, Theil AF, Raams A, Caligiuri G, Giachetti S, Bione S, et al. Protein instability associated with AARS1 and MARS1 mutations causes trichothiodystrophy. *Hum Mol Genet*. 2021;30(18):1711-20.
- Shostak K, Jiang Z, Charleaux B, Mayer A, Habraken Y, Tharun L, et al. The X-linked trichothiodystrophy-causing gene *RNF113A* links the spliceosome to cell survival upon DNA damage. *Nat Commun*. 2020;11(1):1270.
- Atkinson EC, Thiara D, Tamura D, DiGiovanna JJ, Kraemer KH, Hadigan C. Growth and nutrition in children with trichothiodystrophy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(4):458-64.
- Lakhani SJ, Lakhani OJ. Short stature with congenital ichthyosis. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015212610.
- Giglia-Mari G, Coin F, Ranish JA, Hoogstraten D, Theil A, Wijgers N, et al. A new, tenth subunit of TFIIH is responsible for the DNA repair syndrome trichothiodystrophy group A. *Nat Genet*. 2004;36(7):714-9.



Trichothiodystrophy type 3 with a mutation in the *GTF2H5* gene: A case report in Argentina

Jimena Dri¹ , Eugenia Dos Santos¹ , Ariana Fernández², Florencia Galdeano³,
María J. Guillamondegui², Cristina Gatica¹

ABSTRACT

Trichothiodystrophy is a rare neuroectodermal defect characterized by sparse and brittle hair, photosensitivity, intellectual disability, and short stature. With an incidence of 1.2 per million in Western countries, half of the reported cases have clinical and cellular photosensitivity associated with mutations in three subunits of the general transcription factor IIH complex, which is involved in transcription and nucleotide excision repair.

Six patients with *GTF2H5* mutations have been reported; this is the first report in Argentina. The patient was diagnosed at 3 years of age by “tiger tail banding” on polarized light microscopy, and at 9 years of age, it was confirmed by molecular biology. She presented growth retardation with more severe stunting and underweight than reported.

Given the low prevalence and high clinical heterogeneity, a high index of suspicion is required for early diagnosis, interdisciplinary management, and genetic counseling.

Keywords: trichothiodystrophy syndromes; *GTF2H5* gene; photosensitivity disorders; ichthyosis; growth disorders.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10522.eng>

To cite: Dri J, Dos Santos E, Fernández A, Galdeano F, Guillamondegui MJ, Gatica C. Trichothiodystrophy type 3 with a mutation in the *GTF2H5* gene: A case report in Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202410522.

¹ Growth and Development Service; ² Clinical Genetics Section; ³ Dermatology Service; Hospital Pediátrico H. J. Notti, Mendoza, Argentina.

Correspondence to Jimena Dri: jimedri80@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 8-5-2024

Accepted: 12-18-2024



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

INTRODUCTION

Tricotiodystrophy (TTD) is a genodermatosis with significant clinical variability, characterized by brittle hair with sulfur deficiency and typical “tiger tail” bands under polarized light microscopy, ichthyosis, photosensitivity, intellectual disability, and short stature. In most cases, its inheritance is autosomal recessive, with an overall incidence of 1.2 per million in Western countries.¹ Some are associated with mutations in the general transcription factor IIH (TFIIH) complex, which transcribes and repairs by nucleotide excision (NER) a wide range of DNA lesions, particularly those induced by ultraviolet light.² Bi-allelic loss-of-function mutations in *GTF2H5* have been associated with photosensitive trichothiodystrophy (PTTD) type 3 (OMIM 616395).³

We describe the clinical and genetic aspects of a patient with a *GTF2H5* gene mutation referred to the Growth and Development Service of the H. J. Notti Pediatric Hospital, Mendoza, Argentina. Informed consent was obtained and approved by the institution’s Ethics and Research Committee (act 97/2024).

CLINICAL CASE

We present a nine-year-old girl, the sixth child of a non-consanguineous couple. Her parents are of Bolivian origin, and she was born at full term with adequate size and no relevant family history. When she was 12 months old, she was referred to the Growth and Development Service because of postnatal growth retardation with low weight, severe short stature and microcephaly (Figure 1). She was underweight with a Z-score

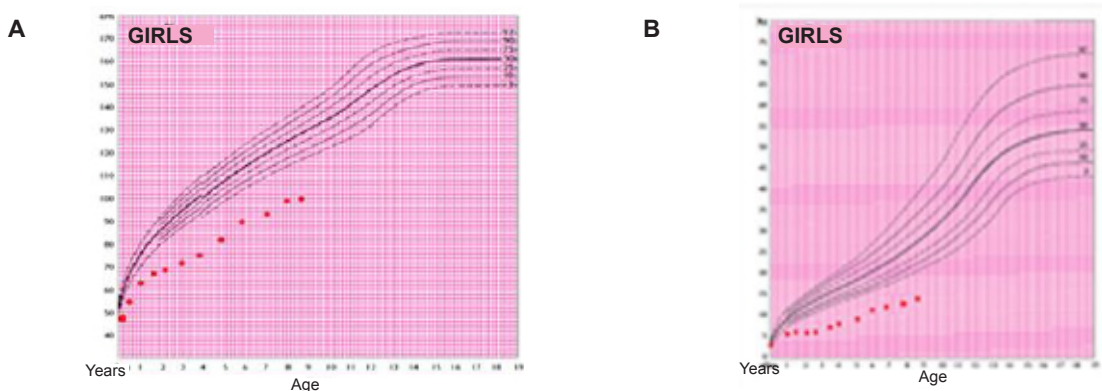
(Z) of -3.48, severe short stature (Z -4.52), normal weight for height, microcephaly (Z -3.6), and developmental delay. She presented with short, coarse, sparse, curly, and brittle hair; sparse, short, and thin eyebrows and eyelashes; seborrheic eczema of the neck and scalp; skin with fine desquamation and erythematous base; and signs of photosensitivity. In addition, brachydactyly, onychodystrophy, and misaligned teeth with a yellowish tint and polycaries were evidenced (Figure 2).

By way of background, she was hospitalized at the age of 2 months for urosepsis by *E. coli*, impetiginized dermatitis, and acute malnutrition.

During her follow-up, the laboratory test results were normal, which included hemacytometry, renal, hepatic, and thyroid function; immunochemistry for celiac disease; phosphorus, calcium and iron metabolism; hemoglobin electrophoresis; growth hormone determination under the stimulus, immunological profile, sweat test, determination of vitamins D and B12, zinc and copper, organic acids, acylcarnitines, mycological nail culture. Abdominal ultrasound, skeletal radiographs, and brain MRI were normal with delayed bone age. The ophthalmological evaluation was normal, and the neurological evaluation showed only neurodevelopmental compromise and microcephaly, with no other alterations during the physical examination.

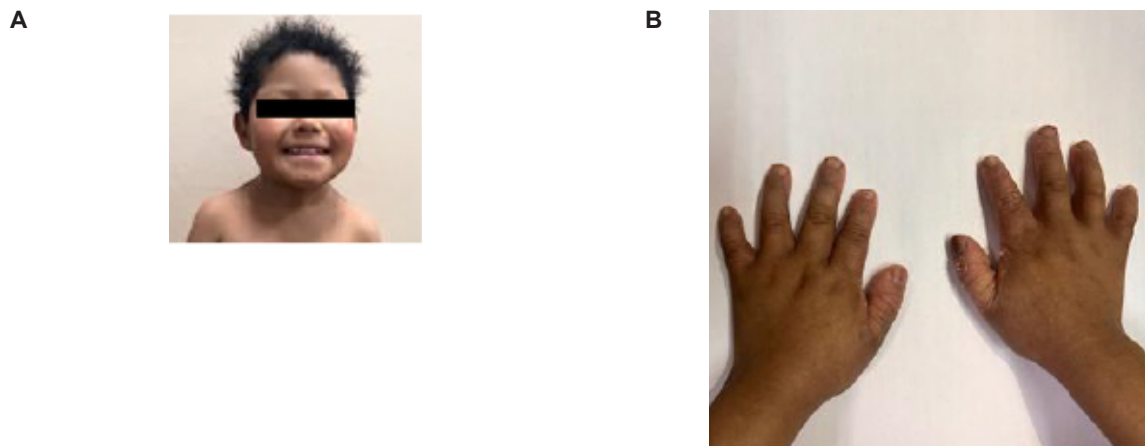
The trichothiodystrophic syndrome was suspected at 3 years, and a trichological examination was requested with electron microscopy, revealing a brindle appearance with a change in polarization compatible with

FIGURE 1. Anthropometric data of the patient along the follow-up in the reference curves of Argentine girls

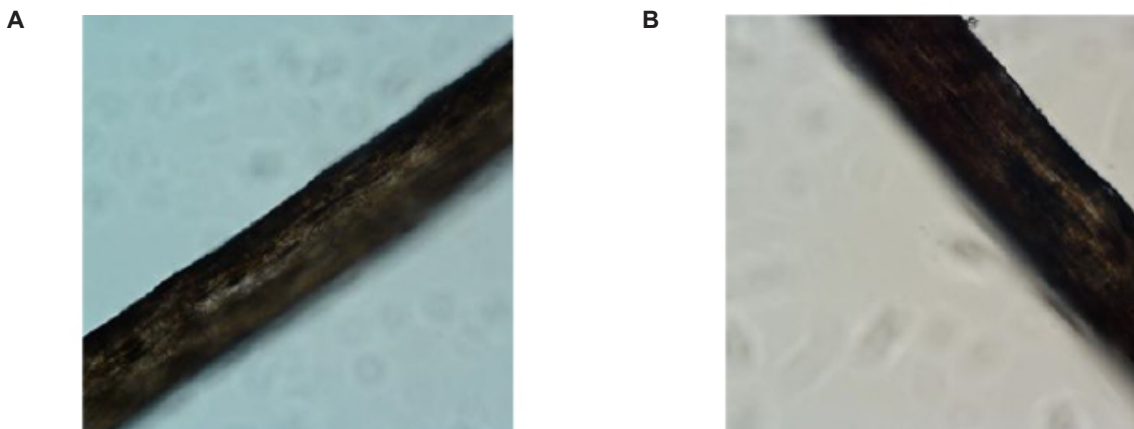


A. Stature for age. B. Weight for age.

Source: Charts prepared by Lejarraga H and Orfila J. Arch Argent Pediatr. 1987;85:209-222.

FIGURE 2. Clinical characteristics of the patient

A. Dry skin with ichthyosis and photosensitivity, and sparse, brittle hair.
 B. Brachydactyly, onychodystrophy, scaly skin with erythematous base, and signs of photosensitivity.

FIGURE 3. Trichological examination

A. The hair appeared brittle, ribbed at low magnification; at higher magnification with direct light, showed characteristic light and dark regions called "tiger tail".
 B. Changes to polarization with polarized light.

TTD (*Figure 3*). Recently, at 9 years of age, due to the new availability of molecular studies, exome sequencing was performed by next-generation sequencing detecting the variant c.2T>C (p.Met1Thr) in homozygosity in the *GTF2H5* gene (ClinVar ID 2136487), classified as probably pathogenic according to the criteria of the American College of Medical Genetics (PVS1, PM2, PP5). Due to the clinical picture and trichological study, compatible with the molecular finding, a variant of probably a pathogenic category in the *GTF2H5* gene in the expected zygosity for a pathology with autosomal recessive inheritance, such as the one presented, the corresponding genetic counseling was performed

on the family. None of her relatives presented clinical manifestations. Confirmation of the Sanger variant could not yet be performed on the girl or the parents because the technique is unavailable in our hospital. The parents are elderly (her mother is 47 years old, and her father is 51 years old), and the mother has tubal trypsis. The siblings were advised to perform a carrier search and complete genetic counseling.

DISCUSSION

TTD is a rare neuroectodermal defect with high clinical heterogeneity, being the common characteristic of fragile and sparse hair, skin, growth, and neurodevelopmental alterations.^{1,4,5}

As for its molecular etiology, it also presents high gene heterogeneity and variable expressivity. Two distinct forms of TTD have been identified according to the presence or absence of clinical and cellular photosensitivity, both with a different genetic basis.⁶

Approximately half of the reported TTD patients belong to the photosensitive group associated with pathogenic variants associated with biallelic mutations in three genes: *ERCC3*, *ERCC2*, and *GTF2H5*, encoding different subunits of TFIIH.⁴ Depending on the affected gene, these are classified as TTD1, TTD2, and

TTD3, respectively.⁷ TFIIH is essential for both transcription initiation and DNA NER. The NER affected by these mutations easily explains the photosensitive phenotype, as this repair process is the only pathway in human cells capable of eliminating solar ultraviolet-induced injury.⁸

The remaining half of patients with TTD with competent NER are categorized as non-photosensitive TTD; these also show a wide genetic and clinical heterogeneity, mainly without presenting skin lesions secondary to low UV exposure.⁹

Six patients with *GTF2H5* mutations have

TABLE 1. Genotypic-phenotypic characteristics of patients with TTD3 reported to date

Patients TTD3	<i>GTF2H5</i> Mutation	Skin and appendages	Neuro- development	Growth	Phenotype Infections	CNS	Cardiovascular	Dysmorphia	Other
2004, Giglia-Mari TTD1BR	c.166C>T (p.Arg56Ter) c.62T>C (p.Leu21Pro) heterozygous compound	Congenital ichthyosis Collodion baby Photosensitivity Eczema Brittle hair	MR	Short stature	NR	NR	NR	Cataracts	
2004, Giglia-Mari TTD99RO	c.166C>T (p.Arg56Ter) homozygous	Congenital ichthyosis Photosensitivity Brittle hair	MR	short stature	NR	NR	NR		
2004, Giglia-Mari TTD13/14PV	c.2T>C (p.Met1Thr) homozygous	Photosensitivity Brittle hair	MR	Short stature	NR	NR	NR	Deafness	
2014, Moriwaki	c.166G>C (p.Glu55Ter) homozygous	Congenital ichthyosis Collodion baby Photosensitivity Brittle hair	MR	Normal	No	No	No	Cataracts	
2019, Michalska	c.49A>T (p.Lys17Ter) c.29T>A (p.Ile10Lys) heterozygous compound	Congenital ichthyosis Collodion baby Alopecia Onychodystrophy	Not assessable	IUGR SGA Post-natal growth retardation	Congenital pneumonia HAIs	Delayed myelination, Dilatation of ventricles Structural alteration of frontal lobes Trigonocephaly	NR	Microphthalmia Hypertelorism Ectropion Eclabium Neonatal teeth Neonatal	Prematurity Pyloric stenosis Meckel diverticula Bilateral cryptorchidism
2023, Sorrentino	c.148_160delGTTAATGTCCTC CinsTAATAGCTCCTGG p.(Val50Ter) homozygous	Congenital ichthyosis Collodion baby Brittle hair Alopecia	Neonatal hypotonia	IUGR SGA	Multiple	Vermix, hypoplasia Cerebellar dysplasia Dilatation of the fourth ventricle and lateral ventricles	VSD ASD Overriding aorta Carotid artery malformation	teeth Hearing disorders	Prematurity Bilateral cryptorchidism Acute renal failure Nephrocalcinosis
Proband	c.2T>C homozygous (p.Met1Thr)	Photosensitivity Brittle hair Eczema Onychodystrophy Ichthyosis	MR	Short stature Post-natal growth retardation	Urosepsis	Microcephaly	No	Yellowish teeth Caries Brachydactily	

ASD: atrial septal defect; VSD: ventricular septal defect; HAIs: health care associated infections; NR: not reported; SGA: small for gestational age; IUGR: intrauterine growth restriction;

MR: mental retardation; CNS: central nervous system; TTD: trichothiodystrophy.

Table modified from Sorrentino U, Agosto C, Benini F, Bertolin C, Cassina M, Bonadies L, et al. Severe trichothiodystrophy and cardiac malformation in a newborn carrying a novel *GTF2H5* homozygous truncating variant. *Clin Genet.* 2023;104(5):604-6.

been reported worldwide; to our knowledge, this is the first report in Argentina (Table 1).

The diagnostic criteria for TTD are based on the presence of at least two of four clinical or laboratory abnormalities: (1) brittle hair and/or hair shaft abnormalities; (2) tiger tail bands with polarized microscopy; (3) decreased sulfur or cystine content of the hair; and (4) abnormality in DNA repair. The age range at diagnosis of TTD is between 3 months and 47 years, with an average of 6 years.⁴

In our patient, TTD was diagnosed at age 3 for hair alterations and “tiger tail” bands in polarized light microscopy. PTTD was confirmed at the age of 9 by molecular biology, with a *GTF2H5* gene mutation in homozygosis.

Brittle hair and photosensitivity are common features of all PTTDs;⁵ the onset of photosensitivity is described between the ages of 3 and 7.^{1,5} The girl we present in this case had photosensitivity since she was 2 months old.

Congenital ichthyosis and collodion membrane described in 65% and 9%, respectively, of patients with TTD are other manifestations present in most patients with bi-allelic mutations in *GTF2H5* at birth but not found in this patient.^{1,3}

The patient described presented onychodystrophy, similar to that reported,^{2,4} neurological involvement, microcephaly, and developmental delay, as most patients with *GTF2H5* mutation.

The patient presented postnatal growth retardation, with low weight (Z -3.48) and short stature (Z -4.52) more severe than published. Overall, patients with TTD have considerable growth abnormalities, with a mean Z height-for-age of -2.75 and PZ weight-for-age of -2.60, with adequate weight-for-height and normal nutritional laboratory parameters.^{4,10,11} In previously reported patients with *GTF2H5* mutation, most had short stature; two had prenatal growth restriction and one had normal growth.

Susceptibility to infections has been described; this patient presented sepsis with urinary focus, and immunodeficiencies were ruled out.¹⁻³

The girl reported here presented yellowish teeth with caries; sparse, short, thin eyebrows and eyelashes; and craniofacial dysmorphism, as described by Pascolini et al. in patients with

PTTD. Ocular and auditory alterations have been described but were not found in this patient.^{1-4,7,12}

This is the first case of PTTD type 3 with *GTF2H5* mutation reported in Argentina and the seventh case worldwide. Being a rare disease with multisystemic involvement and high clinical heterogeneity, it requires a high index of suspicion for early diagnosis, interdisciplinary management, and appropriate genetic counseling. ■

REFERENCES

- Moriwaki S, Saruwatari H, Kanzaki T, Kanekura T, Minoshima S. Trichothiodystrophy group A: a first Japanese patient with a novel homozygous nonsense mutation in the *GTF2H5* gene. *J Dermatol*. 2014;41(8):705-8.
- Michalska E, Koppolu A, Dobrzańska A, Płoski R, Gruszczyński D. A case of severe trichothiodystrophy 3 in a neonate due to mutation in the *GTF2H5* gene: Clinical report. *Eur J Med Genet*. 2019;62(9):103557.
- Sorrentino U, Agosto C, Benini F, Bertolin C, Cassina M, Bonadies L, et al. Severe trichothiodystrophy and cardiac malformation in a newborn carrying a novel *GTF2H5* homozygous truncating variant. *Clin Genet*. 2023;104(5):604-6.
- Faghri S, Tamura D, Kraemer KH, Digiovanna JJ. Trichothiodystrophy: a systematic review of 112 published cases characterises a wide spectrum of clinical manifestations. *J Med Genet*. 2008;45(10):609-21.
- Morice-Picard F, Cario-André M, Rezvani H, Lacombe D, Sarasin A, Taïeb A. New clinico-genetic classification of trichothiodystrophy. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(9):2020-30.
- Stefanini M, Botta E, Lanzafame M, Orioli D. Trichothiodystrophy: from basic mechanisms to clinical implications. *DNA Repair (Amst)*. 2010;9(1):2-10.
- Pascolini G, Gaudioso F, Baldi M, Alario D, Diturio F, Novelli A, et al. Facial clues to the photosensitive trichothiodystrophy phenotype in childhood. *J Hum Genet*. 2023;68(6):437-43.
- Botta E, Theil AF, Raams A, Caligiuri G, Giachetti S, Bione S, et al. Protein instability associated with AARS1 and MARS1 mutations causes trichothiodystrophy. *Hum Mol Genet*. 2021;30(18):1711-20.
- Shostak K, Jiang Z, Charleatoux B, Mayer A, Habraken Y, Tharun L, et al. The X-linked trichothiodystrophy-causing gene *RNF113A* links the spliceosome to cell survival upon DNA damage. *Nat Commun*. 2020;11(1):1270.
- Atkinson EC, Thiara D, Tamura D, DiGiovanna JJ, Kraemer KH, Hadigan C. Growth and nutrition in children with trichothiodystrophy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(4):458-64.
- Lakhani SJ, Lakhani OJ. Short stature with congenital ichthyosis. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015212610.
- Giglia-Mari G, Coin F, Ranish JA, Hoogstraten D, Theil A, Wijgers N, et al. A new, tenth subunit of TFIIH is responsible for the DNA repair syndrome trichothiodystrophy group A. *Nat Genet*. 2004;36(7):714-9.



Rabdomiólisis recurrente como forma de presentación de glucogenosis IX (GSD IX): a propósito de un caso

Alejo Seminara¹, Guillermo T. Newkirk¹, Consuelo Durand²

RESUMEN

Se define la rabdomiólisis como el cuadro clínico caracterizado por destrucción del músculo esquelético asociado a elevación consecuente de creatina quinasa sérica por encima de 5 veces su valor normal o mayor a 1000 U/L.

Sus causas más frecuentes son las adquiridas. Sin embargo, existen causas menos frecuentes, como las enfermedades metabólicas congénitas, que deben tenerse en cuenta cuando el evento de rabdomiólisis recurre.

Describimos el caso de un paciente pediátrico con rabdomiólisis a repetición que presenta como etiología desencadenante una glucogenosis tipo IX con mutación del gen *PHKA1*.

Esta variante patogénica genera déficit de enzima fosforilasa quinasa muscular, dificultando el uso del glucógeno como fuente de energía en momentos de ayuno prolongado o aumento de las demandas metabólicas.

Consideramos importante ampliar el conocimiento sobre estas entidades frente a cuadros de rabdomiólisis recurrente en edad pediátrica, para su detección temprana y derivación oportuna al especialista.

Palabras clave: glucogenosis IX; rabdomiólisis; fosforilasa quinasa; gen *PHKA1*.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10578>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10578.eng>

Cómo citar: Seminara A, Newkirk GT, Durand C. Rabdomiólisis recurrente como forma de presentación de glucogenosis IX (GSD IX): a propósito de un caso. Arch Argent Pediatr. 2025;123(5):e202410578.

¹ Servicio de Pediatría; ² Servicio de Neurología; Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Alejo Seminara: alejo.seminara@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-10-2024

Aceptado: 21-1-2025



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

INTRODUCCIÓN

Se define la rabdomiólisis como a la entidad clínica caracterizada por la destrucción del músculo esquelético con la resultante liberación masiva del contenido intracelular al compartimiento extracelular, que lleva a complicaciones sistémicas.^{1,2}

La presentación clínica más frecuente consiste en mialgias y debilidad muscular en asociación con niveles elevados de creatina quinasa sérica (CK), por encima de 5 veces el valor normal o mayor a 1000 UI/L.^{1,2}

Dentro de las etiologías descritas, las más frecuentes son adquiridas, entre las cuales se incluyen infecciones (aproximadamente un 30 % de los casos), traumatismos y fármacos como los principales exponentes. Los trastornos congénitos que conducen a la patología son mucho menos frecuentes, aunque afectan predominantemente a la población pediátrica en sus primeros 10 años de vida y deben sospecharse siempre frente a episodios recurrentes de rabdomiólisis sin otra causa identificable.¹⁻³

En este grupo se encuentran las enfermedades metabólicas congénitas, entre las que se incluyen los trastornos de la beta-oxidación, las enfermedades mitocondriales, las distrofias musculares y las glucogenosis.¹⁻⁴

Las enfermedades del almacenamiento del glucógeno o glucogenosis son un conjunto de enfermedades metabólicas hereditarias de presentación clínica variable, que comparten en su fisiopatología la alteración en puntos metabólicos diversos de la vía del glucógeno, lo cual deviene en la dificultad en su utilización como fuente de glucosa y su posterior acumulación excesiva principalmente a nivel hepático y muscular. La incidencia global aproximada se estima en 1 caso por cada 20 000-43 000 nacidos vivos.^{4,5}

La glucogenosis tipo IX se asocia a mutaciones en la enzima fosforilasa kinasa (PhK), encargada de activar la enzima fosforilasa, la cual cataliza el clivaje de las unidades terminales en la cadena de glucógeno. Estas mutaciones llevan a una glucogenólisis ineficaz, con almacenamiento excesivo a nivel hepático y/o muscular de glucógeno.⁴⁻⁶

La PhK es un heterotetrámero conformado por las subunidades α , β , δ (calmodulina) y γ , todas ellas codificadas por distintos genes que se expresan de forma predominante a nivel hepático, muscular y cerebral principalmente. La subunidad α está codificada por los genes *PHKA1*

de expresión en tejido muscular esquelético y *PHKA2* de expresión a nivel hepático. Ambos genes se heredan de forma ligada al X, por lo que la patología se expresa más frecuentemente en varones y, en general, suele haber una historia familiar compatible en la línea materna.³⁻⁵

El espectro de presentación clínica es muy amplio según las mutaciones descritas y el órgano principalmente afectado, siendo los signos y síntomas predominantes producto de una glucogenólisis ineficaz. Los síntomas musculares suelen incluir hipotonía de leve a moderada, debilidad, mialgias, rabdomiólisis y, en algunos casos, se ha descrito la adquisición tardía de pautas madurativas del desarrollo motor grueso.⁴⁻⁶

Es esta variabilidad tan amplia en su sintomatología que hace de la glucogenosis tipo IX una enfermedad subdiagnosticada.⁵

A continuación, presentamos el caso de un paciente de 11 años en quien se diagnostica glucogenosis tipo IX tras cuadros recurrentes de rabdomiólisis en contexto de intercorrientes infecciosas. El objetivo de este trabajo es ampliar el conocimiento sobre estas patologías en nuestro medio.

CASO CLÍNICO

Paciente de 11 años de edad, previamente sano, acudió a la consulta por un cuadro febril de reciente comienzo asociando catarro de las vías aéreas superiores y dolor intenso en ambos miembros inferiores, particularmente a nivel de los gemelos con impotencia funcional. Al examen físico, se constató dolor a la palpación de ambos miembros inferiores. No se detectaron visceromegalias a la palpación abdominal. Presentaba diuresis conservada, sin coluria.

El laboratorio mostró un aumento marcado de CK (valor máximo 1480 U/L) y alteración del hepatograma con aumento de las transaminasas (aspartato-aminotransferasa [GOT] 103 U/L, alanina-aminotransferasa [GPT] 60 U/L). Frente a la sospecha de miositis de etiología viral, se realizaron serologías para citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, dengue y parvovirus negativos. Se indicó tratamiento ambulatorio con controles frecuentes, abundante hidratación por vía oral y tratamiento sintomático. El cuadro se resolvió *ad integrum*.

En los dos años siguientes, presentó dos nuevos episodios siempre en contexto febril y con similares características clínicas (CK máxima de 2560 U/L, GOT 103 U/L, GPT 47 U/L), sin requerir

internación. Al interrogatorio dirigido, sus padres refirieron que, al realizar ejercicio físico intenso, el paciente presentaba dolor franco en ambos miembros inferiores, incluso con la necesidad de detener la actividad momentáneamente.

Ante un paciente con episodios de rabdomiólisis recurrente, con aumento de CK y transaminasas, frente a desencadenantes como el aumento de las demandas metabólicas por cuadros febriles o ejercicio y sin diagnóstico etiopatogénico, se decidió consultar al Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo de nuestra institución.

Se evaluó al paciente y, sobre la base de sus antecedentes patológicos, se realizó determinación de acilcarnitinas, carnitina y aminoácidos en sangre, todos ellos dentro de parámetros normales, y ácidos orgánicos urinarios, que presentaron mínimas alteraciones no significativas.

Al persistir la sospecha clínica, se ampliaron los estudios con un panel genético expandido para rabdomiólisis, el cual informó la variante c.1663C>T en hemicigosis en el gen *PHKA1* ligado al cromosoma X que codifica para la PhK de expresión muscular, que se encuentra deficiente en la glucogenosis IX.

El paciente inició seguimiento con especialidad y comenzó con medidas de control nutricional y preventivas, como tener vacunas al día, mantener adecuada hidratación y evitar ejercicio físico extenuante. Asimismo, se le indicó que consultara ante episodios de dolor muscular o coluria, y se le entregó una carta de crisis para presentar al personal de salud.

DISCUSIÓN

La rabdomiólisis en la edad pediátrica es realmente un desafío diagnóstico para el médico tratante. La presencia de entidades infecciosas, particularmente virales, puede actuar como causante en sí del fenómeno lítico o como “gatillo” en pacientes con trastornos metabólicos aún no diagnosticados, por lo cual llegar al diagnóstico es difícil.

Frente a episodios recurrentes de rabdomiólisis, principalmente en aquellos desencadenados en contexto de aumento de las demandas metabólicas, consideramos importante ampliar el horizonte diagnóstico tras haber descartado las entidades más frecuentes. La identificación oportuna de estos trastornos tiene implicancias pronósticas favorables.^{1,2,5}

Entre las entidades congénitas causantes

de rabdomiólisis recurrente en niños, se encuentran los trastornos de la beta-oxidación de ácidos grasos, por ejemplo la deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II (CPT2), y las enfermedades de almacenamiento del glucógeno como la glucogenosis V o enfermedad de McArdle. También se incluyen en este grupo algunas enfermedades mitocondriales y distrofias musculares.^{1-3,5} Las mutaciones en el gen *LIPIN1* se deben tener en cuenta porque son una causa relativamente frecuente de rabdomiólisis en pediatría⁷ y la encefalopatía TANGO 2 puede asociar episodios de rabdomiólisis y otras manifestaciones similares a las enfermedades mitocondriales.⁸

Descartadas las causas más comunes de rabdomiolisis, ciertas determinaciones de laboratorio general pueden orientar el diagnóstico, por ejemplo hepatograma, lactato deshidrogenasa, ácido úrico, glucemia en ayunas, amonio, ácido láctico y el lipidograma. Estudios específicos metabólicos son las determinaciones de acilcarnitinas, carnitina y aminoácidos en sangre y ácidos orgánicos urinarios. Estos resultados podrán orientar el diagnóstico, que se puede confirmar mediante estudios moleculares, o podrán resultar normales y se continúa la búsqueda etiológica también mediante estudios moleculares, generalmente paneles de genes o estudio del exoma nuclear.

En caso de pruebas negativas con alta sospecha clínica, se puede recurrir a la biopsia muscular para análisis enzimático y genético.^{1,2,4,5}

En relación con nuestro paciente, él presenta una variante en hemicigosis en el gen *PHKA1* que se predice patogénica *in silico* y que es rara. Está presente en hemicigosis en 1 entre cerca de 34 000 individuos masculinos de bancos poblacionales mundiales y no ha sido previamente descripta.

Las variantes patogénicas en *PHKA1* condicionan un déficit de la enzima PhK en forma predominante a nivel muscular. La presentación clínica de nuestro paciente se caracteriza particularmente por episodios de rabdomiólisis recurrente en contexto de aumento de las demandas metabólicas.

Existe escasa literatura respecto al tratamiento a largo plazo de esta patología y su evolución natural.

El seguimiento de estos pacientes debe ser interdisciplinario. El objetivo principal del tratamiento es el manejo metabólico adecuado para prevenir las complicaciones asociadas.^{4,5} ■

REFERENCIAS

1. Szugye H. Pediatric Rhabdomyolysis. *Pediatr Rev.* 2020;41(6):265-75.
2. Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, Wanders RJA, De Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(8):651-9.
3. Siciliani Scalco R, Gardiner AR, Pitceathly R, Zanoteli E, Becker J, Holton JL, et al. Rhabdomyolysis: a genetic perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:51.
4. Gümüş E, Özen H. Glycogen Storage Diseases: An Update. *World J Gastroenterol.* 2023;29(25):3932-63.
5. Kishnani P, Goldstein J, Austin S, Arn P, Bachrach B, Bali DS, et al. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2019;21(4):772-89.
6. Herbert M, Goldstein J, Rehder C, Austin S, Kishnani PS, Bali DS. Phosphorylase Kinase Deficiency. In Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM (edt). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2025. Actualizado 2018. [Consulta: 19 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55061/>
7. Michot C, Hubert L, Brivet M, De Meirleir L, Valayannopoulos V, Müller-Felber W, et al. LPIN1 gene mutations: a major cause of severe rhabdomyolysis in early childhood. *Hum Mutat.* 2010;31(7):E1564-73.
8. Lalani SR, Liu P, Rosenfeld JA, Watkin LB, Chiang T, Leduc MS, et al. Recurrent muscle weakness with rhabdomyolysis, metabolic crises, and cardiac arrhythmia due to bi-allelic TANGO2 mutations. *Am J Hum Genet.* 2016;98(2):347-57.



Recurrent rhabdomyolysis as a presenting feature of glycogenosis IX (GSD IX): a case report

Alejo Seminara¹, Guillermo T. Newkirk¹, Consuelo Durand²

ABSTRACT

Rhabdomyolysis is the clinical picture characterized by the destruction of skeletal muscle. It is associated with the consequent elevation of serum creatine kinase above five times its standard value or greater than 1,000 U/L.

Its most frequent causes are acquired. However, less frequent causes, such as congenital metabolic diseases, should be considered when the rhabdomyolysis event recurs.

We describe the case of a pediatric patient with recurrent rhabdomyolysis, which triggered by a type IX glycogenosis with a *PHKA1* gene mutation.

This pathogenic variant generates muscle phosphorylase kinase enzyme deficiency, hindering the use of glycogen as an energy source during prolonged fasting or metabolic demands.

We consider it essential to increase knowledge about these entities in the face of recurrent rhabdomyolysis in the pediatric age for early detection and timely referral to a specialist.

Keywords: glycogenosis IX; rhabdomyolysis; phosphorylase kinase; PHKA1 gene.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10578.eng>

To cite: Seminara A, Newkirk GT, Durand C. Recurrent rhabdomyolysis as a presenting feature of glycogenosis IX (GSD IX): a case report. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202410578.

¹ Pediatrics Department; ² Neurology Department; Hospital Británico de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Alejo Seminara: alejo.seminara@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 10-29-2024

Accepted: 1-21-2025



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

INTRODUCTION

Rhabdomyolysis is a clinical entity characterized by the destruction of skeletal muscle and the massive release of intracellular contents into the extracellular compartment, leading to systemic complications.^{1,2}

The most frequent clinical presentation consists of myalgia and muscle weakness associated with elevated serum creatine kinase (CK) levels above five times the normal value or greater than 1,000 IU/L.^{1,2}

Among the etiologies described, the most frequent are acquired, including infections (approximately 30% of cases), trauma, and drugs as the foremost exponents. Congenital disorders leading to pathology are much less frequent. However, they predominantly affect the pediatric population in their first 10 years of life. They should always be suspected in the face of recurrent episodes of rhabdomyolysis with no other identifiable cause.¹⁻³

This group includes congenital metabolic diseases, including beta-oxidation disorders, mitochondrial diseases, muscular dystrophies, and glycogen storage diseases.¹⁻⁴

Glycogen storage diseases or glycogenosis are a group of hereditary metabolic diseases with variable clinical presentations. They share in their pathophysiology the alteration in different metabolic points of the glycogen pathway, which results in difficulty in its utilization as a source of glucose and its subsequent excessive accumulation, mainly at the hepatic and muscular levels. The approximate global incidence is estimated at 1 case per 20,000-43,000 live births.^{4,5}

Glycogenosis type IX is caused by mutations in the enzyme phosphorylase kinase (PhK), which activates the enzyme phosphorylase, which catalyzes the cleavage of the terminal units in the glycogen chain. These mutations lead to inefficient glycogenolysis, with excessive hepatic and/or muscular glycogen storage.⁴⁻⁶

PhK is a heterotetramer consisting of α , β , δ (calmodulin), and γ subunits, all encoded by different genes that are predominantly expressed mainly at the hepatic, muscular, and brain levels. The *PHKA1* genes encode the α subunit of expression in skeletal muscle tissue and *PHKA2* of expression at the hepatic level. Both genes are inherited in an X-linked manner, so the pathology is more frequently expressed in males. Generally, there is usually a compatible family history in the maternal line.³⁻⁵

The spectrum of clinical presentation is vast depending on the mutations described and the organ primarily affected; the predominant signs and symptoms result from ineffective glycogenolysis. Muscular symptoms usually include mild to moderate hypotonia, weakness, myalgias, rhabdomyolysis, and, in some cases, delayed acquisition of maturational patterns of gross motor development has been described.⁴⁻⁶

This wide variability in its symptomatology makes glycogenosis type IX an underdiagnosed disease.⁵

We present the case of an 11-year-old patient diagnosed with glycogenosis type IX after recurrent rhabdomyolysis in the context of infectious intercurrents. This work aims to increase the knowledge about these pathologies in our environment.

CLINICAL CASE

An 11-year-old previously healthy male patient presented with a recent onset of fever associated with upper airway infection and intense pain in both lower limbs, particularly at the level of the calves, with functional impotence. Physical examination revealed pain in the palpation of both lower limbs. No visceromegaly was detected on abdominal palpation. Diuresis was preserved without choluria.

The laboratory showed a marked increase in CK (maximum value: 1,480 U/L) and alteration of the hepatogram with increased transaminases (aspartate aminotransferase [GOT] 103 U/L, alanine aminotransferase [GPT] 60 U/L). Given the suspicion of myositis of viral etiology, serologies for cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, dengue, and parvovirus were performed with negative results. Outpatient treatment was indicated with frequent controls, abundant oral hydration, and symptomatic treatment. The condition resolved *ad integrum*.

In the following two years, he presented two new episodes, always in a febrile context and with similar clinical characteristics (maximum CK of 2560 U/L, GOT 103 U/L, GPT 47 U/L), without requiring hospitalization. Upon questioning, his parents reported that, when performing intense physical exercise, the patient presented pain in both lower limbs, even with the need to stop the activity momentarily.

In the case of a patient with recurrent episodes of rhabdomyolysis, with increased CK and transaminases, in the face of triggers such as increased metabolic demands due to fever or

exercise and without an etiopathogenic diagnosis, it was decided to consult the Inborn Errors of Metabolism Service of our institution.

The patient was evaluated, and based on his pathological history, acylcarnitines, carnitine, and amino acids were determined in blood, all within normal parameters, and urinary organic acids, which showed minimal non-significant alterations.

As clinical suspicion persisted, studies were extended with an expanded genetic panel for rhabdomyolysis, which reported the c.1663C>T variant in hemizygosis in the X-linked *PHKA1* gene encoding for muscle-expressing PhK, which is deficient in glycogenosis IX.

The patient started follow-up with a specialty and initiated nutritional and preventive control measures, such as having up-to-date vaccinations, maintaining adequate hydration, and avoiding strenuous physical exercise. The patient was also instructed to consult during episodes of muscle pain or choluria and was given a crisis letter to present to the healthcare personnel.

DISCUSSION

Rhabdomyolysis in children is a diagnostic challenge for the treating physician. The presence of infectious entities, particularly viral, can cause the lytic phenomenon itself or act as a “trigger” in patients with undiagnosed metabolic disorders, making diagnosis difficult.

In the face of recurrent episodes of rhabdomyolysis, mainly in those triggered by increased metabolic demands, we consider it essential to broaden the diagnostic horizon after having ruled out the most frequent entities. The timely identification of these disorders has favorable prognostic implications.^{1,2,5}

Among the causative congenital entities of recurrent rhabdomyolysis in children are fatty acid beta-oxidation disorders, e.g., carnitine palmitoyl transferase II (CPT2) deficiency, and glycogen storage diseases such as glycogenosis V or McArdle’s disease. Some mitochondrial diseases and muscular dystrophies are also included in this group.^{1-3,5} Mutations in the *LIPIN1* gene should be considered because they are a relatively frequent cause of rhabdomyolysis in pediatrics,⁷ and TANGO 2 encephalopathy can be associated with episodes of rhabdomyolysis and other manifestations similar to mitochondrial diseases.⁸

Once the most common causes of rhabdomyolysis have been ruled out, specific general laboratory tests can guide the diagnosis, for example, hepatogram, lactate dehydrogenase,

uric acid, fasting blood glucose, ammonium, lactic acid, and lipidogram. Specific metabolic studies determine acylcarnitines, carnitine, and amino acids in blood and urinary organic acids. These results may guide the diagnosis, which molecular studies can confirm, or they may be normal, and molecular studies also continue the etiological search, generally gene panels or nuclear exome studies.

Muscle biopsy can be used for enzymatic and genetic analysis in case of negative tests with high clinical suspicion.^{1,2,4,5}

Our patient presents a rare variant in the hemizygous form in the *PHKA1* gene that is predicted to be pathogenic in silico. It is present in hemizygous form 1 among about 34,000 male individuals from worldwide population banks and has not been previously described.

The pathogenic variants in *PHKA1* cause a deficit of the PhK enzyme predominantly at the muscular level. Our patient’s clinical presentation is mainly characterized by episodes of recurrent rhabdomyolysis in the context of increased metabolic demands.

There is scarce literature regarding the long-term treatment of this pathology and its natural evolution.

The follow-up of these patients should be interdisciplinary. The main goal of treatment is adequate metabolic management to prevent associated complications.^{4,5} ■

REFERENCES

1. Szugye H. Pediatric Rhabdomyolysis. *Pediatr Rev.* 2020;41(6):265-75.
2. Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, Wanders RJA, De Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(8):651-9.
3. Siciliani Scalco R, Gardiner AR, Pitceathly R, Zanoteli E, Becker J, Holton JL, et al. Rhabdomyolysis: a genetic perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:51.
4. Gümus E, Özen H. Glycogen Storage Diseases: An Update. *World J Gastroenterol.* 2023;29(25):3932-63.
5. Kishnani P, Goldstein J, Austin S, Arn P, Bachrach B, Bali DS, et al. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2019;21(4):772-89.
6. Herbert M, Goldstein J, Rehder C, Austin S, Kishnani PS, Bali DS. Phosphorylase Kinase Deficiency. In Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM (eds). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2025. Updated 2018. [Accessed on: January 19, 2025]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55061/>
7. Michot C, Hubert L, Brivet M, De Meirleir L, Valayannopoulos V, Müller-Felber W, et al. *LIPIN1* gene mutations: a major cause of severe rhabdomyolysis in early childhood. *Hum Mutat.* 2010;31(7):E1564-73.
8. Lalani SR, Liu P, Rosenfeld JA, Watkin LB, Chiang T, Leduc MS, et al. Recurrent muscle weakness with rhabdomyolysis, metabolic crises, and cardiac arrhythmia due to bi-allelic TANGO2 mutations. *Am J Hum Genet.* 2016;98(2):347-57.



Anemia hemolítica autoinmune por hemolisina bifásica de Donath-Landsteiner: un desafío diagnóstico

Laura Castro¹ , Carolina Davenport²

RESUMEN

La anemia hemolítica autoinmune por hemolisina bifásica de Donath-Landsteiner representa un verdadero desafío diagnóstico debido a su baja frecuencia y a la compleja metodología que conlleva la prueba utilizada para su confirmación.

Se presenta habitualmente en niños previamente sanos de manera abrupta, generalmente secundaria a una virosis. Los síntomas derivados de la intensa hemólisis intravascular suelen confundirse con cuadros de sepsis y, si bien su evolución es autolimitada y de buen pronóstico, suelen producir internaciones prolongadas que conllevan una potencial morbilidad debido a la realización de exámenes complementarios y tratamientos innecesarios.

Se presenta el caso de un niño con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune secundaria a hemolisina bifásica con el objetivo de destacar la importancia del diagnóstico oportuno para realizar un tratamiento adecuado.

Palabras clave: anemia hemolítica autoinmune; hemoglobinuria paroxística a frigore; proteínas hemolisinas; anticuerpo de Donath-Landsteiner.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10575>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10575.eng>

Cómo citar: Castro L, Davenport C. Anemia hemolítica autoinmune por hemolisina bifásica de Donath-Landsteiner: un desafío diagnóstico. Arch Argent Pediatr. 2025;123(5):e202410575.

¹ Departamento de Diagnóstico y Tratamiento; ² Departamento de Medicina; Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Laura Castro: lauracastro.arg@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 25-10-2024

Aceptado: 25-3-2025



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

INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es un trastorno poco frecuente con una incidencia estimada de 1 a 3 casos por 100 000 habitantes al año.¹⁻³ En la infancia, la AHAI por hemolisina bifásica de Donath-Landsteiner (DL), conocida también como hemoglobinuria paroxística a *frigore* (HPF), representa un tercio de todas las AHAI.^{2,4} Suele presentarse en niños menores de 5 años, de manera abrupta, secundaria a una virosis, con una evolución autolimitada y buen pronóstico, generalmente sin recidivas. Sin embargo, la intensa anemia de instalación aguda producto de la hemólisis intravascular puede poner en riesgo la vida del paciente y requerir transfusiones de glóbulos rojos desplasmatisados (GRD) como tratamiento de sostén de urgencia.⁴⁻⁶

Se presenta el caso de un niño de 2 años con características clínicas y exámenes de laboratorio compatibles con AHAI secundaria a hemolisina bifásica, con el objetivo de promover la sospecha diagnóstica temprana y la realización de pruebas de laboratorio específicas para su confirmación, lo que permite un correcto abordaje terapéutico.

CASO CLÍNICO

Paciente de 2 años de sexo masculino, sin antecedentes relevantes, que concurrió a la guardia externa del hospital por presentar fiebre de 5 días de evolución sumándose palidez, decaimiento y vómitos en las últimas 24 horas.

Al examen físico se encontraba en regular estado general, febril (38 °C), taquicárdico (185 latidos por minuto), taquipneico (40 respiraciones por minuto), normotenso (90/60 mmHg), con palidez de piel y mucosas.

Ante la sospecha clínica de sepsis, recibió aporte de oxígeno, expansión con solución fisiológica, se tomaron muestras para cultivos y se indicó antibioticoterapia parenteral. El laboratorio inicial informó: hematocrito 12 %, hemoglobina 4,6 g/dl, volumen corpuscular medio (VCM) 77 fl, glóbulos blancos 32 500/mm³ con predominio neutrofílico, plaquetas 429 000/mm³, reticulocitos 2,6 %. Se descartó, por antecedentes y examen clínico, anemia secundaria a hemorragias. Se realizó transfusión de GRD con buena tolerancia; el estudio inmunohematológico pretransfusional informó prueba de Coombs directa (PCD) positiva y prueba de Coombs indirecta (PCI) negativa, por lo que se decidió iniciar tratamiento con gammaglobulina intravenosa y, luego de obtener un resultado normal en la punción de médula ósea, se indicaron corticoides.

Teniendo en cuenta la anemia grave, el aumento de lactato-deshidrogenasa y de bilirrubina total a predominio indirecto con hemoglobinuria positiva sugestivas de hemólisis intravascular activa, junto al perfil inmunohematológico con PCD positiva por complemento (C3d) y PCI negativa, se planteó la posibilidad de estar frente a un cuadro de AHAI por hemolisina bifásica, que se confirmó con la prueba de Donath Landsteiner que resultó positiva (*Figura 1*). Ante este diagnóstico, se suspendió el tratamiento instaurado inicialmente (gammaglobulina y corticoides), se continuó con transfusiones de GRD como tratamiento de sostén y se procuró que el paciente permaneciera en un ambiente cálido, minimizando la exposición al frío.

En búsqueda de probables agentes infecciosos asociados al cuadro, se solicitaron serologías y se obtuvo IgM positiva e IgG negativa para parvovirus B19, IgM positiva e IgG negativa para *Mycoplasma*, e IgM e IgG positivas para SARS-CoV-2. Los resultados del colagenograma fueron normales; los cultivos fueron negativos y la ecografía abdominal presentó solo hepatomegalia homogénea leve.

El paciente evolucionó favorablemente y egresó al décimo día con hemoglobina en ascenso. En la *Tabla 1* se presenta la evolución y cronología de los valores de laboratorio del paciente, y el tratamiento recibido.

De manera ambulatoria, se monitoreó su recuperación hasta la resolución de la anemia, sin nueva evidencia de hemólisis en el año posterior al alta.

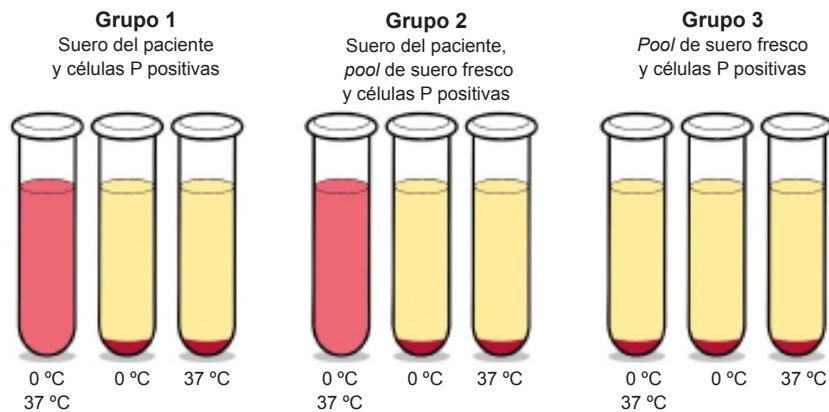
DISCUSIÓN

La HPF fue descrita inicialmente en el siglo XIX, en pacientes con sífilis congénita y terciaria que presentaban paroxismos de hemoglobinuria luego de la exposición a bajas temperaturas.⁴⁻⁶ En la actualidad, prevalece en menores de 5 años, con predominio en el sexo masculino, generalmente precedida dos a tres semanas por un cuadro de infección de vía aérea superior o gastroenteritis.

La principal teoría acerca del origen del anticuerpo presente en la HPF plantea la producción de anticuerpos con reactividad cruzada, en respuesta a un proceso infeccioso, dirigidos contra un antígeno del sistema del grupo sanguíneo P (anti-P).

Se han descrito casos asociados a infecciones por virus Epstein-Barr, varicela-

FIGURA 1. Prueba de Donath Landsteiner

**Prueba de Donath Landsteiner**

Se preparan tres grupos de 3 tubos de la siguiente manera: (1) suero del paciente, (2) suero del paciente y suero fresco normal, y (3) suero fresco normal únicamente. En el grupo 2 se añade suero fresco normal al suero del paciente como fuente de complemento. El grupo 3 con el suero normal solo, debe actuar como control negativo. Se añaden eritrocitos positivos para el antígeno P a cada tubo. El primer tubo de cada conjunto se incuba en hielo a 0 °C y luego se lleva a 37 °C; el segundo tubo de cada conjunto se incuba solo en hielo y el tercer tubo se incuba solo a 37 °C. La hemólisis en el primer tubo de los conjuntos 1 y 2 es una prueba positiva. (Figura de elaboración propia).

zóster, citomegalovirus, parvovirus, virus de la parotiditis, influenza, sarampión y también a infecciones bacterianas del tracto respiratorio por *Mycoplasma pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.⁴⁻⁷

En nuestro paciente, se obtuvo IgM positivas e IgG negativas tanto para *Mycoplasma* como para parvovirus, con IgM e IgG positivas para SARS-CoV-2, todos perfiles serológicos compatibles con infección aguda reciente, por lo que podrían estar relacionadas con el cuadro de HPF.

En cuanto a la presentación clínica, esta AHAI se manifiesta como un cuadro de brusca instalación caracterizado por anemia aguda grave, desencadenada por frío, acompañada de fiebre, ictericia, dolor lumbar y/o abdominal,

todos síntomas de la intensa hemólisis. Debido a que esta es predominantemente intravascular, los pacientes no suelen presentar hepatoesplenomegalia.⁵⁻⁸

El laboratorio se caracteriza por evidenciar parámetros compatibles con hemólisis intravascular y anemia regenerativa con reticulocitosis, aunque esta puede no ser evidente al inicio del cuadro clínico debido a cierto grado de mielosupresión secundaria a infecciones recientes o a una respuesta compensadora inicial inadecuada.^{5,7,8} Esto fue observado en el paciente reportado, que presentó una curva ascendente de reticulocitos, con valor inicial del 2,6 % y del 25 % al cuarto día de internación.

Se destaca la importancia de considerar a la

TABLA 1. Cronología del tratamiento y de parámetros de laboratorio

Día de internación	1	2	3	4	5	10
Tratamiento	TGRD/GG		GG	TGRD	MP	
Hto (%) / Hb (g/dl)	12/4,6	18/6,6	17/5,9	16/5,6	26/9	33/10,7
Leucocitos/mm ³	32 500	30 000	44 200	49 400	44 300	16 600
Plaquetas/mm ³	429 000	150 000	166 000	478 000	443 000	460 000
Reticulocitos (%)	2,6	3	5	25	17	15
BT/BD (mg/dl)	3,8/0,9	2/0,4	1,74/0,36	0,61/0,2	0,4/0,2	0,50/0,20
LDH (UI/l)	1222	1173	980	807	615	415

TGRD: transfusión de glóbulos rojos desplasmatisados; GG: gammaglobulina; MP: metilprednisolona; Hto: hematocrito; Hb: hemoglobina; BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina directa; LDH: lactato-deshidrogenasa.

HPF como diagnóstico diferencial en los pacientes interpretados inicialmente como sépticos y que presentan anemia grave como única citopenia, en los cuales las características clínicas que pueden compartir ambos cuadros junto a la evolución autolimitada de la HPF contribuyen a su subdiagnóstico. Este punto es ilustrado por Heddle, quien describió la experiencia de un hospital que no había diagnosticado ningún caso de HPF en un período de 6 años, pero después de un único diagnóstico de HPF, se identificaron 4 casos adicionales en los 9 meses siguientes.⁹

En relación con el diagnóstico, en todo paciente en quien se haya establecido la presencia de hemólisis sin una causa evidente, debe efectuarse la PCD para distinguir la anemia de origen inmunológico y no inmunológico. En la mayoría de las AHAI, esta prueba resulta positiva y es fundamental determinar el subtipo teniendo en cuenta la temperatura óptima de reacción de los anticuerpos, para definir el tratamiento adecuado.^{10,11}

El anticuerpo presente en la HPF se caracteriza por ser un autoanticuerpo bifásico que solo se une a los glóbulos rojos a bajas temperaturas (circulación periférica), con fijación del complemento. A temperaturas más altas (circulación central), el anticuerpo se disocia del glóbulo rojo, sin embargo, el complemento permanece unido activándose y desencadenando la hemólisis intravascular, con un perfil inmunohematológico que se caracteriza por una PCD positiva para complemento (C3d). El término bifásico se debe a las diferentes temperaturas en las que se produce la unión al glóbulo rojo y la activación del complemento.

En los niños que presentan características sugestivas de hemólisis intravascular con PCD positiva por complemento, debe sospecharse HPF y confirmar el diagnóstico con la prueba *in vitro* de Donath-Landsteiner (Figura 1). La detección de la hemolisina bifásica requiere del conocimiento de la prueba por parte del especialista, el control estricto de la temperatura de la muestra desde el momento de la extracción hasta su procesamiento, y luego la incubación a diferentes temperaturas, por lo que esta prueba suele realizarse solo en centros especializados.^{7,8,11,12}

El tratamiento propuesto en la bibliografía es sintomático y consiste en la transfusión de GRD y en evitar la exposición al frío.^{5,11,13,14} En relación con el tratamiento indicado al paciente, tanto la gammaglobulina como los corticoides fueron

suspendidos al arribar al diagnóstico de HPF; se trata de una conducta posible en el manejo de la AHAI hasta la confirmación serológica del laboratorio de inmunohematología, teniendo en cuenta la naturaleza benigna y autolimitada del cuadro clínico, como también fue descripto por otros autores.^{4,11,13}

Este reporte pone de manifiesto la necesidad de estudiar las anemias graves que acompañan un cuadro clínico compatible con sepsis, dado que las crisis hemolíticas agudas suelen presentarse con afectación del estado general, fiebre y palidez, junto al aumento de reactantes de fase aguda. Ante la presencia de hemólisis intravascular aguda con PCD positiva por complemento y PCI negativa, debe considerarse el diagnóstico de HPF. La sospecha precoz y su confirmación mediante la prueba bifásica de DL son esenciales para ofrecer al paciente un abordaje adecuado y evitar realizar exámenes y tratamientos innecesarios.

REFERENCIAS

- Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. *Clin Epidemiol*. 2020;12:497-508.
- Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R. The pathology of autoimmune haemolytic anaemia. *J Clin Pathol*. 1992;45(12):1047-52.
- Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Picat MQ, Michel G, Bertrand Y, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*. 2011;96(5):655-63.
- Götsche B, Salama A, Mueller-Eckhardt C. Donath-Landsteiner autoimmune hemolytic anemia in children. A study of 22 cases. *Vox Sang*. 1990;58(4):281-6.
- Shanbhag S, Spivak J. Paroxysmal cold hemoglobinuria. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(3):473-8.
- Jacobs JW, Figueroa Villalba CA, Booth GS, Woo JS, Stephens LD, Adkins BD. Clinical and epidemiological features of paroxysmal cold hemoglobinuria: a systematic review. *Blood Adv*. 2023;7(11):2520-7.
- Williams JD, Jayaprakash RK, Kithany H, Tighe MP. How to use Donath-Landsteiner test to diagnose paroxysmal cold haemoglobinuria (PCH). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2022;107(3):199-206.
- Cooling LL. Kids, colds, and complement: paroxysmal cold hemoglobinuria. *Transfusion*. 2017;57(6):1332-5.
- Heddle NM. Acute paroxysmal cold hemoglobinuria. *Transfus Med Rev*. 1989;3(3):219-29.
- Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol*. 2011;4(6):607-18.
- Voulgaridou A, Kalfa TA. Autoimmune Hemolytic Anemia in the Pediatric Setting. *J Clin Med*. 2021;10(2):216.
- Barcellini W, Fattizzo B. Strategies to overcome the diagnostic challenges of autoimmune hemolytic anemias. *Expert Rev Hematol*. 2023;16(7):515-24.
- Loriamini M, Cserti-Gazdewich C, Branch DR. Autoimmune Hemolytic Anemias: Classifications, Pathophysiology, Diagnoses and Management. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4296.

14. Michalak SS, Olewicz-Gawlik A, Rupa-Matysek J, Wolny-Rokicka E, Nowakowska E, Gil L. Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. *Immun Ageing*. 2020;17(1):38.



Autoimmune hemolytic anemia due to biphasic Donath-Landsteiner hemolysin: a diagnostic challenge

Laura Castro¹ , Carolina Davenport²

ABSTRACT

Autoimmune hemolytic anemia due to Donath-Landsteiner biphasic hemolysin represents a real diagnostic challenge due to its low frequency and the complex methodology involved in the test used to confirm it. It usually presents abruptly in previously healthy children, secondary to a viral infection. The symptoms derived from the intense intravascular hemolysis are often confused with sepsis. Although its evolution is self-limited and has a good prognosis, it usually causes prolonged hospitalization with potential morbidity due to the performance of complementary tests and unnecessary treatments.

The case of a child diagnosed with autoimmune hemolytic anemia secondary to biphasic hemolysin is presented to highlight the importance of timely diagnosis for adequate treatment.

Keywords: autoimmune hemolytic anemia; paroxysmal hemoglobinuria a frigore; hemolysin proteins; Donath-Landsteiner antibody.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10575.eng>

To cite: Castro L, Davenport C. Autoimmune hemolytic anemia due to biphasic Donath-Landsteiner hemolysin: a diagnostic challenge. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202410575.

¹ Department of Diagnosis and Treatment; ² Department of Medicine; Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Laura Castro: lauracastro.arg@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 10-25-2024

Accepted: 03-25-2025



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

INTRODUCTION

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a rare disorder with an estimated incidence of 1 to 3 cases per 100,000 population per year.¹⁻³ In childhood, Donath-Landsteiner biphasic hemolysin (DL) AIHA, also known as paroxysmal hemoglobinuria *a frigore* (PHF), accounts for one-third of all AIHA.^{2,4} It usually presents abruptly in children under 5 years of age, secondary to a viral infection, with a self-limited course and good prognosis, usually without recurrence. However, the intense acute anemia resulting from intravascular hemolysis can be life-threatening and may require transfusions of packed red blood cells (pRBC) as emergency supportive care.⁴⁻⁶

We present the case of a 2-year-old boy with clinical features and laboratory tests compatible with AIHA secondary to biphasic hemolysin. We aim to promote early diagnostic suspicion and the performance of specific laboratory tests to confirm it, allowing a correct therapeutic approach.

CLINICAL CASE

A 2-year-old male patient with no relevant medical history attended the hospital outpatient department presenting with a fever of 5 days' duration, with paleness, weakness, and vomiting in the last 24 hours.

On physical examination, he was in fair condition. He was febrile (38 °C), tachycardic (185 beats per minute), tachypneic (40 breaths per minute), normotensive (90/60 mmHg), and had pallor of skin and mucous membranes.

Given the clinical suspicion of sepsis, he received oxygen, expansion with saline solution, samples were taken for cultures, and parenteral antibiotic therapy was indicated. The initial laboratory report showed: hematocrit 12%, hemoglobin 4.6 g/dl, mean corpuscular volume (MCV) 77 fl, white blood cells 32,500/mm³ with neutrophilic predominance, platelets 429,000/mm³, and reticulocytes 2,6%. Anemia secondary to hemorrhage was ruled out by history and clinical examination. The pre-transfusion immunohematological study reported positive direct Coombs' test (DCT) and negative indirect Coombs' test (ICT), so it was decided to start treatment with intravenous gamma globulin and, after obtaining a normal result in the bone marrow puncture, corticosteroids were indicated.

Considering the severe anemia, the increase of lactate dehydrogenase and total bilirubin to indirect predominance with positive hemoglobinuria, suggestive of active intravascular

hemolysis, along with the immunohematologic profile findings of complement-positive DCT (C3d) and negative ICT, it was suggested that the patient might have AIHA due to biphasic hemolysin, which was confirmed by the Donath-Landsteiner test, which was positive (*Figure 1*). Because of this diagnosis, the initial treatment (gamma globulin and corticosteroids) was suspended, pRBC transfusions were continued as supportive treatment, and the patient was kept in a warm environment, minimizing exposure to cold.

Serology was requested to search for probable infectious agents associated with the condition. IgM and IgG were positive and negative for parvovirus B19, IgM and IgG were positive and negative for *Mycoplasma*, and IgM and IgG were positive for SARS-CoV-2. Collagenogram results were normal; cultures were negative, and abdominal ultrasound showed only mild homogeneous hepatomegaly.

The patient presented a good evolution and was discharged on the tenth day with rising hemoglobin. *Table 1* shows the evolution and chronology of the patient's laboratory values and the treatment received.

On an outpatient basis, her recovery was monitored until resolution of the anemia, with no new evidence of hemolysis in the year following discharge.

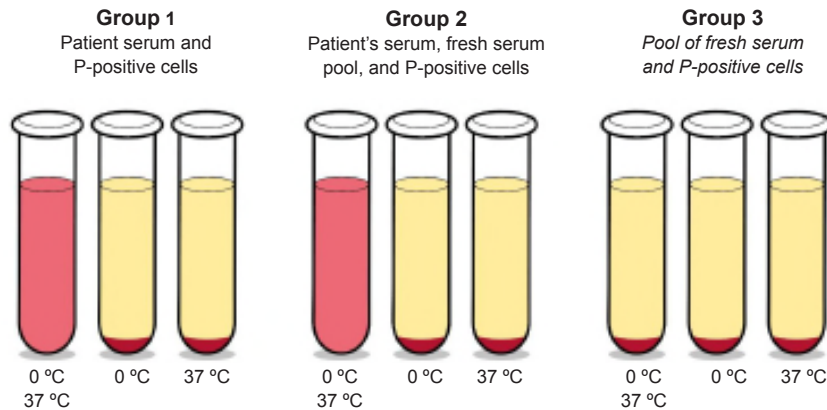
DISCUSSION

PHF was initially described in the 19th century in patients with congenital and tertiary syphilis who presented paroxysms of hemoglobinuria after exposure to low temperatures.⁴⁻⁶ It is prevalent in children under 5 years of age, predominantly in males, generally preceded two to three weeks by a case of upper airway infection or gastroenteritis.

The leading theory about the origin of the antibody present in PHF suggests the production of cross-reactive antibodies in response to an infectious process directed against an antigen of the P blood group system (anti-P).

Cases associated with Epstein-Barr virus infections, varicella-zoster, cytomegalovirus, parvovirus, mumps virus, influenza, measles, and bacterial respiratory tract infections by *Mycoplasma pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*, were reported.⁴⁻⁷

In our patient, we obtained positive IgM and negative IgG for both *Mycoplasma* and parvovirus, with positive IgM and IgG for SARS-CoV-2. These serologic profiles are compatible with recent acute infections and could relate to PHF.

FIGURE 1. Donath-Landsteiner test**Donath Landsteiner test**

Three groups of 3 tubes are prepared as follows: (1) patient serum, (2) patient serum and fresh normal serum, and (3) fresh normal serum only. In group 2, fresh normal serum is added to the patient's serum as a source of complement. Group 3 with normal serum alone should act as a negative control. Positive erythrocytes are added for the P antigen to each tube. The first tube of each set is incubated on ice at 0 °C and then brought to 37 °C; the second tube of each set is incubated alone on ice, and the third tube is incubated alone at 37 °C. Hemolysis in the first tube of sets 1 and 2 is a positive test (Figure prepared in-house).

As for the clinical presentation, this AIHA manifests as a sudden onset characterized by severe acute anemia triggered by cold, accompanied by fever, jaundice, and lumbar and/or abdominal pain, all symptoms of the intense hemolysis. Because this is predominantly intravascular, patients do not usually present with hepatosplenomegaly.⁵⁻⁸

The laboratory's evidence of a compatible pattern with hemolytic intravascular and regenerative anemia with reticulocytosis characterizes it. However, this may not be evident at the beginning of the clinical picture due to some degree of myelosuppression secondary to recent infections or an inadequate initial compensatory response.^{5,7,8} This was observed in the reported

patient, who presented an ascending curve of reticulocytes, with an initial value of 2.6% on the fourth day of hospitalization.

The importance of considering the PHF as a differential diagnosis in patients initially interpreted as septic and presenting with severe anemia as the only cytopenia, is highlighted. The clinical features that may be shared by both conditions, together with the self-limiting course of PHF, contribute to its underdiagnosis. This point is illustrated by Heddle, who described the experience of a hospital that had not diagnosed any cases of PHF for over 6 years, but after a single diagnosis of PHF, identified four additional cases in the following nine months.⁹

Regarding the diagnosis, in any patient in

TABLE 1. Chronology of the treatment and laboratory parameters

Day of hospitalization	1	2	3	4	5	10
Treatment	TGRD/GG		GG	TGRD	MP	
Hto (%) / Hb (g/dl)	12/4.6	18/6.6	17/5.9	16/5.6	26/9	33/10.7
Leukocytes/mm ³	32 500	30 000	44 200	49 400	44 300	16 600
Platelets/mm ³	429 000	150 000	166 000	478 000	443 000	460 000
Reticulocytes (%)	2.6	3	5	25	17	15
TB/DB (mg/dl)	3.8/0.9	2/0.4	1.74/0.36	0.61/0.2	0.4/0.2	0.50/0.20
LDH (UI/l)	1222	1173	980	807	615	415

pRBCT: transfusion of packed red blood cells; GG: gamma globulin; MP: methylprednisolone; Hto: hematocrit; Hb: hemoglobin; TB: total bilirubin; DB: direct bilirubin; LDH: lactate dehydrogenase.

whom hemolysis has been established without an apparent cause, DCT should be performed to distinguish anemia of immunologic and non-immunologic origin. In most AIHA, this test is positive, and it is essential to determine the subtype, considering the optimal antibody reaction temperature, to define the appropriate treatment.^{10,11}

The antibody present in PHF is characterized as a biphasic autoantibody that only binds to red blood cells at low temperatures (peripheral circulation), with complement fixation. At higher temperatures (central circulation), the antibody dissociates from the red blood cell. However, the complement remains bound, activating and triggering intravascular hemolysis, with an immunohematological profile characterized by complement-positive DCT (C3d). The term biphasic is based on the different temperatures at which red cell binding and complement activation occur.

In children presenting with features suggestive of intravascular hemolysis with complement-positive DCT, PHF should be suspected, and the diagnosis should be confirmed with the in vitro Donath-Landsteiner test (*Figure 1*). Detection of biphasic hemolysin requires the specialist's knowledge of the test, strict control of the temperature of the sample from the moment of extraction until its processing, and then incubation at different temperatures, so this test is usually performed only in specialized centers.^{7,8,11,12}

The treatment proposed in the literature is symptomatic and consists of RBC transfusion and avoiding exposure to cold.^{5,11,13,14} Regarding the treatment indicated to the patient, both gamma globulin and corticosteroids were discontinued upon diagnosis of PHF.

This is a possible behavior in managing AIHA until serological confirmation by the immunohematology laboratory, considering the benign and self-limited nature of the clinical picture, as also described by other authors.^{4,11,13}

This report highlights the need to study severe anemias that accompany a clinical picture compatible with sepsis, given that acute hemolytic

crises usually present with general conditions, fever, and pallor, together with an increase in acute-phase reactants. In the presence of hemolysis in the case of acute intravascular disease with complement-positive DCT and negative ICT, the diagnosis of PHF should be considered. Early suspicion and its confirmation by biphasic DL testing are essential to offer the patient an adequate approach and avoid unnecessary tests and treatments. ■

REFERENCES

1. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. *Clin Epidemiol*. 2020;12:497-508.
2. Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R. The pathology of autoimmune haemolytic anaemia. *J Clin Pathol*. 1992;45(12):1047-52.
3. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Picat MQ, Michel G, Bertrand Y, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*. 2011;96(5):655-63.
4. Göttische B, Salama A, Mueller-Eckhardt C. Donath-Landsteiner autoimmune hemolytic anemia in children. A study of 22 cases. *Vox Sang*. 1990;58(4):281-6.
5. Shanbhag S, Spivak J. Paroxysmal cold hemoglobinuria. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(3):473-8.
6. Jacobs JW, Figueroa Villalba CA, Booth GS, Woo JS, Stephens LD, Adkins BD. Clinical and epidemiological features of paroxysmal cold hemoglobinuria: a systematic review. *Blood Adv*. 2023;7(11):2520-7.
7. Williams JD, Jayaprakash RK, Kithany H, Tighe MP. How to use Donath-Landsteiner test to diagnose paroxysmal cold haemoglobinuria (PCH). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2022;107(3):199-206.
8. Cooling LL. Kids, colds, and complement: paroxysmal cold hemoglobinuria. *Transfusion*. 2017;57(6):1332-5.
9. Heddle NM. Acute paroxysmal cold hemoglobinuria. *Transfus Med Rev*. 1989;3(3):219-29.
10. Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol*. 2011;4(6):607-18.
11. Voulgaridou A, Kalfa TA. Autoimmune Hemolytic Anemia in the Pediatric Setting. *J Clin Med*. 2021;10(2):216.
12. Barcellini W, Fattizzo B. Strategies to overcome the diagnostic challenges of autoimmune hemolytic anemias. *Expert Rev Hematol*. 2023;16(7):515-24.
13. Loriaiini M, Cserti-Gazdewich C, Branch DR. Autoimmune Hemolytic Anemias: Classifications, Pathophysiology, Diagnoses and Management. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4296.
14. Michalak SS, Olewicz-Gawlik A, Rupa-Matysek J, Wolny-Rokicka E, Nowakowska E, Gil L. Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. *Immun Ageing*. 2020;17(1):38.



Pseudoparálisis del III par asociado al síndrome de Parry-Romberg

Alejandra Antacle¹ , Macarena Nougues² , Graciela Espada³ , Milagros Martino¹ ,
Margarita Larralde²

RESUMEN

El síndrome de Parry-Romberg es una forma rara de esclerodermia localizada que puede afectar tejidos profundos, incluidos músculos y sistema nervioso central. El tratamiento precoz y adecuado durante la fase inflamatoria es fundamental para prevenir secuelas graves. Presentamos el caso de un paciente pediátrico de once años de edad cuya primera manifestación fue una hipocromía palpebral, seguida de pseudoparálisis del III par craneal con ptosis e hipotropía, cuyo diagnóstico tardío retrasó el inicio del tratamiento y condicionó una evolución desfavorable. El objetivo de este trabajo es destacar la importancia del diagnóstico temprano para mejorar el pronóstico y evitar secuelas permanentes.

Palabras clave: nervio oculomotor; parálisis; esclerodermia localizada; síndrome de Parry-Romberg.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10650>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10650.eng>

Cómo citar: Antacle A, Nougues M, Espada G, Martino M, Larralde M. Pseudoparálisis del III par asociado al síndrome de Parry-Romberg. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202510650.

¹ Universidad Católica Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ² Hospital Alemán de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ³ Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Macarena Nougues: macarenanougues@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-2-2025

Aceptado: 31-3-2025



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

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Parry-Romberg es una forma de esclerodermia que puede afectar planos profundos y asociarse a compromiso neurológico. Esta condición puede incluir manifestaciones oftalmológicas que deben ser identificadas oportunamente por pediatras, dermatólogos y oftalmólogos, a fin de iniciar un tratamiento adecuado durante la fase inflamatoria. Se plantea el caso de una patología poco frecuente y presentación atípica, caracterizado por compromiso oftalmológico y una respuesta limitada al tratamiento instaurado.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 11 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de relevancia, con controles oftalmológicos previos normales (*Figura 1*), consultó a los 8 años por una mácula hipocrómica en el párpado superior derecho. Fue diagnosticado inicialmente como vitíligo y tratado con corticoides tópicos durante 3 meses. A los 6 meses de iniciado el tratamiento,

la mácula presentó hiperpigmentación junto a una ptosis palpebral ipsilateral (*Figura 2*). Se solicitó una resonancia magnética (RMN) de cerebro, órbitas y angiorresonancia para descartar patología neurológica responsable de una posible parálisis del III par craneal, cuyos resultados fueron normales. Ante la sospecha de miastenia grave, se realizaron pruebas de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (AChR) y perfil tiroideo, ambos normales. La prueba terapéutica con piridostigmina fue negativa.

Mientras se encontraba en estudio, el paciente desarrolló un cuadro respiratorio por el cual recibió tratamiento con corticoides sistémicos, lo que condujo a una mejoría de la ptosis. Al desconocer la etiología del cuadro, el paciente fue derivado a oftalmología.

En la inspección, el paciente presentaba ptosis del ojo derecho con buena función del músculo frontal y persistencia de la mácula hiperpigmentada. Al examen oftalmológico: agudeza visual: 20/20 en ambos ojos (AO) con corrección óptica. Pupilas: isocóricas y reactivas.

FIGURA 1. Niño en ortotropía



Reflejos corneales simétricos en ambos ojos un año previo a la consulta inicial.

FIGURA 2. Mácula hiperpigmentada en párpado superior derecho con ptosis palpebral ipsilateral



Test Ishihara: normal. Presión ocular, fondo de ojos (oftalmoscopia binocular indirecta) y tomografía de coherencia óptica (OCT): normales AO. Segmento anterior: córnea, cristalino y cámara anterior transparentes. Oculomotricidad: desviación ocular horizontal con exotropía de XT15D y desviación vertical negativa (hipotropía del ojo derecho) de VD-25D en las nueve posiciones de la mirada (*Figura 3*). Antes del inicio de los síntomas, el paciente se encontraba en ortotropía.

Ante la coexistencia de las manifestaciones dermatológicas, ptosis palpebral, la desviación ocular y la buena respuesta a corticoides sistémicos, se sospechó esclerodermia. Se realizó una biopsia cutánea de la lesión, que reveló hiperpigmentación melánica irregular en la capa basal, dermis con esclerosis e infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular con melanófagos aislados (*Figura 4*). Estos hallazgos confirmaron el diagnóstico. Se solicitó un perfil reumatológico que incluyó factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares (ANA),

anticuerpos anti-ADN, anti-Mi-2 helicasa, anti-músculo liso, anti-LKM (anticuerpos contra el microsoma hepatorenal) y anti-topoisomerasa I, obteniéndose resultados negativos en todos los casos. Los niveles de hormonas tiroideas fueron normales.

Se inició tratamiento con corticoides sistémicos a altas dosis y metotrexato semanal. Sin embargo, la ptosis palpebral y la desviación ocular empeoraron, por lo que se solicitaron nuevas imágenes. La RMN evidenció volumen reducido y cambios grasos en los músculos masticadores derechos, el elevador del párpado y el recto superior ipsilateral. La ecografía mostró incremento de la ecogenicidad y grosor del plano dérmico, con pérdida de la relación dermo-hipodérmica. Ante estos resultados y la evolución clínica, se decidió iniciar micofenolato de mofetilo (MMF) junto con corticoides sistémicos. A los 12 meses, se alcanzó la dosis máxima de 1500 mg/día de MMF y se redujeron progresivamente los corticoides. Actualmente, el paciente presenta ptosis palpebral completa

FIGURA 3. Ojo derecho: abducción e hipotropía (caída del ojo hacia temporal) y ptosis palpebral. Ojo fijador: ojo izquierdo (se observa reflejo corneal sobre la pupila)

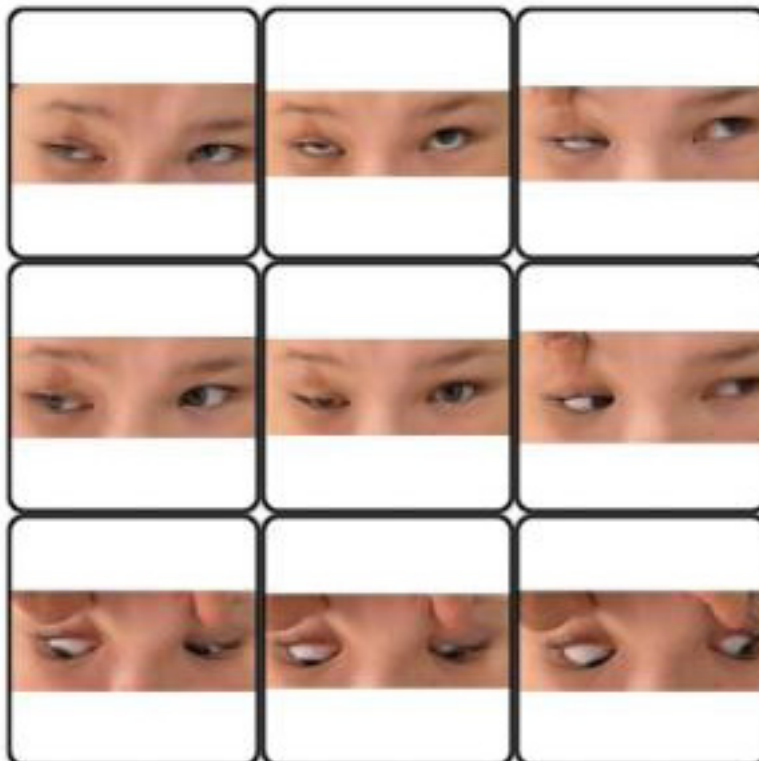
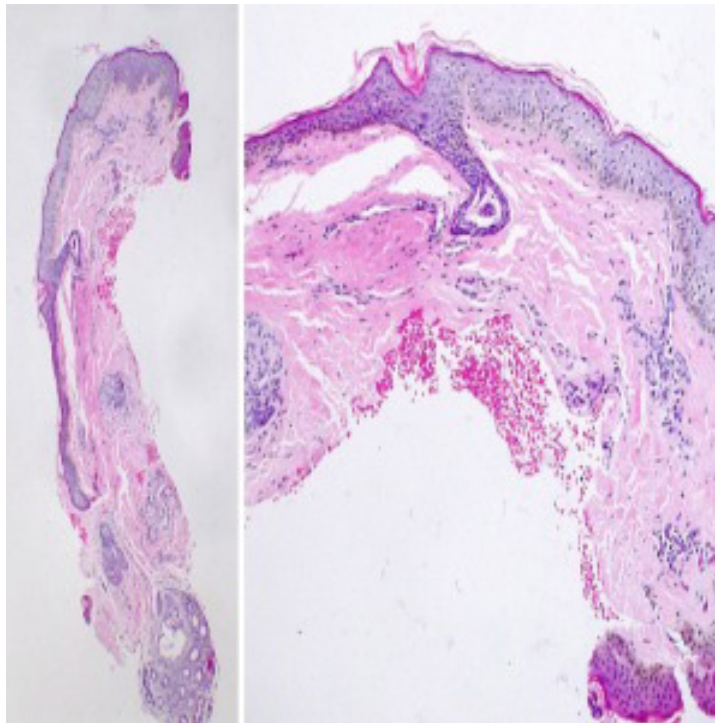


FIGURA 4. Histopatología

Hiperpigmentación melánica irregular de la capa basal. Dermis con esclerosis e infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular con aislados melanófagos.

con estrabismo divergente y vertical. Dada la repercusión psicosocial y la estabilidad clínica alcanzada, se plantea un tratamiento quirúrgico en dos tiempos: primero la corrección del estrabismo y, luego, el abordaje de la ptosis.

DISCUSIÓN

La esclerodermia es un trastorno inflamatorio crónico del tejido conectivo, caracterizada por inflamación, fibrosis de la piel y compromiso de tejidos blandos, incluso de músculos, huesos y sistema nervioso central.

La esclerodermia localizada juvenil (ELJ) es el subtipo más frecuente de esclerodermia en niños. Afecta principalmente a la piel e incluye cinco subtipos: morfea circunscripta, esclerodermia lineal, morfea generalizada, morfea esclerótica y morfea mixta.¹

Cuando la esclerodermia lineal compromete el extremo cefálico, puede presentarse como “en golpe de sable” o como “atrofia hemifacial progresiva” (o síndrome de Parry-Romberg). Este último se caracteriza por una atrofia unilateral, gradual e idiopática de la piel facial, músculos

periorbitarios y extraoculares, párpados, vasos retinianos, grasa orbitaria y hueso.²

Los hallazgos dermatológicos son clave para un diagnóstico temprano de esclerodermia profunda, cuyo tratamiento precoz previene cuadros graves.

Si bien el diagnóstico es clínico e histopatológico, la resonancia magnética de cerebro está indicada en todo paciente con esclerodermia localizada que afecta cabeza y cuello, independientemente de la presencia de síntomas neurológicos, ya que el 50 % de estos pacientes presentan hallazgos patológicos asociados a esclerodermia en las imágenes.³

Se ha estimado que la prevalencia es de al menos 1 por 700 000 habitantes; las mujeres son afectadas con mayor frecuencia.⁴ La mayoría de los casos inician en la primera década de la vida y la progresión de la enfermedad puede variar entre 2 y 20 años hasta alcanzar la estabilización.⁵

La patogénesis del síndrome de Parry-Romberg es incierta y se considera heterogénea; abarca causas congénitas, trastornos metabólicos, traumatismos, infecciones,

predisposición hereditaria, malformaciones vasculares, procesos inmunomediados, disfunciones simpáticas y neurovasculitis.^{2,6,7}

Los hallazgos oftalmológicos ocurren en el 10 % al 35 % de los pacientes, principalmente en el lado ipsilateral de la órbita, sin embargo, también el ojo contralateral puede verse afectado. Zanin y col. describieron las manifestaciones oftalmológicas que puede presentar este cuadro: en un estudio multicéntrico sobre 750 pacientes, 24 presentaban alteraciones como anomalía de los párpados, ojo seco, uveítis anterior, epiescleritis, miositis, midriasis, enoftalmos, y neurorretinitis, alteraciones pupilares y alteraciones de la motilidad ocular.²

Cabe destacar que diversos trastornos de la motilidad ocular fueron descritos en el síndrome de Parry-Romberg.⁸ Algunos de estos trastornos se explican por restricción mecánica por fibrosis, mientras que otros se cree que son causados por paresia nerviosa. La afectación de los músculos extraoculares y el estrabismo paralítico rara vez se asocian con esclerodermia lineal. Sin embargo, en la literatura se describe un paciente con esclerodermia lineal, alteración pupilar y alteración de la motilidad ocular, interpretado como pseudoparálisis del oculomotor.⁹ Por otro lado, se ha informado por primera vez la asociación entre síndrome de Parry-Romberg con fibrosis de músculos extraoculares, donde encontraron solamente tejido conectivo sin fibras musculares estriadas.¹⁰

El tratamiento de la esclerodermia se centra en detener el proceso inflamatorio agudo inicial para prevenir la progresión hacia la fibrosis. Actualmente, la investigación se enfoca en desarrollar terapias combinadas que, de manera simultánea, logren inhibir la inflamación y revertir la fibrosis.¹¹ El tocilizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL6, demostró ralentizar la progresión de la fibrosis cutánea y estabilizar la función pulmonar. La IL-6 está implicada en la activación de fibroblastos, la diferenciación de células T y la producción de colágeno.¹²

En el caso presentado, el paciente muestra una mácula hiperpigmentada palpebral derecha con ptosis y alteraciones en los músculos recto superior, oblicuo superior y elevador del párpado ipsilateral, sin diplopía a pesar de un marcado ángulo de desviación ocular de rápido comienzo. No se optó por el tratamiento quirúrgico en primera instancia debido al riesgo de diplopía en caso de persistir el ángulo de desviación residual posquirúrgico. Este riesgo se atribuye

a la limitada motilidad ocular, probablemente secundaria a fibrosis progresiva de los músculos extraoculares, lo cual podría simular una paresia del III par craneal.

Por esta razón, proponemos denominar este cuadro como “pseudoparálisis del III par asociado al síndrome de Parry-Romberg”, considerando que las características clínicas y los hallazgos son más congruentes con un proceso fibroso que con una neuropatía craneal primaria. Sin embargo, ante la evolución desfavorable con la medicación convencional, habiendo alcanzado la estabilidad y detenido la progresión, se planteó la posibilidad del tratamiento quirúrgico.

Como conclusión, este caso destaca una forma de presentación atípica de esclerodermia con compromiso oftalmológico en un paciente pediátrico. Pequeñas lesiones cutáneas hipocrómicas visibles pueden ser la clave para establecer un diagnóstico y tratamiento precoz, los cuales pueden modificar el curso de la enfermedad, previniendo complicaciones a largo plazo. Es importante un abordaje interdisciplinario, ya que esta patología requiere un enfoque integral para su manejo. ■

REFERENCIAS

- Giménez Roca C. Esclerodermia localizada. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2020;2:163-71.
- Zannin ME, Martini G, Athreya BH, Russo R, Higgins G, Vittadello F, et al. Ocular involvement in children with localised scleroderma: a multi-centre study. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(10):1311-4.
- El-Kehdy J, Abbas O, Rubeiz N. A review of Parry-Romberg syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):769-84.
- Sharma PK, Sekar A, Amir AP, Prabhu ALR. Parry-Romberg syndrome: a case report and literature review. *Radiol Case Rep*. 2024;19(6):2230-8.
- Tam EK, Lonngi M, Demer JL. MRI findings of contralateral oculomotor nerve palsy in Parry-Romberg syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2018;10:81-3.
- Silman A, Jannini S, Symmonds D, Bacon P. An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatology*. 1988;27(4):286-90.
- Lonchamp P, Emile J, Pélier-Cady MC, Cadou B, Barthelaix A. Central sympathetic dysregulation and immunological abnormalities in a case of progressive facial hemiatrophy (Parry-Romberg disease). *Clin Auton Res*. 1995;5(4):199-204.
- Fea AM, Aragno V, Briamonte C, Franzone M, Putignano D, Grignolo FM. Romberg syndrome with a wide range of ocular manifestations: a case report. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:119.
- Tang RA, Mewis-Christman L, Wolf J, Wilkins RB. Pseudo oculomotor palsy as the presenting sign of linear scleroderma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1986;23(5):236-8.
- Zubcov-Iwantscheff A, Thomke F, Goebel HH, Bacharach-Buhles M, Cordey A, Constantinescu CS, et al. Eye movement involvement in Parry-Romberg syndrome: a clinicopathologic case report. *Strabismus*. 2008;16(3):119-21.

11. Wenzel D, Haddadi NS, Afshari K, Richmond JM, Rashighi M. Upcoming treatments for morphea. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(4):1101-45.
12. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Wagner B, Zucchetto M,

Raghu G, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in early systemic sclerosis-interstitial lung disease: open-label extension of a phase 3 randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(6):674-84.



Pseudo oculomotor palsy associated with Parry-Romberg syndrome

Alejandra Antacle¹ , Macarena Nougues² , Graciela Espada³ , Milagros Martino¹ ,
Margarita Larralde² 

ABSTRACT

Parry-Romberg syndrome is a rare form of localized scleroderma that can affect deep tissues, including muscles and the central nervous system. Early and appropriate treatment during the inflammatory phase is essential to prevent serious sequelae. We present the case of an 11-year-old patient whose first manifestation was a palpebral hypochromia, followed by pseudo paralysis of the third cranial nerve with ptosis and hypotropia, whose late diagnosis delayed the start of treatment and conditioned an unfavorable evolution. This work emphasizes the significance of early diagnosis in enhancing prognosis and preventing permanent sequelae.

Keywords: *oculomotor nerve; paralysis; localized scleroderma; Parry-Romberg syndrome.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10650.eng>

To cite: Antacle A, Nougues M, Espada G, Martino M, Larralde M. Pseudo oculomotor palsy associated with Parry-Romberg syndrome. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202510650.

¹ Universidad Católica Argentina, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; ² Hospital Alemán de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; ³ Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Macarena Nougues: macarenanougues@gmail.com

Financing: None.

Conflict of interest: None.

Received: 2-12-2025

Accepted: 3-31-2025



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

INTRODUCTION

Parry-Romberg syndrome is a form of scleroderma that can affect deep planes and be associated with neurological involvement. This condition may include ophthalmologic manifestations that pediatricians, dermatologists, and ophthalmologists should promptly identify to initiate appropriate treatment during the inflammatory phase. We present the case of a rare pathology with an atypical presentation characterized by ophthalmologic involvement and a limited response to treatment.

CLINICAL CASE

An 11-year-old male patient, with no relevant personal or family history and normal ophthalmologic controls (*Figure 1*), at 8 years of age consulted for a hypochromic macule on the right upper eyelid. He was initially diagnosed with vitiligo and treated with topical corticosteroids for 3 months. Six months after starting treatment, the macula presented hyperpigmentation and an ipsilateral palpebral ptosis (*Figure 2*). Magnetic

resonance imaging (MRI) of the brain, orbits, and angioresonance were requested to rule out neurological pathology responsible for a possible III cranial nerve palsy; the results of which were normal. Given the suspicion of myasthenia gravis, tests for anti-acetylcholine receptor (AChR) antibodies and thyroid profile were performed, both of which were normal. The therapeutic test with pyridostigmine was negative.

While under study, the patient developed a respiratory condition, which was treated with systemic corticosteroids. This improved the ptosis. The patient was referred to ophthalmology because the etiology was unknown.

Upon inspection, the patient presented with ptosis of the right eye, good frontalis muscle function, and persistence of a hyperpigmented macula. On ophthalmologic examination, visual acuity was 20/20 in both eyes (BE) with optical correction. Pupils were isochoric and reactive.

Ishihara test: normal. Ocular pressure, fundus (indirect binocular ophthalmoscopy), and optical coherence tomography (OCT): normal in BO.

FIGURE 1. Child in orthotropy



Symmetrical corneal reflexes in both eyes were observed one year before the initial consultation.

FIGURE 2. Hyperpigmented macula on the right upper eyelid with ipsilateral palpebral ptosis



Anterior segment: cornea, lens, and anterior chamber were transparent. Oculomotor: horizontal ocular deviation with exotropia of XT15D and negative vertical deviation (right eye hypotropia) of VD-25D in all nine gaze positions (*Figure 3*). Prior to the onset of symptoms, the patient was in orthotropy.

Given the coexistence of dermatologic manifestations, eyelid ptosis, ocular deviation, and good response to systemic corticosteroids, scleroderma was suspected. A skin biopsy of the lesion was performed, revealing irregular melanocytic hyperpigmentation in the basal layer, dermis with sclerosis, and a perivascular mononuclear inflammatory infiltrate with isolated melanophages (*Figure 4*). These findings confirmed the diagnosis. A rheumatologic profile was requested, including rheumatoid factor, antinuclear antibodies (ANA), anti-DNA, anti-Mi-2 helicase, anti-smooth muscle, anti-LKM (antibodies against the hepatorenal microsome), and anti-topoisomerase I antibodies. All results were negative. Thyroid

hormone levels were normal.

Treatment with high-dose systemic corticosteroids and weekly methotrexate was started. However, palpebral ptosis and ocular deviation worsened, so new images were requested. MRI showed reduced volume and fatty changes in the right masticatory, levator palpebrae, and ipsilateral superior rectus muscles. Ultrasound revealed increased echogenicity and thickness of the dermal plane, accompanied by a loss of the dermal-hypodermal relationship. Considering these results and the clinical progression, it was decided to initiate mycophenolate mofetil (MMF) in conjunction with systemic corticosteroids. After 12 months, the maximum dose of 1500 mg/day of MMF was reached, and corticosteroids were progressively reduced. Currently, the patient presents with complete palpebral ptosis with divergent and vertical strabismus. Given the psychosocial repercussions and the clinical stability achieved, a two-stage surgical treatment is proposed: first, correction of the strabismus, and then addressing

FIGURE 3. Right eye: abduction and hypotropia (drooping of the eye towards the temporal) and palpebral ptosis. Fixing eye: left eye (corneal reflex is observed over the pupil)

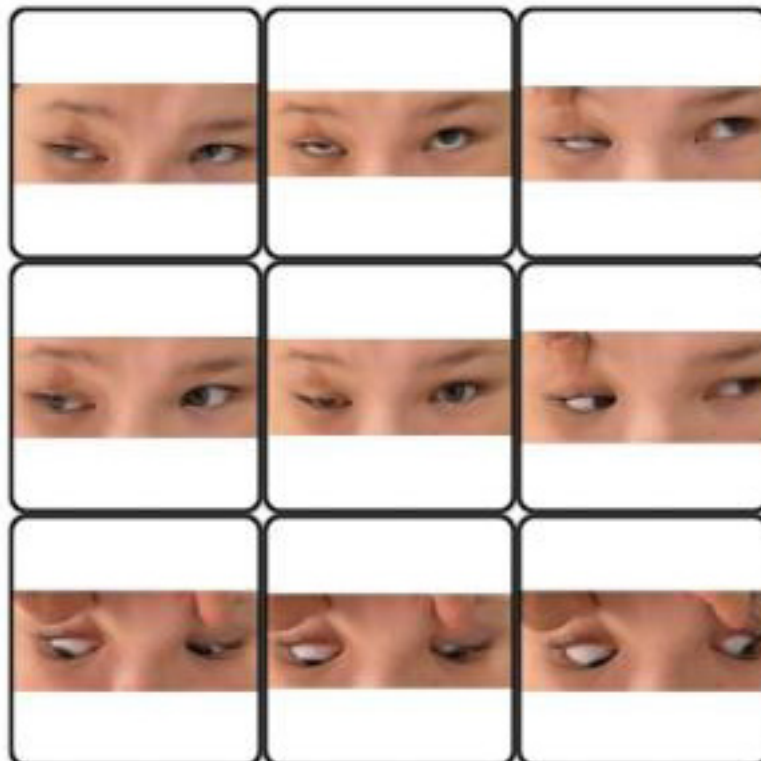
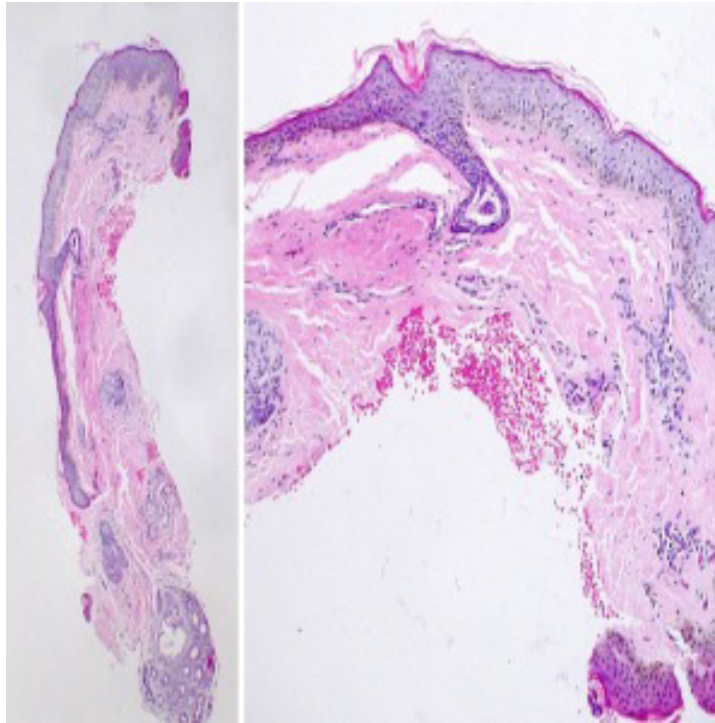


FIGURE 4. Histopathology

Irregular melanocytic hyperpigmentation of the basal layer. Dermis with sclerosis and a perivascular mononuclear inflammatory infiltrate, containing isolated melanophages.

the ptosis.

DISCUSSION

Scleroderma is a chronic inflammatory disorder of connective tissue characterized by inflammation, fibrosis of the skin, and involvement of soft tissues, including muscles, bones, and the central nervous system.

Juvenile localized scleroderma (JLS) is the most common subtype of scleroderma in children. It primarily affects the skin and is classified into five subtypes: circumscribed morphea, linear scleroderma, generalized morphea, sclerotic morphea, and mixed morphea.¹

When linear scleroderma involves the cephalic end, it may present as “saber-rattling” or as “progressive hemifacial atrophy” (also known as Parry-Romberg syndrome). A unilateral, gradual, idiopathic atrophy of the facial skin, periorbital and extraocular muscles, eyelids, retinal vessels, orbital fat, and bone characterizes the latter.²

Dermatological findings are crucial for an early diagnosis of deep scleroderma, as early treatment can prevent the progression of severe disease.

Although the diagnosis is clinical and

histopathological, brain MRI is indicated in all patients with localized scleroderma affecting the head and neck, regardless of neurological symptoms, since 50% of these patients present pathological findings associated with scleroderma on imaging.³

The prevalence has been estimated to be at least 1 in 700,000 of the population; women are more frequently affected.⁴ In most cases, the disease begins in the first decade of life, and disease progression can vary between 2 and 20 years until stabilization is reached.⁵

The pathogenesis of Parry-Romberg syndrome is uncertain and considered heterogeneous; it includes congenital causes, metabolic disorders, trauma, infections, hereditary predisposition, vascular malformations, immune-mediated processes, sympathetic dysfunction, and neurovasculitis.^{2,6,7}

Ophthalmologic findings occur in 10% to 35% of patients, primarily on the ipsilateral side of the orbit; the contralateral eye may also be affected. Zanin et al. described the ophthalmologic manifestations of this condition in a multicenter

study of 750 patients, 24 of whom presented with alterations such as eyelid anomalies, dry eye, anterior uveitis, episcleritis, myositis, mydriasis, enophthalmos and neuroretinitis, pupillary alterations, and ocular motility abnormalities.²

Notably, several ocular motility disorders have been reported in Parry-Romberg syndrome.⁸ Some of these disorders are explained by mechanical restriction due to fibrosis. In contrast, others are thought to be caused by nerve paresis. Extraocular muscle involvement and paralytic strabismus are rarely associated with linear scleroderma. However, the literature describes a patient with linear scleroderma, pupillary disturbance, and ocular motility disturbance, interpreted as oculomotor pseudoparalysis.⁹ On the other hand, the association between Parry-Romberg syndrome and extraocular muscle fibrosis was first reported when only connective tissue without striated muscle fibers was found.¹⁰

The treatment of scleroderma focuses on stopping the initial acute inflammatory process to prevent progression to fibrosis. Currently, research is focused on developing combination therapies that simultaneously inhibit inflammation and reverse fibrosis.¹¹ Tocilizumab, an anti-IL6 monoclonal antibody, has been shown to slow the progression of cutaneous fibrosis and stabilize lung function. IL-6 is involved in the activation of fibroblasts, the differentiation of T cells, and the production of collagen.¹²

In the presented case, the patient exhibits a right palpebral hyperpigmented macula with ptosis and alterations in the superior rectus, superior oblique, and levator muscles of the ipsilateral eyelid, without diplopia, despite a marked angle of ocular deviation of rapid onset. Surgical treatment was not chosen in the first instance because of the risk of diplopia if the residual post-surgical deviation angle persists. This risk is attributed to the limited ocular motility, probably secondary to progressive fibrosis of the extraocular muscles, which could simulate paresis of the oculomotor nerve.

For this reason, we propose designating this condition as “pseudo oculomotor nerve palsy associated with Parry-Romberg syndrome,” considering that the clinical characteristics and findings are more consistent with a fibrous

process than with a primary cranial neuropathy. However, given the unfavorable evolution with conventional medication, having reached stability and halted progression, the possibility of surgical treatment was considered.

In conclusion, this case highlights an atypical presentation of scleroderma with ophthalmologic involvement in a pediatric patient. Small, visible hypochromic skin lesions may be a key indicator of an early diagnosis and treatment, which can modify the course of the disease and prevent long-term complications. An interdisciplinary approach is crucial, as this pathology necessitates a comprehensive management strategy. ■

REFERENCES

- Giménez Roca C. Esclerodermia localizada. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2020;2:163-71.
- Zannin ME, Martini G, Athreya BH, Russo R, Higgins G, Vittadello F, et al. Ocular involvement in children with localised scleroderma: a multi-centre study. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(10):1311-4.
- El-Kehdy J, Abbas O, Rubeiz N. A review of Parry-Romberg syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):769-84.
- Sharma PK, Sekar A, Amir AP, Prabhu ALR. Parry-Romberg syndrome: a case report and literature review. *Radiol Case Rep*. 2024;19(6):2230-8.
- Tam EK, Lonngi M, Demer JL. MRI findings of contralateral oculomotor nerve palsy in Parry-Romberg syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2018;10:81-3.
- Silman A, Jannini S, Symmonds D, Bacon P. An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatology*. 1988;27(4):286-90.
- Lonchampt P, Emile J, Pélier-Cady MC, Cadou B, Barthelaix A. Central sympathetic dysregulation and immunological abnormalities in a case of progressive facial hemiatrophy (Parry-Romberg disease). *Clin Auton Res*. 1995;5(4):199-204.
- Fea AM, Aragno V, Briamonte C, Franzone M, Putignano D, Grignolo FM. Romberg syndrome with a wide range of ocular manifestations: a case report. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:119.
- Tang RA, Mewis-Christman L, Wolf J, Wilkins RB. Pseudo oculomotor palsy as the presenting sign of linear scleroderma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1986;23(5):236-8.
- Zubcov-Iwantscheff A, Thomke F, Goebel HH, Bacharach-Buhles M, Cordey A, Constantinescu CS, et al. Eye movement involvement in Parry-Romberg syndrome: a clinicopathologic case report. *Strabismus*. 2008;16(3):119-21.
- Wenzel D, Haddadi NS, Afshari K, Richmond JM, Rashighi M. Upcoming treatments for morphea. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(4):1101-45.
- Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Wagner B, Zucchetto M, Raghu G, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in early systemic sclerosis-interstitial lung disease: open-label extension of a phase 3 randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(6):674-84.

Interacción de los estudiantes de Medicina con niños antes de cursar la materia Pediatría

Paula Domínguez^{1,2} , Alfredo Eymann^{1,3} , Fernando Torres^{1,2} , Alberto Rodríguez Pérez¹ ,
Fernando Ferrero^{1,2} 

RESUMEN

Introducción. En pediatría, la comunicación involucra niños y sus familias. Los alumnos con mayor interacción con niños pueden encarar esta materia con más confianza.

Objetivo. Evaluar la interacción con niños de alumnos de Medicina en su vida diaria y su correlación con la confianza al comenzar la materia Pediatría.

Métodos. Estudio por encuesta autoadministrada a alumnos de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, que indagó frecuencia de interacción con menores de 12 años y confianza para esta interacción.

Resultados. Se obtuvieron 286/450 respuestas. Solo 27 alumnos convivían con menores y 14 eran padres. La mayoría tenía poca interacción (1-2 veces al año o menos) con menores (64 % lactantes, 64,3 % preescolares, 54,6 % escolares). Se verificó correlación positiva entre nivel de interacción y confianza ($p < 0,01$).

Conclusión. Los estudiantes de Medicina tienen interacción limitada con menores en su vida diaria; esto afecta su confianza al cursar la materia Pediatría.

Palabras clave: educación médica; estudiantes; relaciones profesional-paciente; competencia clínica.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10682>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10682.eng>

Cómo citar: Domínguez P, Eymann A, Torres F, Rodríguez Pérez A, Ferrero F. Interacción de los estudiantes de Medicina con niños antes de cursar la materia Pediatría. Arch Argent Pediatr. 2025;123(5):e202510682.

¹ Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ² Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ³ Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Paula Domínguez: pau.dom@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-3-2025

Aceptado: 6-5-2025



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

INTRODUCCIÓN

La formación en habilidades comunicacionales es un componente esencial en la educación médica, reconocido como una competencia transversal que mejora la calidad de la atención y promueve relaciones efectivas entre médico y paciente.¹

La comunicación efectiva con los pacientes asegura una adecuada comprensión, apoya la empatía y mejora la calidad. La incorporación de un currículo que incluya habilidades comunicacionales en la escuela de Medicina mejora la competencia comunicativa en general, las habilidades en la construcción de relaciones, la organización y la gestión del tiempo, y la toma de decisiones compartidas, tareas importantes para obtener resultados positivos para los pacientes.²

Sin embargo, en el caso de la pediatría, la comunicación involucra a niños, niñas o adolescentes y su familia. Esto puede complejizar el desarrollo de esta habilidad por parte de los alumnos de Medicina, ya que en el desarrollo de nuevas habilidades influye el bagaje previo con el que cuentan.³ De esta manera, aquellos alumnos que cuentan con experiencia en comunicación con niños, niñas y adolescentes es posible que desarrollen la habilidad con mayor facilidad.

Recientemente, Uther y colaboradores desarrollaron un estudio en Australia que encontró que aquellos alumnos que interactuaban con niños más frecuentemente encaraban la cursada de la materia Pediatría con más confianza.⁴

Por otra parte, la elección de una especialidad médica está influenciada por múltiples factores, incluidas experiencias previas y la confianza en las habilidades propias. En particular, la especialidad Pediatría requiere una interacción constante con niños, lo que puede resultar intimidante para algunos estudiantes de Medicina.⁵ Estudios recientes muestran que los antecedentes de interacción con niños pueden aumentar la confianza de los estudiantes en sus habilidades para manejar situaciones pediátricas, lo cual podría influir en su elección de especialidad.^{6,7} Sin embargo, la mayoría de la información se ha originado en países industrializados. Es interesante verificar si esta asociación se mantiene en un ámbito social y cultural tan diferente como el argentino.

Nuestro objetivo fue evaluar el grado de interacción con niños de los alumnos de Medicina en su vida diaria, y explorar si la interacción con niños se correlaciona con la confianza de los alumnos al comenzar la cursada de la materia

Pediatría, y con la intención de especializarse en esta rama de la medicina.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño

Estudio observacional, basado en una encuesta autoadministrada.

Población

Se invitó a participar a todos los alumnos que estuvieran cursando la materia Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires en la última cursada de 2024 (octubre-diciembre). A través de los responsables de cada servicio integrante, se los invitó a completar una encuesta en la segunda semana de la cursada de la materia.

Se utilizó la traducción al español de la encuesta utilizada por Uther y col. en Australia,⁴ a la que se agregó una pregunta sobre la interacción con mascotas y la intención ulterior de especializarse en Pediatría.

En la encuesta se interrogó sobre edad, sexo, número de materias aprobadas al momento de responder, convivencia con niños menores de 12 años, ser padre/madre, presencia de mascotas en el hogar. También se preguntó sobre la frecuencia con que tiene interacción con niños de hasta 3 años, entre 3 y hasta 6 años, y entre 6 a 12 años (nunca, 1 o 2 veces por año, casi todos los meses, casi todas las semanas y todos o casi todos los días). Lo mismo se efectuó sobre el nivel de confianza para la interacción con niños de hasta 3 años, entre 3 y hasta 6 años, y entre 6 a 12 años (ninguna confianza, poca confianza, neutral, bastante confianza y mucha confianza). Finalmente, se interrogó si el alumno consideraba especializarse en Pediatría al finalizar la carrera de Medicina.

ANÁLISIS

Se determinó la frecuencia de las variables estudiadas, expresándolas en porcentajes (con IC95%). Los datos mencionados en las escalas de Likert (0-5 puntos) fueron convertidos a numéricos para transformarlos en ordinales. Se evaluó la correlación de Spearman entre datos continuos y ordinales, y entre ordinales y ordinales.

La encuesta se administró a través de Google Forms. Para el análisis, los datos fueron exportados a un archivo *.xls en el que se eliminó cualquier información que permitiera la identificación de los sujetos.

Consideraciones éticas

En el encabezado de la encuesta, se informó convenientemente los alcances del estudio, estableciendo claramente la libertad de participar o no, y que la respuesta al cuestionario implicaba la aceptación a participar.

Se solicitó y se obtuvo autorización del Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, ya que la institución funcionó como sede a los fines del estudio.

RESULTADOS

Sobre 450 alumnos de 22 unidades académicas, se obtuvieron 286 encuestas (tasa de respuesta: 63,5 %). Su edad (mediana) era de 26 años (IIC 24-28,5); el 71,7 % eran mujeres y al momento del estudio habían aprobado (mediana) 30 materias (IIC 25-34) sobre un total de 37 que integran la carrera de Medicina. Solo 27 (9,4 %) convivían con menores y 14 (4,9 %) eran padres. El 66,1 % tenía mascotas en el hogar y el 33,2 % consideraba especializarse en Pediatría al finalizar la carrera.

La mayoría tenía poca interacción (1-2 veces al año o menos) con menores (64 % lactantes, 64,3 % preescolares, 54,6 % escolares) (*Tabla 1*).

Cerca de la mitad referían confianza (mucho y bastante) para la interacción con menores (45,1 % lactantes, 52,4 % preescolares, 54,6 % escolares) (*Tabla 2*).

Se verificó una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre niveles de interacción y confianza ($p < 0,01$) (*Tabla 3*).

Convivir con niños se asoció con elevada confianza (mucho/bastante) para todos los grupos etarios, mientras que ser padre/madre solo se asoció a elevada confianza para la interacción con lactantes. Ni el sexo, ni la edad, ni poseer mascota se asoció a elevada confianza para la interacción con niños en ninguno de los grupos etarios (*Tabla 4*).

La interacción más frecuente con niños y la confianza para la interacción (mucho/bastante) se asoció con la intención de especializarse en Pediatría (*Tabla 5*).

TABLA 1. Frecuencia de interacción con niños, según grupos etarios

Frecuencia de interacción con niños	<3 años n (%)	3-5 años n (%)	6-12 años n (%)
Nunca	71 (24,8)	73 (25,5)	60 (21)
1 a 2 veces por año	112 (39,2)	111 (38,8)	96 (33,6)
Casi todos los meses	55 (19,2)	50 (17,5)	68 (23,8)
Casi todas las semanas	32 (11,2)	36 (12,6)	37 (12,9)
Todos o casi todos los días	16 (5,6)	16 (5,6)	25 (8,7)

TABLA 2. Nivel de confianza para la interacción con niños, según grupo etario

Confianza para la interacción	<3 años n (%)	3 a 5 años n (%)	6 a 12 años n (%)
Ninguna	14 (4,9)	8 (2,8)	9 (3,1)
Poca	44 (15,4)	29 (10,1)	27 (9,4)
Neutral	99 (34,6)	99 (34,6)	94 (32,9)
Bastante	100 (35)	107 (37,4)	118 (41,3)
Mucha	29 (10,1)	43 (15)	38 (13,3)

TABLA 3. Correlación entre niveles de interacción y confianza para cada grupo etario

		Nivel de confianza		
		<3 años coeficiente r (p)	3-5 años coeficiente r (p)	6-12 años coeficiente r (p)
Nivel interacción	<3 años	0,3 (<0,001)	0,3 (<0,001)	0,3 (<0,001)
	3-5 años	0,3 (<0,001)	0,4 (<0,001)	0,4 (<0,001)
	6-12 años	0,2 (<0,001)	0,3 (<0,001)	0,4 (<0,001)

TABLA 4. Características de los alumnos y confianza en la interacción (mucho/bastante) con niños, según grupo etario

	Confianza <3 años			Confianza 3-5 años			Confianza 6-12 años		
	Sí	No	p	Sí	No	p	Sí	No	p
Sexo (mujer/varón)*	30/99	51/106	NS*	41/109	40/96	NS*	48/110	33/95	NS*
Edad (mediana/IIC)	26 (24-28)	26 (24-29)	NS**	26 (24-28)	26 (24-29)	NS**	26 (24-28)	26 (24-29)	NS**
Ser padre/madre (sí/no)	10/119	4/153	0,05*	10/140	4/132	NS*	11/147	3/125	NS*
Convivir con niños (sí/no)	18/111	9/148	0,02*	20/130	7/129	0,02*	22/136	5/123	0,004*
Tener mascotas (sí/no)	86/43	103/53	NS*	102/48	87/49	NS*	106/52	83/45	NS*

*Chi-cuadrado; **Mann Whitney; NS: no significativo; IIC: intervalo intercuartílico.

TABLA 5. Intención en especializarse en Pediatría y características de los alumnos

	Intención de especializarse en Pediatría		OR (IC95%)	p*
	Sí	No		
Convive con niños	6/89	21/170	0,5 (0,2-1,4)	NS
Es padre o madre	5/90	9/182	1,1 (0,4-3,4)	NS
Interacción semanal con niños	39/56	49/142	2,1 (1,2-3,4)	0,01
Confianza** hasta 3 años	63/32	66/125	3,7 (2,2-6,3)	<0,001
Confianza** 3-6 años	75/20	75/116	5,8 (3,2-10,2)	<0,001
Confianza** hasta 12 años	71/24	87/104	3,5 (2,1-6,1)	<0,001

*Chi-cuadrado; **Confianza = mucha/bastante; NS: no significativo.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio reveló que la interacción de los estudiantes de Medicina con niños en su vida diaria es limitada, especialmente con lactantes y preescolares. El 64 % reportó interactuar con estos grupos solo 1-2 veces al año o menos, lo que destaca la escasa exposición previa antes de cursar Pediatría. Este hallazgo es concordante con los resultados de Uther y col.,⁴ quienes identificaron una interacción limitada con lactantes entre estudiantes australianos. Sin embargo, en su población, la interacción con escolares fue más frecuente, con un 43 % que reportó contacto semanal o diario, en contraste con el 21,6 % en nuestro estudio para contactos frecuentes (mensual o más). Esta discrepancia podría reflejar diferencias culturales en las dinámicas familiares y comunitarias, así como en las estructuras sociales que facilitan o limitan el contacto con niños en diferentes contextos.

La limitada interacción con lactantes y preescolares es preocupante, dado que estas experiencias parecen ser clave para desarrollar habilidades comunicativas específicas necesarias en pediatría. Rathbone y col. destacaron que los entornos prácticos diseñados para fortalecer la interacción con niños pequeños contribuyen

significativamente al desarrollo de habilidades técnicas y de confianza; sugirieron que incorporar actividades similares en el currículo podría ser una estrategia útil para abordar esta carencia.⁸

En términos de confianza, encontramos que el 45,1 % de los estudiantes reportaron sentirse “bastante” o “muy” confiados al interactuar con lactantes, cifra que alcanzó el 52,4 % para preescolares y el 54,6 % para escolares. Este gradiente positivo sugiere que la mayor frecuencia de interacción con niños mayores está asociada con una mayor autoconfianza. Uther y col. también observaron una correlación entre la frecuencia de interacción y la confianza, especialmente en escolares, lo que refuerza nuestros hallazgos.⁴ No obstante, nuestros resultados muestran correlaciones significativas en todos los grupos etarios ($r = 0,3$; $p < 0,001$), subrayando que incluso interacciones limitadas pueden influir positivamente en la confianza, aunque esta relación parece ser más robusta en preescolares y escolares. Estos datos sugieren que las interacciones dirigidas y controladas podrían ser suficientes para mejorar la autoconfianza incluso en estudiantes con escasa exposición previa.

Otro hallazgo relevante de nuestro estudio es

que convivir con niños está significativamente asociado con altos niveles de confianza para interactuar con ellos. Estos resultados amplían las observaciones de Bindal y col., quienes identificaron que las experiencias personales previas, como ser padre o convivir con niños, favorecen la autoconfianza en entornos clínicos pediátricos.⁷ Este aspecto refuerza la importancia de fomentar oportunidades que simulen estas interacciones familiares en el ámbito educativo.

Con respecto a la intención de especializarse en Pediatría, creemos que pudo existir un sesgo debido a la forma de realizar esta pregunta. Es posible que decidieran responder la encuesta los estudiantes con más afinidad hacia la materia.

Es importante reconocer las limitaciones de nuestro estudio para interpretar adecuadamente los hallazgos. En primer lugar, al tratarse de un diseño observacional basado en encuestas autoadministradas, existe el riesgo de sesgo de reporte, ya que las respuestas de los estudiantes pueden estar influenciadas por su percepción subjetiva o el deseo de proporcionar respuestas socialmente aceptables. Además, no fue posible verificar de manera objetiva la frecuencia real de las interacciones con niños, lo que podría haber subestimado o sobreestimado las experiencias previas.

En segundo lugar, nuestro estudio incluyó solo estudiantes de una universidad argentina, lo que limita la generalización de los resultados a otros contextos nacionales o internacionales. Factores culturales, sociales y educativos específicos de nuestra población pueden influir en los resultados y diferir significativamente de otras regiones.

Finalmente, no se evaluaron otras variables que podrían haber influido en la confianza de los estudiantes, como experiencias clínicas previas en otras especialidades, habilidades comunicativas generales o características de la personalidad. Incorporar estas variables en estudios futuros permitiría una comprensión más integral de los factores que contribuyen a la confianza en pediatría.

A pesar de estas limitaciones, creemos que nuestro estudio proporciona datos valiosos sobre la interacción de los estudiantes con niños y su confianza al cursar Pediatría, subrayando la necesidad de intervenciones específicas para mejorar estas áreas.

CONCLUSIÓN

Los estudiantes de Medicina muestran una limitada interacción con niños en su vida diaria y esto afecta su confianza al cursar la materia Pediatría. Se debería contemplar incorporar actividades destinadas a generar confianza al interactuar con niños pequeños al comenzar esta materia. ■

Agradecimiento

Los autores agradecen a todos los docentes del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires por su colaboración en difundir y acercar la encuesta a los alumnos.

REFERENCIAS

1. Rider EA, Hinrichs MM, Lown BA. A model for communication skills assessment across the undergraduate curriculum. *Med Teach*. 2006;28(5):e127-34.
2. Yedidia MJ, Gillespie CC, Kachur E, Schwartz MD, Ockene J, Cherpaitis AE, et al. Effect of communications training on medical student performance. *JAMA*. 2003;290(9):1157-65.
3. Kirch SA, Sadofsky MJ. Medical Education From a theory-Practice-Philosophy Perspective. *Acad Pathol*. 2021;8:23742895211010236.
4. Uther P, Thomson J, Bartlett AW, Kennedy SE. Medical student interactions with children in their daily lives. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2024;109(6):297-300.
5. Bajpai M. A Medical Students Guide to Paediatrics. Don't Forget the Bubbles, 2024. [Consulta: 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://dontforgetthebubbles.com/a-medical-students-guide-to-paediatrics/>
6. Kahvo M, Whelan R, Vallabhaneni P. Why choose paediatrics? A scoping review of factors affecting the choice of paediatrics as a career. *Eur J Pediatr*. 2023;182(1):9-23.
7. Bindal T, Wall D, Goodyear HM. Medical students' views on selecting paediatrics as a career choice. *Eur J Pediatr*. 2011;170(9):1193-9.
8. Davidson D, Vasey N, Rathbone AP, Richardson CI. Developing paediatric skills and knowledge in pharmacy education: an exploration of a novel work-based learning experience. *Int J Pharm Pract*. 2024;32(Suppl 1):i51-2.



Interaction of medical students with children before taking the Pediatrics course

Paula Domínguez^{1,2} , Alfredo Eymann^{1,3} , Fernando Torres^{1,2} , Alberto Rodríguez Pérez¹ ,
Fernando Ferrero^{1,2}

ABSTRACT

Introduction. In Pediatrics, communication involves children and their families. Students with the highest interaction with children can approach this subject with greater confidence.

Objective. To assess the interaction with children of medical students in their daily lives and its correlation with confidence at the start of the Pediatrics course.

Methods. A self-administered survey study of pediatric students of the School of Medicine of the Universidad de Buenos Aires inquired about the frequency of interaction with children under 12 years of age and confidence in this interaction.

Results. A total of 286/450 responses were obtained. Only 27 students lived with children, and 14 were parents. Most had little interaction (1-2 times a year or less) with children (64% infants, 64.3% preschoolers, 54.6% schoolchildren). A positive correlation was found between interaction level and confidence ($p < 0.01$).

Conclusion. Medical students have limited interaction with minors in their daily lives, which affects their confidence in taking a Pediatrics course.

Keywords: *medical education; students; professional-patient relationships; clinical competence.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10682.eng>

To cite: Domínguez P, Eymann A, Torres F, Rodríguez Pérez A, Ferrero F. Interaction of medical students with children before taking the Pediatrics course. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(5):e202510682.

¹ Department of Medicine, School of Medicine, Universidad de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina;

² Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; ³ Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Paula Domínguez: pau.dom@gmail.com

Financing: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-6-2025

Accepted: 5-6-2025



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

INTRODUCTION

Training in communication skills is an essential component of medical education, recognized as a cross-cutting competency that enhances the quality of care and fosters effective patient-physician relationships.¹

Effective communication with patients ensures adequate understanding, supports empathy and improves quality. Incorporating a curriculum that includes communication skills in medical school enhances overall communication competence, relationship-building skills, organization, time management, and shared decision-making, all of which are essential for achieving positive patient outcomes.²

However, in the case of Pediatrics, communication involves children, adolescents, and their families. This may complicate the development of this skill among medical students, as their previous background influences the development of new skills.³ Thus, students with prior experience in communicating with children and adolescents may develop the skill more easily.

Recently, Uther et al. conducted a study in Australia that found that students who interacted with children more frequently approached the Pediatrics course with greater confidence.⁴

Moreover, the choice of a medical specialty is influenced by multiple factors, including previous experiences and confidence in one's abilities. In particular, the specialty of Pediatrics requires constant interaction with children, which can be intimidating for some medical students.⁵ Recent studies have shown that a history of interaction with children may increase students' confidence in their ability to handle pediatric situations, which could influence their choice of specialty.^{6,7} However, most of the information originates from industrialized countries. It is interesting to verify whether this association holds in a social and cultural environment as different as the Argentine one.

Our objective was to assess the degree to which medical students interact with children in their daily lives and to explore whether interaction with children correlates with students' confidence at the start of the Pediatrics course, which aims to specialize in this branch of medicine.

POPULATION AND METHODS

Design

An observational study based on a self-administered survey.

Population

All students taking the Pediatrics course at the School of Medicine of the Universidad de Buenos Aires in the last course of 2024 (October-December) were invited to participate. Through the heads of each member service, they were asked to complete a survey during the second week of the course.

We used the Spanish translation of the survey used by Uther et al. in Australia,⁴ to which we added a question on interaction with pets and further intention to specialize in Pediatrics.

The survey inquired about age, sex, the number of subjects passed at the time of answering, living with children under 12 years old, being a parent, and the presence of pets in the home. We also asked about the frequency of interaction with children aged 0-3 years, 3-6 years, and 6-12 years old (ranging from never to almost every day). The same was done for the level of confidence in interacting with children aged 0 to 3 years, between 3 and 6 years, and between 6 and 12 years old (ranging from no confidence to much confidence). Finally, we inquired whether the student was considering a specialization in Pediatrics at the end of their medical studies.

Analysis

The frequency of the variables studied was determined and expressed as percentages, along with 95% confidence intervals (95%CI). The data from the Likert scales (0-5 points) were converted to numerical values to transform them into ordinal values. Spearman's correlation was evaluated between continuous and ordinal data, as well as between ordinal and ordinal data.

The survey was administered through Google Forms. For analysis, the data were exported to an *.xls file, from which any information that could identify the subjects was removed.

Ethical considerations

In the heading of the survey, the scope of the study was clearly stated, informing participants of their freedom to participate or not and that responding to the questionnaire implied acceptance of participation.

Authorization was requested and obtained from the Research Ethics Committee of the Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, as the institution served as the study site.

RESULTS

Out of 450 students from 22 academic units, 286 surveys were obtained (response rate: 63.5%). Their age (median) was 26 years old (IQR 24-28.5); 71.7% were female and at the time of the study had passed (median) 30 subjects (IQR 25-34) out of a total of 37 that make up the medical career. Only 27 (9.4%) lived with minors, and 14 (4.9%) were parents. A total of 66.1% had pets at home, and 33.2% considered specializing in Pediatrics at the end of their studies.

Most had little interaction (1-2 times a year or less) with minors (64% infants, 64.3% preschoolers, 54.6% schoolchildren) (*Table 1*).

Nearly half reported confidence (a great deal and quite a lot) in interacting with children (45.1% infants, 52.4% preschoolers, and 54.6% schoolchildren) (*Table 2*).

A statistically significant positive correlation was found between interaction levels and confidence ($p < 0.01$) (*Table 3*).

Living with children was associated with high confidence (a lot/quite a lot) for all age groups, while being a parent was only associated with high confidence in interaction with infants. Neither gender, age, nor pet ownership was associated with high confidence in interaction with children in any of the age groups (*Table 4*).

More frequent interaction with children and confidence in interaction (a lot/quite a lot) were associated with specialization in Pediatrics (*Table 5*).

DISCUSSION

Our study revealed that medical students' interaction with children in their daily lives is limited, especially with infants and preschoolers. Sixty-four percent reported interacting with these groups only 1-2 times a year or less, which highlights the low prior exposure to these groups before studying Pediatrics. This finding is consistent with the results of Uther et al.,⁴

TABLE 1. Frequency of interaction with children, according to age groups

Frequency of interaction with children	<3 years n (%)	3-5 years n (%)	6-12 years n (%)
Never	71 (24.8)	73 (25.5)	60 (21)
1 to 2 times per year	112 (39.2)	111 (38.8)	96 (33.6)
Almost every month	55 (19.2)	50 (17.5)	68 (23.8)
Almost every week	32 (11.2)	36 (12.6)	37 (12.9)
Every day or almost every day	16 (5.6)	16 (5.6)	25 (8.7)

TABLE 2. Level of confidence for interaction with children, by age group

Confidence for interaction	<3 years n (%)	3-5 years n (%)	6-12 years n (%)
None	14 (4.9)	8 (2.8)	9 (3.1)
Little	44 (15.4)	29 (10.1)	27 (9.4)
Neutral	99 (34.6)	99 (34.6)	94 (32.9)
Quite a lot	100 (35)	107 (37.4)	118 (41.3)
A lot	29 (10.1)	43 (15)	38 (13.3)

TABLE 3. Correlation between levels of interaction and confidence for each age group

		Confidence level		
		<3 years coefficient r (p-value)	3-5 years coefficient r (p-value)	6-12 years coefficient r (p-value)
Interaction level	<3 years	0.3 (<0.001)	0.3 (<0.001)	0.3 (<0.001)
	3-5 years	0.3 (<0.001)	0.4 (<0.001)	0.4 (<0.001)
	6-12 years	0.2 (<0.001)	0.3 (<0.001)	0.4 (<0.001)

TABLE 4. Student characteristics and confidence in interacting (a lot/quite a lot) with children, according to age group

	Reliability <3 years			Reliability 3-5 years			Reliability 6-12 years		
	Yes	No	p-value	Yes	No	p-value	Yes	No	p-value
Sex (female/male)*	30/99	51/106	NS*	41/109	40/96	NS*	48/110	33/95	NS*
Age (median/IQR)	26 (24-28)	26 (24-29)	NS**	26 (24-28)	26 (24-29)	NS**	26 (24-28)	26 (24-29)	NS**
Being a parent (yes/no)	10/119	4/153	0.05*	10/140	4/132	NS*	11/147	3/125	NS*
Living with children (yes/no)	18/111	9/148	0.02*	20/130	7/129	0.02*	22/136	5/123	0.004*
Having pets (yes/no)	86/43	103/53	NS*	102/48	87/49	NS*	106/52	83/45	NS*

*Chi-square; **Mann-Whitney; NS: not significant; IQR: interquartile range.

TABLE 5. Intention to specialize in Pediatrics and characteristics of students

	Intention to specialize in Pediatrics		OR (95%CI)	p*-value
	Yes	No		
Living with children	6/89	21/170	0.5 (0.2-1.4)	NS
He/she is a parent	5/90	9/182	1.1 (0.4-3.4)	NS
Weekly interaction with children	39/56	49/142	2.1 (1.2-3.4)	0.01
Reliability** up to 3 years	63/32	66/125	3.7 (2.2-6.3)	<0.001
Confidence** 3-6 years	75/20	75/116	5.8 (3.2-10.2)	<0.001
Confidence** up to 12 years	71/24	87/104	3.5 (2.1-6.1)	<0.001

*Chi-square; **Mann-Whitney; NS: not significant; IQR: interquartile range.

who identified limited interaction with infants among Australian students. However, in their population, interaction with schoolchildren was more frequent, with 43% reporting weekly or daily contact, in contrast to 21.6% in our study, who reported frequent contact (monthly or more). This discrepancy could reflect cultural differences in family and community dynamics, as well as social structures that facilitate or limit contact with children in different contexts.

The limited interaction with infants and preschoolers is a concern, given that these experiences appear to be crucial for developing the specific communication skills required in Pediatrics. Rathbone et al. emphasized that hands-on settings designed to strengthen interaction with young children significantly contribute to the development of technical skills and confidence. They suggested that incorporating similar activities into the curriculum could be a valuable strategy to address this gap.⁸

In terms of confidence, we found that 45.1% of students reported feeling “quite” or “very” confident when interacting with infants, a figure that increased to 52.4% for preschoolers and 54.6% for schoolchildren. This positive gradient suggests that a greater frequency of interaction

with older children is associated with greater self-confidence. Uther et al. also observed a correlation between interaction frequency and confidence, especially in schoolchildren, which reinforces our findings.⁴ Nevertheless, our results show significant correlations across all age groups ($r = 0.3$; $p < 0.001$), highlighting that even limited interactions can positively influence confidence, although this relationship appears to be more robust in preschoolers and schoolchildren. These data suggest that targeted and controlled interactions may be sufficient to enhance self-confidence, even in students with limited prior exposure.

Another relevant finding of our study is that living with children is significantly associated with high levels of confidence in interacting with them. These results extend the observations of Bindal et al. identified that previous personal experiences, such as parenting or living with children, promote self-confidence in pediatric clinical settings.⁷ This aspect underscores the importance of creating opportunities that simulate these family interactions within the educational setting.

Regarding the intention to specialize in Pediatrics, a bias may have been introduced by the way this question was asked. It is possible

that students with a greater affinity for the subject were more likely to answer the survey.

It is essential to acknowledge the limitations of our study to interpret the findings accurately. First, being an observational design based on self-administered surveys, there is a risk of reporting bias, as students' responses may be influenced by their subjective perception or desire to provide socially acceptable responses. Additionally, it was not possible to objectively verify the actual frequency of interactions with children, which may have resulted in an underestimate or overestimate of previous experiences.

Second, our study included only students from one Argentine university, which limits the generalizability of the results to other national or international contexts. Cultural, social, and educational factors specific to our population may influence the results and differ significantly from those in different regions.

Finally, other variables that could have influenced student confidence, such as prior clinical experiences in various specialties, general communication skills, or personality traits, were not assessed. Incorporating these variables in future studies would allow a more comprehensive understanding of the factors contributing to confidence in Pediatrics.

Despite these limitations, our study offers valuable insights into students' interactions with children and their confidence while taking Pediatrics, underscoring the need for targeted interventions to enhance these areas.

CONCLUSION

Medical students often have limited interaction with children in their daily lives, which affects their confidence in the subject of Pediatrics. Consideration should be given to incorporating activities that aim to build confidence in interacting with young children when introducing this subject.

Acknowledgment

The authors would like to thank all the teachers from the Department of Pediatrics at the School of Medicine of the Universidad de Buenos Aires for their collaboration in disseminating and distributing the survey to the students. ■

REFERENCES

1. Rider EA, Hinrichs MM, Lown BA. A model for communication skills assessment across the undergraduate curriculum. *Med Teach*. 2006;28(5):e127-34.
2. Yedidia MJ, Gillespie CC, Kachur E, Schwartz MD, Ockene J, Chepaitis AE, et al. Effect of communications training on medical student performance. *JAMA*. 2003;290(9):1157-65.
3. Kirch SA, Sadofsky MJ. Medical Education From a theory-Practice-Philosophy Perspective. *Acad Pathol*. 2021;8:23742895211010236.
4. Uther P, Thomson J, Bartlett AW, Kennedy SE. Medical student interactions with children in their daily lives. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2024;109(6):297-300.
5. Bajpai M. A Medical Students Guide to Paediatrics. Don't Forget the Bubbles, 2024. [Accessed on: May 5, 2025]. Available at: <https://dontforgetthebubbles.com/a-medical-students-guide-to-paediatrics/>
6. Kahvo M, Whelan R, Vallabhaneni P. Why choose paediatrics? A scoping review of factors affecting the choice of paediatrics as a career. *Eur J Pediatr*. 2023;182(1):9-23.
7. Bindal T, Wall D, Goodyear HM. Medical students' views on selecting paediatrics as a career choice. *Eur J Pediatr*. 2011;170(9):1193-9.
8. Davidson D, Vasey N, Rathbone AP, Richardson CI. Developing paediatric skills and knowledge in pharmacy education: an exploration of a novel work-based learning experience. *Int J Pharm Pract*. 2024;32(Suppl 1):i51-2.

Presentación del nuevo caso clínico

En el próximo número se publicará el diagnóstico, manejo y tratamiento de este caso.

Paciente varón de 14 años de edad, previamente sano, quien consultó a nuestro servicio por presentar placas alopécicas en el cuero cabelludo de dos años de evolución asociadas a eritema, secreción purulenta y dolor local.

Refería haber comenzado con una única lesión en vértex y posteriormente se agregaron otras placas de similares características a nivel parieto-temporal y occipital. Realizó tratamiento vía oral con trimetoprima sulfametoxazol 320/1600 mg/día durante 14 días y griseofulvina 1 g/día durante 2 meses. Además, se indicó tratamiento local con clindamicina 1 % loción y clobetasol 0,05 % espuma.

Al momento de la evaluación, al examen físico se encontraba en buen estado general y afebril. Presentaba polimorfismo lesional, constatándose

placas alopécicas de aspecto cicatricial, áreas fluctuantes con aisladas pústulas en la periferia y aperturas foliculares dilatadas con contenido sebáceo en zonas de vértex, parieto-temporal y occipital. En algunos sectores, se observaban, sobre una superficie eritematosa, pústulas y escamas blanquecinas perifoliculares con aislados pelos de recrecimiento (*Figura 1*).

Además, se constató en área centrofacial, en conducto auditivo externo, dorso y tórax comedones abiertos y cerrados, aisladas pústulas y nódulos inflamatorios, adenomegalias retroauriculares y occipitales reactivas.

¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- a. Tiña inflamatoria
- b. Folliculitis decalvante
- c. Celulitis disecante de cuero cabelludo

FIGURA 1. Placas alopécicas cicatriciales (asterisco rojo) alternadas con pápulas eritematosas y pústulas (asterisco verde) a nivel parieto-occipital



RESPUESTA A LACTANCIA, MASTITIS Y PROBIÓTICOS**Answer to breastfeeding, mastitis and probiotics**

Sobre el artículo de Santagada, Vecchiarelli y Vinderola publicado en esta revista,¹ quisiera hacer unos comentarios sobre aspectos que pueden crear confusión entre los lectores y deberían ser aclarados.

Lo primero es la definición de mastitis subaguda. No existe consenso actual sobre dicha definición, ni tan siquiera sobre su existencia como entidad clínica.² Este término se ha tomado prestado del mundo veterinario y describe una patología específica de las vacas sometidas a condiciones de explotación intensiva en las plantas lecheras, no aplicable a las mujeres que amamantan a sus bebés. En el campo de la lactancia humana, diversos autores a lo largo de la literatura definen esta supuesta entidad de maneras completamente diferentes, incluyendo síntomas tan dispares como ardor, ingurgitación, fiebre, congestión, hiperlactancia, hipogalactia, induración, pinchazos, o perlas recurrentes. Es difícil prescribir tratamiento para una condición que aún no se ha descrito ni clasificado científicamente.

La segunda cuestión es el uso de probióticos. A pie de la *Tabla 1*, los autores comentan que "No se dispone aún de evidencia para una recomendación". Sin embargo, al final del artículo afirman que se ha demostrado su eficacia, aseveración que no se sostiene en base a la evidencia actual. Sorprende que no citen la amplia revisión de Barker,³ en la que las autoras hallan que en todos los estudios recopilados sobre probióticos para prevención o tratamiento de mastitis (mismos estudios a los que hacen referencia Santagada, Vecchiarelli y Vinderola) hubo limitaciones metodológicas significativas en cuanto a descripción adecuada de características basales, hipótesis de estudio, falta de cálculos de potencia, cuestiones de definición y posibles conflictos de intereses.

Se necesitan estudios bien diseñados y realizados antes de hacer recomendaciones basadas en la evidencia para el uso de probióticos en el tratamiento o la prevención de la mastitis en la lactancia. También es necesario que demuestren su inocuidad, ya que algunos estudios apuntan a diversos efectos negativos. Su uso indiscriminado puede retrasar otras

intervenciones o tratamientos adecuados, además de ser oneroso económicamente para las familias.

La industria global de probióticos movió 87 700 millones de dólares en 2023 y se espera que crezca a una tasa de crecimiento anual compuesta del 14,1 % hasta 2030. La mayor parte de estudios publicados, incluyendo varios de los citados en este artículo, están sujetos a graves conflictos de interés. Es nuestro deber como profesionales intentar discernir con claridad qué información es científica y cuál no lo es, y ofrecer a nuestros pacientes de forma clara esta información.

Carmela Baeza¹ 

¹Institución: Centro de Atención a la Familia
Raíces, Madrid, España

Correspondencia para
Carmela Baeza: lactancia@centroraices.com

REFERENCIAS

1. Fernández G, Santagada AL, Vecchiarelli C, Vinderola G. Lactancia, mastitis y probióticos. *Arch Argent Pediatr*. 2025;e202410490. Primero en Internet 23-ENE-2025.
2. Kaski K, Kvist LJ. Deep breast pain during lactation: a case-control study in Sweden investigating the role of *Candida albicans*. *Int Breastfeed J*. 2018;13:21.
3. Barker M, Adelson P, Peters MDJ, Steen M. Probiotics and human lactational mastitis: A scoping review. *Women Birth*. 2020;33(6):e483-91.

**EN RESPUESTA A LA CARTA AL EDITOR
ENVIADA OPORTUNAMENTE POR LA DRA.
CARMELA BAEZA, CENTRO DE ATENCIÓN
A LA FAMILIA RAÍCES, MADRID, ESPAÑA**

Agradecemos a la Dra. Baeza la revisión y crítica constructiva a nuestro artículo, y a *Archivos Argentinos de Pediatría* la posibilidad de dar respuesta y profundizar en el tema.

En nuestra publicación nos referimos a la mastitis subaguda basados en la descripción y definiciones de otros autores con respecto a la mastitis subclínica, como una condición inflamatoria común y asintomática de la mama lactante, con consecuencias en la composición de la leche, caracterizada por sensación subjetiva de disminución en la producción, asociada a tomas largas y escasa ganancia ponderal del lactante (incidencia del 2-66 %). La mastitis subaguda se ha descrito como un cuadro de dolor punzante en la mama, calambres, sensación de

ardor y disminución de la producción de leche.

Estamos de acuerdo con la Dra. Baeza que la mayor parte de la información publicada acerca de mastitis subclínica y subaguda es principalmente en referencia al ganado vacuno, probablemente debido a la importancia de este tema para la industria láctea y a los recursos destinados a su desarrollo, aunque en los últimos años se han publicado artículos acerca de este tópico en mujeres.

Una revisión del 2022¹ evaluó 35 trabajos científicos, concluyendo que la mastitis subclínica y subaguda son entidades clínicas poco estudiadas, probablemente con alta prevalencia y que existe una falta de consensos para establecer definiciones y evaluar conductas. En uno de los trabajos citados en nuestra publicación² se sostiene que la mastitis subclínica es una condición inflamatoria de la mama lactante, común, asintomática y con consecuencias nutricionales y no nutricionales en la composición de la leche, poco estudiada.

En una publicación previa de *Archivos Argentinos de Pediatría*³ se sostiene que, para algunos autores, la mastitis subclínica es un cuadro caracterizado por la sensación subjetiva de escasa producción de leche asociado a tomas largas, escasa ganancia ponderal, sin manifestaciones clínicas de mastitis aguda, la cual se ha documentado fundamentalmente en el campo de la veterinaria, de hecho, aparece citada en 1093 artículos, pero solo 32 referidos a mujeres (Pubmed 21/3/16). Actualizando la búsqueda en Pubmed al 7/5/2025: Mastitis subclínica: 2372 artículos y referidos a mujeres 320 artículos, si bien faltan consensos se habla y se está investigando en el tema.

En una publicación reciente⁴ se sostiene que la inflamación de la mama se ha considerado históricamente como resultado de la estasis láctea y la disbiosis de la microbiota. Dependiendo de la sintomatología se clasifica en mastitis clínica (tumoración mamaria, dolor, eritema y a menudo acompañada de síntomas sistémicos como fiebre, fatiga y dolores articulares) o subclínica (condición inflamatoria asintomática, típicamente diagnosticada en base a concentración elevada de sodio, sodio/potasio y la concentración de células inmunológicas y mamarias en la leche).

En respuesta al comentario: "Es difícil prescribir tratamiento para una condición que aún no se ha descrito ni clasificado científicamente", en nuestro

trabajo no realizamos recomendación alguna de tratamiento de mastitis subclínica y subaguda. Solamente figura en la *Tabla 1* que podrían ser de utilidad los probióticos en mastitis subaguda, subclínica y granulomatosa pero no se dispone aún de evidencia para una recomendación.

En respuesta al segundo comentario, sobre la recomendación del uso de probióticos, es pertinente comentar sobre cuáles pueden ser las condiciones necesarias para la recomendación del uso de probióticos. Mientras que para algún profesional de la salud un estudio a doble ciego con control de placebo puede ser suficiente evidencia para recomendar el uso de probióticos, otros profesionales esperan revisiones sistemáticas con meta-análisis, otros esperan que esta revisión la realice Cochrane, mientras que otros esperan guías de las sociedades médicas a las que pertenecen, por lo que no siempre hay consenso sobre cuándo implementar o no el uso de probióticos. La revisión del 2020⁵ provista por la Dra. Baeza concluye que *"Probiotics may have utility for the treatment or prevention of lactational mastitis. However, only a few studies with significant limitations have been published to date. Well designed and conducted studies are needed before evidence-based recommendations can be made for use of probiotics in the treatment or prevention of lactational mastitis"*. Lo cual no constituye una opinión de no indicar, y puede quedar al entendimiento del profesional de la salud indicar o no el uso de probióticos, teniendo en cuenta que son seguros y que puede haber una pérdida de oportunidad en caso de no indicarlos. Por su lado, una revisión sistemática más reciente⁶ concluye que los probióticos orales durante el embarazo pueden reducir la incidencia de mastitis.

Gustavo Fernández¹ , Ana L. Santagada² ,
Carmen Vecchiarelli³ , Gabriel Vinderola⁴ 

1 Hospital Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

2 Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

3 Servicio de Neonatología, Sanatorio Otamendi, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

4 Instituto de Lactología Industrial (INLAIN, CONICET-UNL), Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Correspondencia para Gabriel Vinderola:
gvinde@fiq.unl.edu.ar

REFERENCIAS

1. Contreras-Garduño KA, Colmenares-Castaño M, Cortina-Cortés M, Esquivel-Salinas IA, Gallegos-Velasco LS. Mastitis subclínica y subaguda: patologías frecuentemente subdiagnosticadas y de serias consecuencias. *Salud Jalisco*. 2022;9:52-60.
2. Li C, Solomons NW, Scott ME, Koski KG. Subclinical mastitis (SCM) and proinflammatory cytokines are associated with mineral and trace element concentrations in human breast milk. *J Trace Elem Med Biol*. 2018 Mar;46:55-61.
3. Espinola-Docio B, Costa-Romero M, Díaz Gómez M, Paricio-Talayero JM. Mastitis. Puesta al día. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(6):576-84.
4. Castro-Navarro I, Pace RM, Williams JE, Pace CDW, Kaur H, Piaskowski J, et al. Immunological composition of human milk before and during subclinical and clinical mastitis. *Front Immunol*. 2025;15:1532432.
5. Barker M, Adelson P, Peters MDJ, Steen M. Probiotics and human lactational mastitis: A scoping review. *Women Birth*. 2020;33(6):e483-91.
6. Yu Q, Xu C, Wang M, Zhu J, Yu L, Yang Z, et al. The preventive and therapeutic effects of probiotics on mastitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(9):e0274467.

JAMA PEDIATR. 2025 APR 1;179(4):475-478.

Los adolescentes y el uso del teléfono inteligente durante las horas de clase

Adolescent smartphone use during school hours

Christakis DA, Mathew GM, Reichenberger DA, Rodriguez IR, Ren B, Hale L.

RESUMEN

En EE. UU., los adolescentes de 13 a 18 años pasan un promedio de 8,5 horas diarias utilizando medios basados en pantallas. El uso de teléfonos inteligentes en la escuela se ha convertido en una preocupación, y cada vez más se considera su prohibición. Pueden distraer del aprendizaje en el aula y las oportunidades de interacción en el mundo real. El objetivo fue caracterizar la duración y el contenido del uso de teléfonos inteligentes en la escuela.

Métodos: Se incluyeron estudiantes de 13 a 18 años. Los participantes instalaron *RealityMeter* (aplicación que mide el uso de teléfonos inteligentes) durante 3 días o más, desde mayo a noviembre de 2023.

Resultados: Se analizaron los datos de 117 participantes. Los adolescentes pasaron un promedio de 1,5 horas (IC95% 1,31-1,73) ante el teléfono durante las 6,5 horas escolares (27 % para un uso diario del teléfono de 5,59 horas). El 25 % pasaron más de 2 horas frente al teléfono. Las 5 aplicaciones más usadas (sin incluir buscadores en internet) fueron los mensajes, Instagram, vídeos, audios y correo electrónico.

Conclusiones: La mitad de los adolescentes usa su teléfono en la escuela al menos 66 minutos cada día, principalmente para mensajes o redes sociales. Si bien los padres y los adolescentes pueden beneficiarse con el acceso de los teléfonos para la comunicación y el aprendizaje, este estudio sugiere que la mayoría de los usos del teléfono en la escuela no tienen tal propósito, sino que muestra un elevado nivel de acceso a redes sociales.

COMENTARIO

En la era digital, la tecnología brinda a los niños y adolescentes, oportunidades para obtener información, expresarse, relacionarse, entretenerse y ser creativos. En las consultas pediátricas, abordamos las consecuencias del uso inapropiado, tanto en su bienestar psicofísico como en otros ámbitos, familiar, social y/o

académico.

El uso del smartphone en las aulas, puede potenciar el aprendizaje y el trabajo colaborativo. También invita a los adultos a reflexionar sobre la necesidad de brindarles educación sobre un uso responsable.

En el Informe Global de Monitoreo de la Educación (GEM 2023), surge la advertencia sobre el impacto negativo del uso de smartphones en las escuelas sin fines educativos, por su efecto distractor con repercusión en el rendimiento académico y sus potenciales riesgos.¹

Este comentario surge en relación a una investigación sobre uso del smartphone durante la jornada escolar, que incluye a 117 jóvenes de 13 a 18 años. El estudio revela un promedio de tiempo de uso en la escuela de 1,5 horas/día, 27 % del total diario. Los adolescentes acceden principalmente a redes sociales y mensajería sin fines educativos.

En una publicación de Common Sense Media, sobre hábitos de utilización del smartphone, con 200 adolescentes (11 y 17 años), revela la recepción de 237 notificaciones diarias, 23 % en horario escolar y 5 % durante la noche. Estas "distracciones" afectan su rendimiento, atención y bienestar psicofísico. Los jóvenes, expresan preocupaciones sobre el uso no regulado y lo vinculan con la presión social, miedo a quedarse afuera (FOMO) y frustración por no poder reducir su uso.²

Otro estudio realizado sobre el impacto de la prohibición de los smartphones en las aulas, revela una disminución de consultas sobre salud mental, situaciones de acoso, asociado a mayor rendimiento académico en niñas y en niños de sectores desfavorecidos.³

Por estos motivos, es clave optimizar el uso de smartphones en las escuelas para actividades educativas específicas y/o colaborativas, con normas claras y programas que fomenten el uso responsable. Es fundamental promover la alfabetización digital e involucrar a los adultos en los deberes de cuidado desde todos los sectores (familias, educadores, salud, empresas, gobiernos/políticas públicas).

Silvina Pedrouzo 

Subcomisión de Tics
Sociedad Argentina de Pediatría

Correspondencia para Silvina Pedrouzo:
silvipedrouzo@gmail.com

REFERENCIAS

1. Carbonaro G. La UNESCO pide a las escuelas de todo el mundo que prohíban los *smartphones* en las aulas. Euronews. 27 de julio de 2023. [Consulta: 22 de abril de 2025]. Disponible en: <https://es.euronews.com/salud/2023/07/27/la-unesco-pide-a-las-escuelas-de-todo-el-mundo-que-prohiban-los-smartphones-en-las-aulas>
2. Radesky JS, Weeks HM, Schaller A, Robb MB, Mann S, Lenhart A. Constant companion: A week in the life of a young person's smartphone use. San Francisco, CA: Common Sense Media; 2023.
3. Abrahamsson S. Smartphone Bans, Student Outcomes and Mental Health. NHH Dept. of Economics Discussion Paper No. 01. February 22, 2024. [Consulta: 22 de abril de 2025]. Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4735240

ENFOQUE PEDIATRICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS-MAZZA

POR EL

DR. JUAN S. MAURIN NAVARRO
(De Mendoza)

I.—IMPORTANCIA DEMOGRAFICO-SOCIAL DE LA ENFERMEDAD

Los estudios y observaciones de Mazza y colaboradores Miyara S., Basso G. y Basso R., lograron individualizar solamente en Mendoza por lo menos 317 pacientes afectados de esquizotripanosis hasta 1945¹. Las comprobaciones posteriores a la desaparición del ilustre investigador autorizan verosímelmente a asegurar que se han sobrepasado en la provincia los 500 casos de esta parasitosis, demostrada en la inmensa mayoría de ellos por la presencia del flagelado en gota gruesa.

En el Chaco los trabajos de Mazza y Freire R. han puesto en evidencia un número de enfermos que porcentualmente supera con relación a la población del territorio, el de los determinados en Mendoza².

Si se advierte que, como sostenía Chagas, al período "hemoparasitario" sigue un período "histoparasitario" en que el parásito queda anidado indefinidamente en la intimidad de los tejidos bajo formas de focos leishmánicos cuya existencia es demostrable por inoculación aún después de los tratamientos más intensivos, como en la observación que reseñaremos, resulta lógico inferir que apenas empujado el problema desde dos zonas distintas del país puede entrecerse ya que de cada mil habitantes hay por lo menos uno sujeto a la agresión visceral del parásito.

Este doble punto de mira y el planteo que formulamos permite asomarse objetivamente a lo que el problema representa como achaque nacional, ya que el mapa de la endemia abarca geográficamente buena parte del litoral y casi todo el interior argentino. Desde Santa Fe hasta el macizo andino, y desde Salta hasta Neuquén, las distintas provincias y gobernaciones aparecen inficcionadas en grado proporcional a las preocupaciones desplegadas en cada una por desenmascarar al flagelo.

II.—INCIDENCIA PEDIATRICA DE LA ESQUIZOTRIPANOSIS

La importancia esencialmente pediátrica de la endemia puede atisbarse concretamente en el cuadro 1 en que se han condensado comparativamente los datos obtenidos del análisis de las principales series de observaciones realizadas en Argentina³, Brasil⁴ y Uruguay⁵.

CUADRO 1

Incidencia de la enfermedad de Chagas por edades

<i>Grupos de edades</i>	<i>Chagas (Brasil)</i> Formas exclusiva- mente agudas 1913 - 16		<i>Mazza (Argentina)</i> (Obs. de Mendoza sin discriminación de formas agudas) 1935 - 45		<i>Talice (Uruguay)</i> Sin discriminación de formas agudas	
	Nº de casos	%	Nº de casos	%	Nº de casos	%
Menos de 1 año ..	15	53	11	3	2	2
1 a 2 años	10	37	17	5	10	10
2 a 5 años	3	10	52	17	16	16
5 a 10 años	—	—	66	20	26	27
Más de 10 años ..	—	—	169	54	41	43
<i>Total de casos ..</i>	<i>28(*)</i>	100	317	100	95	100

* En la observación 10 de Chagas la edad no aparece especificada.

Chagas explicaba la peculiaridad epidemiográfica de la predilección por las primeras edades por el hecho epidemiológico de que en los domicilios infectados por triatomas los niños están expuestos desde el nacimiento a la inoculación, de la que difícilmente escapan dada la abundancia de hematófagos transmisores y el alto coeficiente de infestación comprobado en los mismos ⁶.

La discrepancia entre las series de Chagas y las de Mazza y Talice se justifica porque, como lo hace notar Mazza al referirse al número relativamente bajo de niños pequeños registrados en su estadística, todavía en Argentina "no ha cundido entre los pediatras el hábito de tenerla presente y de requerir en las zonas endémicas el examen de sangre indispensable para descubrirla" ⁷. A pesar de eso, tanto en las observaciones de Mazza como en las de Talice, los menores de 10 años figuran en proporción que oscila entre 46 y 56 % de los atacados.

III.—PARTICULARIDADES DE LA ENFERMEDAD EN LA INFANCIA

Una de las principales características pediátricas de la enfermedad es la frecuencia y gravedad de las localizaciones nerviosas en el niño. Ya en la comunicación de Chagas se constata que 4 de los 29 atacados presentaron cuadro de meningoencefalitis con convulsiones, y en uno se describe profunda somnolencia, lo que quiere decir que en 17 % hubo participación nerviosa. En cuanto a gravedad de esta localización, todos los atacados con convulsiones fallecieron.

Por nuestra parte, al hacer la revisión del material aportado por Mazza y colaboradores y buscar en las descripciones clínicas dispersas en las distintas publicaciones de la MEPRA la evidencia o la verosimilitud de localizaciones nerviosas, hemos podido individualizar y discriminar los grupos de manifestaciones clínicas que muestra el cuadro 2 distribuidos por edades.

CUADRO 2

*Manifestaciones neuropediátricas de las formas agudas de la enfermedad de Chagas-Mazza y su distribución por edades **

Principales síndromes	0 a 6 meses	6 meses a 1 año	1 a 2 años	2 a 5 años	5 a 10 años	10 a 15 años	Total de casos
Cutáneoconvulsivos	6	1	1	—	—	1	9
Convulsivos sin lesiones cutáneas fecales	5	2	—	—	—	—	7
Cutáneohipersomnóncos ...	1	—	—	2	5	2	10

* Trabajo personal de revisión del material aportado por la M.E.P.R.A.

Aunque el ángulo neurológico sea el de mayor relieve y gravedad dentro de la proyección pediátrica de las formas agudas, es indispensable prestar atención al rol del tripanosoma como factor de trastornos digestivos y tróficos que constituyen la modalidad biológica reaccional propia de la primera infancia frente a cualquier infección, siendo de anotar que los trastornos del trofismo de origen chagásico suelen ser más bien cualitativos que cuantitativos, ya que el déficit ponderal aparece neutralizado o enmascarado en buena parte por el trofoedema.

Las localizaciones cardiocirculatorias, que son prácticamente las únicas que han trascendido en la bibliografía pediátrica nacional, adquieren particular saliencia en la exteriorización clínica de las formas agudas sobre todo en segunda infancia, pero deben explorarse sistemáticamente en todas las edades.

IV.—PAUTA DE LA FORMA Y GRADO EN QUE EL CHAGAS QUEDA DESCONOCIDO COMO CAUSA DE ENFERMEDAD Y MUERTE EN PRIMERA INFANCIA

Considero ilustrativa al respecto una referencia clínica personal. Atendí en junio de 1942 un niño de 4 meses con convulsiones, estado de obnubilación y cianosis de extremidades. A pesar de prescripciones sintomáticas correctas, en las ocho horas siguientes las convulsiones aumentaron en frecuencia y gravedad. El abotagamiento y aspecto mixedematoide me indujeron a pensar en Chagas, aún en ausencia de lesiones externas. Al volver a mi consultorio en procura de elementos para obtención de las correspondientes gotas gruesas, la noticia de que un familiar entrañablemente querido había fallecido súbitamente en San Juan, me obligó a dejar mis enfermos a otros colegas. Regresé 36 horas después obsesionado por recoger en cualquier forma material de examen, aun cuando el paciente hubiera muerto, pero desgraciadamente el niño ya había sido sepultado.

Este caso dejó en mi espíritu un alertamiento decisivo para la interpretación de una observación posterior que resumiré en su lugar, y que

completará la noción del grado en que las formas agudas de Chagas-Mazza escapan al diagnóstico pediátrico.

Para otras zonas del país trasuntan la realidad y forma de la evasión diagnóstica de la tripanosomiasis infantil comunicaciones como la de Luque P. y Oliva Funes E. en "Archivos Argentinos de Pediatría", que incluyen observación de niño de 6 meses en el que a pesar de consignarse antecedente de "roncha" en pierna derecha y posteriormente de "elementos indurados de piel" y de existir rigidez de nuca con modificaciones del líquido céfalo-raquídeo, la etiología chagásica sólo se estableció retrospectivamente, después del fallecimiento, en sangre extraída para hemocultivo y en la cual Elkeles pudo comprobar muy escasos tripanosomas⁸.

V.—AGENTE VECTOR Y PUERTA DE ENTRADA

El vector habitual es la vinchuca cuya especie doméstica más generalizada en el interior argentino es el *Triatoma Infestas*, y la vía de inoculación corriente es la que se realiza mediante el contacto de las deyecciones del tratomídeo con las erosiones de rascado producidas a nivel de la picadura. En el lactante la transmisión puede efectuarse también por vía digestiva dado que Mazza ha demostrado la presencia del flagelado en la leche de madres parasitadas⁹, y esta forma de contaminación explicaría a la vez la existencia de cuadros sin puerta de entrada cutánea visible y quizás, en parte, la preponderante incidencia de los mismos en los primeros meses de la vida, como puede observarse en el cuadro 2.

Menos frecuente pero no poco factible es el contagio mediante contacto de dedos, chupetes, etc., contaminados por deyecciones infectantes, con las mucosas conjuntivales, nasales, o de boca, previamente mortificadas por refregamiento u otros microtraumatismos o lesiones.

La noción del peligro de inoculación accidental producida por transfusión de cantidades importantes de sangre surge nítidamente de lo que enseña la utilización con fines diagnósticos de cantidades pequeñas de sangre de pacientes inoculada a ratas o cachorros, y plantea un serio escollo hemoterápico en las zonas endémicas.

Aunque no demostrada, debe mencionarse la posibilidad de transmisión transplacentaria.

VI.—DIAGNOSTICO Y CARACTERIZACION CLINICA DE LAS FORMAS AGUDAS EN PEDIATRIA

Una de las razones por las cuales no se descubre con suficiente frecuencia esta afección radica en que el diagnóstico se ha subordinado hasta hoy a la existencia de determinadas lesiones externas. Es sugestivo que el chagoma de inoculación sólo figura en cómputos de Mazza en 95 de 317 atacados, y por tanto sólo en 29,9 % de casos la puerta de entrada era visible¹⁰.

En cuanto al edema de párpados o complejo oftalmoganglionar, que es el síntoma más vulgarizado como manifestación chagásica en los medios médicos y en la mentalidad popular, sobrevalorándolo y erigiéndolo en algo así como síntoma piloto para el diagnóstico de la afección, tal lesión sólo se pudo establecer en Mendoza en 209 casos sobre el total de 317 y por tanto apenas en un 65 % de los enfermos. Este hecho tiene como fundamento anatómico el que, si bien el complejo oftalmoganglionar puede producirse por invasión de contigüidad de los tejidos palpebrales con la lesión de inoculación, lo común, según Mazza, es que no sea sino "una siembra hematógena de una protozoemia preexistente, y entonces sólo aparecerá tardíamente en la evolución clínica"¹¹.

En el lactante, la ausencia de toda manifestación cutánea es mucho más común que en el adulto; así en 16 casos de meningoencefalitis con fenómenos convulsivos debidamente analizados desde este punto de vista en el cuadro 2, en 7 o sea en más del 43 % faltó toda lesión focal externa¹². Es de presumir que una cosa análoga ocurra en los cuadros dispépticos o tróficos de la tripanosomiasis en primera infancia.

En consecuencia, para la caracterización clínica de la enfermedad en el niño ha de investigarse los siguientes complejos semiológicos: 1º Un síndrome tegumentario que puede dar fisonomía clínica a la afección pero en el cual más que lesiones focales forunculoides o erisipelatoides de tipo de chagomas o de complejo oftalmoganglionar, que faltan con gran frecuencia, ha de buscarse como menos inconstante la existencia de alteraciones difusas del revestimiento cutáneo de aspecto mixedematoide y de tipo de trofoedema, sin olvidar que en vez de edema difuso se presentan a veces sólo edemas segmentarios de tipo angioneurótico, según ha hecho notar Mazza, y sin perder de vista asimismo la importancia que como exteriorización cutánea pueden tener ciertos exantemas atípicos. 2º Hipertrofia ganglionar generalizada en la cual es posible distinguir tres categorías de ganglios: a) ganglio satélite de la presunta lesión de inoculación al que Mazza llama *ganglio prefecto*¹³ y que en el caso que describimos fué el preauricular notado por la misma madre; b) constelaciones de ganglios regionales descriptos ya por Chagas como *pléyades ganglionares regionales* que en nuestra enfermita correspondieron a las cadenas carótidas y cervicales; c) poliadenopatía generalizada constituyendo lo que Chagas llamaba *pléyades ganglionares periféricas*¹⁴. 3º Hipertrofia hepatoesplénica. 4º Síntomas neurológicos que como convulsiones, otras hiperquinesias o hipersomias, deben ser objeto de especial atención aun en ausencia de otro cotejo sintomático, y cuyo estudio ha de complementarse sistemáticamente cuando sea posible con la correspondiente punción lumbar para el examen de líquido cefalorraquídeo. 5º Manifestaciones cardiorrelatorias como taquicardia, trastornos de ritmo de conducción y de irrigación coronaria, cuya constatación debe complementarse en los medios adecuadamente equipados con el estudio de las posibles alteraciones radio-

gráficas de la imagen cardíaca y de anomalías en el trazado electrocardiográfico. 6º Modificaciones del hemograma en el que de existir una monocitosis tendría profunda significación.

A estos signos debe asociarse en la interpretación clínica la noción epidemiológica de la pululación más o menos abundante de vinchucas en el alojamiento y la de condiciones vinchucógenas en la vivienda, datos que no deben dejar de investigarse en los medios endemizados.

Para la corroboración diagnóstica del cuadro sospechoso ha de recurrirse sistemáticamente al examen de gota gruesa fresca y coloreada. Aunque el hallazgo del tripanosoma es tanto más fácil cuanto menor es la edad del niño, debe procederse con el concepto de la necesidad de búsquedas microscópicas detenidas y reiteradas y con el criterio de que transcurridas las primeras semanas de la infección y sobre todo en las formas benignas, los parásitos circulantes disminuyen espontáneamente, y entonces debe recurrirse a la inoculación de laucha blanca, o de perrito de menos de un mes cuya indemnidad respecto al tripanosoma se dilucidará previamente mediante el examen de gota gruesa. En último caso se recurrirá a la biopsia ganglionar como medio de diagnóstico.

Respecto al xenodiagnóstico propugnado por Brumpt y que se basa en el examen ulterior de deyecciones de larvas o ninfas criadas al abrigo de contaminación y expuestas luego en dispositivos apropiados a la succión de sangre de los presuntos enfermos, este procedimiento, también usado por la MEPRA, y que aplicado por Romaña ha dado índices que pueden considerarse terroríficos en la población escolar de distintas provincias¹³, no es practicable sino en medios con posibilidades de criaderos rigurosamente preservados y con equipos suficientemente montados para esta clase de investigación.

VII.—LAS FORMAS CRONICAS

Constituyen la parte más inconsistente, informe y confusa en la nosología de la dolencia. La multiplicación y disparidad de cuadros acumulados muchas veces arbitrariamente bajo este rubro clínico ha contribuido no poco a la desorientación y escepticismo del pensamiento médico respecto a la enfermedad, como se desprende de la lectura de los pocos tratados de Pediatría y Neuropediatría que se ocupan de ella¹⁴. Debe considerárselo un capítulo en elaboración y cuyo esclarecimiento sólo se irá logrando a medida que se le incorpore el caudal de observaciones seguidas prolongada y metódicamente a partir de las formas agudas o que se obtengan progresos serológicos que permitan un diagnóstico específico.

VIII.—OBSERVACION PERSONAL (MAURÍN NAVARRO, J. S. y MIYARA, S)

Niña de 6 meses que ha permanecido internada en Sala de Especialidad durante 7 días por padecer ataques convulsivos con predominio de fenó-

menos de laringoespasma que llegaron a hacer pensar a algunos de los médicos tratantes en necesidad de traqueotomía. La madre nota en cara especie de forúnculo al que el médico resta consideración. Retirada del hospital por gravedad de su estado y subintrancia de accesos convulsivos es examinada por mí (Maurín Navarro), en domicilio, constatando el siguiente cuadro: Junio 6-948: Abotagamiento fisonómico de aspecto mixe-dematoide (Fot. 1), con infiltración cutánea difusa de tinte más bien lívido, no conserva Godet. Obnubilación con miosis, sin rigidez de nuca ni dorso y sin modificación reflejos. Pulso, 140' sin modificación apreciable área cardíaca. Aparato respiratorio sin particularidad. Apetito conservado, sin vómitos. Hígado a dos traveses reborde. Polo inferior bazo apenas insinuado a la exploración. Respecto a la lesión originaria referida en anamnesis materna y desoída en anterioridad, se constata: Placa indurada de 3 cm diámetro. forunculoide, consistencia cartilaginosa, forma lenticular, localizada en región frontoparietal izquierda, presenta en parte central pequeña lesión pustuloide



Fisionomía mixedematoide
Facies "Bouffi" de Chagas

Placa forunculoide correspondiente al
chagoma de inoculación

poco más grande que cabeza de alfiler (Fig. 2). Del mismo lado tumefacción ganglionar preauricular tamaño de poroto perceptible a simple vista. Adenopatías regionales a nivel cadena carotídea y cervical y micropoliadenopatía generalizada. Se declara padecer en domicilio verdadera plaga de vinchucas.

En base al cuadro descripto y antecedente epidemiológico ambiental se piensa ante todo en Chagas remitiendo enferma al chagólogo local Dr. Miyara, quien con la colaboración del bacteriólogo M. Horeinstein, constata mediante microscopia una verdadera danza de tripanosomas en gota gruesa fresca. La punción lumbar practicada a 5 días de tratamiento a fin de no interferir la observación del efecto terapéutico con la posible influencia depleitiva de la punción, dió líquido cefalorraquídeo con pleocitosis discreta de 15 elementos por mm³ de los cuales: linfocitos, 100 %; albúminas, 0,35; reacciones de Pandy, Nonne Appelt y Weichbrodt, negativas; glucosa, 0,45 %_{cc}. Reacción del oro coloidal 1.000000000000. No se observa parásitos en fresco (Dra. R. Odoriz). Instituido tratamiento específico con 3024 (Duperial), que es

un aminoquinolil sucedáneo del 7602 Bayer, las convulsiones remiten desde la primera inyección y desaparecen al segundo día. Se administra un total de 110 mg de 3024 por kilo y se completa el tratamiento con correcciones dietéticas y vitamina C. Mejorado el cuadro recién vitamina D² a dosis masivas.

A pesar de la intercurencia afección bronquial se obtiene completa curación clínica en dos meses. Como particularidad clínica y evolutiva comprobó en paladar lesiones ulcerativas, simétricas, tamaño grano de trigo, contornos irregulares, bordes excavados, aspecto atónico y evolución tórpida que aparecieron al quinto día de tratamiento y persistieron 45 días dejando depresiones cicatrizables indelebiles.

Reitérase punción lumbar para seguir evolución lesión nerviosa: da líquido normal. A los 4 meses se practica inoculación intraperitoneal a cachorro de un mes con 5 cm³ de sangre citratada de la enferma para investigar evolución parasitológica. La gota gruesa del perrito inoculado permite comprobar tripanosomas y por tanto la supervivencia del parásito a pesar de la curación aparente.

Se envía la enfermita a Buenos Aires en septiembre de 1949 y se practica con la inapreciable colaboración del Dr. F. Escardó el examen electroencefalográfico que por primera vez en nuestro país completa la observación de esta clase de enfermos con el correspondiente estudio bioeléctrico. El Dr. A. Mosovich informa: E. C. G. difusamente anormal con: 1º Marcada disritmia cerebral paroxística. 2º No hay signos focales. El examen psicométrico realizado el 23 de septiembre de 1949, al año y tres meses de evolución, por la señora de Rapela, consigna la siguiente conclusión: "Los cuatro niveles aplicados coinciden en indicar inteligencia que oscila entre moron y normal. Cabría pronosticar una evolución hacia la inteligencia lenta".

IX.—DIRECTIVAS DE LUCHA ANTICHAGASICA

Aunque la acción profiláctica debe tener teóricamente por objetivo de fondo, como lo sostenía Mazza, la destrucción de los ranchos, covachas y pocilgas que infectan buena parte de la población suburbana y rural, albergando en cruel promiscuidad hombre e insectos y tender al levantamiento en su lugar de alojamientos higiénicos, el terremoto de San Juan ha demostrado que la reconstrucción integral de la vivienda es un objetivo inalcanzable en la práctica aún para los gobiernos sudamericanos económicamente mejor dotados.

Ello obliga a orientar la acción médica hacia medidas más aplicables entre las cuales han de consignarse por lo menos:

1º Aplicación científica de mezclas adecuadas para el revoque de muros y techos.

2º Movilización de campañas y medios de desinsectización a tono con los progresos realizados en la materia.

3º Organización de registros de chagásicos (a la manera de los registros de lúeticos creados en su hora en Dinamarca), que permitan la observación prolongada de los enfermos y la interdicción de los mismos para actuar como dadores de sangre o como amas o dadoras de leche.

EVOLUCION DEL CUADRO HEMOPARASITARIO Y TEGUMENTARIO
EN RELACION CON LA APLICACION DE 3024

<i>Fecha</i>	7 VI	8 VI	9 VI	10 VI	11 VI	12 VI
Días de evolución ..	18	19	20	21	22	23
Dosis de 3024 en mgs	75	75	150	—	150	150
Sch. Cruzi	Sí	Sí	Sí	No	No	No
Chagoma	+++	+++	++	++	++	++
Glóbulos rojos						
Glóbulos blancos						
Neutrófilos		44	32	31	33	29
Eosinófilos		0	0	0	0	1
Basófilos		0	0	1	1	0
Metamielocitos		0	0	1	0	0
Linfocitos		34	41	48	54	49
Monocitos		22	27	19	12	21

<i>Fecha</i>	16 VI	18 VI	22 VI	24 VI	27 VI	29 VI
Días de evolución ..	27	29	33	35	38	40
Dosis de 3024 en mgs	—	—	75	—	—	150
Sch. Cruzi	No	No	No	No	No	No
Chagoma	+	+	+	+	Vest.	Vest.
Glóbulos rojos						
Glóbulos blancos						
Neutrófilos	35	29	28	32	30	30
Eosinófilos	0	0	1	2	1	0
Basófilos	0	0	1	1	1	1
Metamielocitos	0	1	2	0	0	0
Linfocitos	56	56	61	56	58	58
Monocitos	9	13	7	9	10	11

<i>Fecha</i>	3 VII	12 VII	23 VII	9 VIII	9 IX
Días de evolución ..	44	53	64	81	112
Dosis de 3024 en mgs	—	—	—	—	—
Sch. Cruzi	No	No	No	No	No
Chagoma					
Glóbulos rojos	4.500.000		4.080.000		
Glóbulos blancos	25.000		13.600		
Neutrófilos	36	35	23	40	25
Eosinófilos	0	2	3	2	2
Basófilos	0	1	0	0	0
Metamielocitos	0	0	0	0	1
Linfocitos	54	52	57	49	67
Monocitos	9	10	17	9	5

4º Modernización de los arsenales terapéuticos incorporando a los mismos el 3024 y poniendo esa droga al alcance de la práctica corriente en todos los lugares del país.

5º Alertar a los pediatras y médicos generales para que en las zonas endémicas, frente a todo cuadro convulsivo, a todo trastorno digestivo o trófico, y a todo exantema sin etiología clara, se practique microscopia de sangre, organizando tal investigación como procedimiento de rutina.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. *Mazza, S.*—A una década del reconocimiento en Mendoza de la enfermedad de Chagas por la M.E.P.R.A. "Bol. Soc. Méd. de Mendoza", junio 1945; n° 15.
2. *Mazza, S.; Miyara, S.; Basso, G. y R.*—Primer quinquenio de la investigación por la M.E.P.R.A. de la enfermedad de Chagas en la provincia de Mendoza. 1941.
3. *Mazza, S.*—Loc. cit. (1).
4. *Chagas, C.*—Tripanosomiasis Americana. Forma aguda de la enfermedad. "Mem. Inst. Osvaldo Cruz", 1916; t. VIII, fasc. 2.
5. *Talice, R.*—Enfermedad de Chagas en el Uruguay, 1940.
6. *Chagas, C.*—Procesos patogénicos de la Tripanosomiasis Americana. "Mem. Inst. Osvaldo Cruz", 1916; t. VIII, fasc. 2.
7. *Mazza, S.*—Loc. cit. (1).
8. *Luque, P. y Oliva Funes, E.*—Enfermedad de Chagas en la primera infancia. Arch. Arg. de Ped., abril 1940, año XI, t. XIII, n° 4.
9. *Mazza, S.; Montaña, A. y Benítez, C.*—Transmisión del Sch. Cruzi al niño por leche de la madre con enfermedad de Chagas. Publ. M.E.P.R.A., n° 28.
10. *Mazza, S.*—Loc. cit. (1).
11. *Mazza, S.*—Loc. cit. (1).
12. Publicaciones M.E.P.R.A., Nos. 20, 25, 32, 33, 36, 37, 39, 40, 45, 46, 53, 57, 60 y 70. Novena Reunión de la Soc. Arg. de Patología Regional Mendoza, 1935, t. I y Actas y Trab. del VI Cong. Nac. de Med. de Córdoba, 1938, t. III.
13. *Mazza, S. y Jörg, M.*—Clasificación anatómica de las adenopatías de la enfermedad de Chagas. "La Prensa Méd. Arg.", 15 abril 1941; t. XXVIII, n° 15.
14. *Chagas, C.*—Loc. cit. (4).
15. *Romana, C.*—Xenodiagnósticos colectivos. "An. del Inst. de Med. Reg. de Tucumán", 2 dic. 1948; vol. II, n° 2.
16. *Ford, F. R.*—Diseases of the nervous system in infancy, childhood and adolescence. 1944, 2ª edic.

Guía pediátrica de enfermedad celíaca: tratamiento y seguimiento

Pediatric guidelines for coeliac disease: Treatment and follow-up

Gonzalo Ortiz¹ , Mabel Mora¹, María del C. Toca¹ , Marina Orsi¹ , Raquel Furnes¹ ,
Néstor Litwin¹, Marta Wagener¹ , Luciana Guzmán¹ , Cinthia Bastianelli¹ , Graciela Martín¹ ,
Alejandro Guouman¹ , Silvia Cóccoló¹ , Adriana Botero¹, Florencia Ursino¹ , Lorena Menéndez¹ ,
Adriana Oviedo¹ , Verónica Kahane¹ , María T. García de Dávila¹ , Juliana González¹ ,
Patricia Sosa¹ , Laura Levy¹ 

RESUMEN

El objetivo del tratamiento de la enfermedad celíaca en los niños es aliviar los síntomas, lograr la curación de la mucosa duodenal, evitar las complicaciones a largo plazo y asegurar el crecimiento adecuado durante la niñez y adolescencia, para lo cual es necesario adherir a una dieta libre de gluten nutricionalmente completa, saludable y de por vida.

El Grupo de Trabajo en Enfermedad Celíaca del Comité de Gastroenterología de Sociedad Argentina de Pediatría elaboró esta guía sobre la base de consenso de expertos, orientado a gastroenterólogos, pediatras y médicos de atención primaria con el objetivo de realizar una actualización de los siguientes tópicos: tratamiento; definición de alimentos libres de gluten; abordaje nutricional al momento del diagnóstico; controles iniciales sobre aspectos clínicos, nutricionales y de laboratorio. Destacar la importancia del seguimiento, cómo debe conformarse el equipo de control y frecuencia de los mismos. Cómo se debe evaluar la adherencia a la dieta libre de gluten y otras recomendaciones.

Palabras clave: enfermedad celíaca; pediatría.

ABSTRACT

The goal of the treatment is to relieve symptoms, achieve duodenal mucosal healing, avoid long term complications, and ensure children's appropriate growth, for which it's necessary to follow a lifelong, nutritionally complete and healthy gluten free diet (GFD).

The Celiac Disease Working Group of the Gastroenterology Committee of the Sociedad Argentina de Pediatría developed this guide based on expert consensus, aimed at gastroenterologists, pediatricians and primary care physicians with the objective of updating the following topics: Treatment. Definition of gluten free food. Nutritional approach to children with celiac disease. Clinical, nutritional aspects and laboratory tests that should be monitored at initial controls. The importance of follow up visits, their frequency, which professionals should make up the monitoring team and what should be assessed. How to assess adherence to the GFD and other recommendations.

Keywords: celiac disease; pediatrics.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10526>

Cómo citar: Ortiz G, Mora M, Toca MC, Orsi M, Furnes R, Litwin N, et al. Guía pediátrica de enfermedad celíaca: tratamiento y seguimiento. Arch Argent Pediatr. 2025;123(5):e202410526.

¹ Comité de Gastroenterología, Grupo de Trabajo de Enfermedad Celíaca, Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondencia para Gonzalo Javier Ortiz: ortizgonzalojavier@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-8-2024

Aceptado: 24-10-2024



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

INTRODUCCIÓN

La dieta libre de gluten (DLG) es el único tratamiento para la enfermedad celíaca (EC). El gluten es un complejo coloidal, viscoelástico, que se forma por la unión de las proteínas insolubles (glutenina y gliadina) de la harina con agua, como consecuencia de la hidratación y amasado, que brinda las características panificables: extensibilidad, elasticidad, impermeabilidad al gas, retención de agua.¹ Según el Codex Alimentarius, “es la fracción proteica del trigo, el centeno, la cebada y la avena o sus variedades híbridas y sus derivados” llamadas prolaminas. La prolamina del trigo se denomina gliadina; la del centeno, secalina; la de la cebada, hordeína; y la de la avena, avenina.²

Por su contenido en gluten, los alimentos se identifican en tres grupos:

Grupo 1: todos los que se elaboran con trigo, avena, cebada y centeno (TACC).

Grupo 2: aquellos que naturalmente no contienen gluten: las carnes frescas, los huevos, las frutas y verduras, el agua y las hierbas aromáticas frescas.

Grupo 3: los alimentos industrializados pueden contaminarse durante el proceso en cualquiera de sus etapas o utilizar gluten como ingrediente en sus conservantes, aditivos o espesantes. Es recomendable que se consuman solo aquellos envasados que estén autorizados como alimentos libres de gluten (ALG).³

Cereales alternativos en la DLG: el arroz, el maíz y la papa han sido los primeros sustitutos. Otros alimentos sin gluten son las semillas, las legumbres y los pseudocereales como la quinua, el amaranto y el alforfón o trigo sarraceno (Tabla 1). Ofrecen a la DLG una mayor variedad, palatabilidad y beneficios nutricionales.^{4,5}

OBJETIVO

Desarrollar recomendaciones basadas en la evidencia para los profesionales que tengan a cargo indicar el tratamiento, efectuar el seguimiento y monitoreo de la adherencia de la EC. Dirigida a gastroenterólogos o pediatras de cabecera con el objetivo de optimizar el cuidado de los niños celíacos.

METODOLOGÍA

Se convocó a un grupo de expertos –gastroenterólogos y nutricionistas–, quienes elaboraron preguntas referidas a los tópicos de mayor relevancia.

Las búsquedas se realizaron en las bases de datos en los siguientes términos: español e inglés, estudios en humanos, niños (0-18 años), guías de práctica clínica, metaanálisis, ensayos aleatorizados controlados con placebo, consensos, revisiones, y normas oficiales. Búsquedas en Cochrane, PubMed/Medline, desde 2015 hasta 2023 inclusive.

Se utilizó el método Delphi; los expertos expresaron en forma virtual y anónima, a través de un cuestionario, su opinión con acuerdo o desacuerdo sobre los enunciados respecto a la DLG y el seguimiento para promover la adherencia. Las recomendaciones se realizaron con porcentajes de acuerdo mayores al 75 %. Los enunciados que presentaron un porcentaje de acuerdo menor fueron revisados, replanteados y nuevamente puestos a votación, o bien fueron eliminados.

RESULTADOS

1. ¿Cuál es el tratamiento actual de la EC?

La DLG estricta y de por vida es el único tratamiento de la EC iniciada una vez confirmado el diagnóstico. [Acuerdo del 100 %]

TABLA 1. Alimentos libres de gluten

Cereales	Arroz, maíz y sorgo
Cereales secundarios	Fonio, teff, mijo y la lágrima de Job
Pseudocereales	Alforfón o trigo sarraceno, quinua y amaranto
Raíces feculentas	Mandioca, papa
Leguminosas	Arvejas, garbanzos, porotos, soja, lentejas
Semillas	Girasol, sésamo, chía, amapola, zapallo

Documento de Consenso de Expertos de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de la Enfermedad Celíaca, Programa Nacional de Detección y Control de Enfermedad Celíaca 2017, Ministerio de Salud de la Nación. <http://bancos.salud.gob.ar/recurso/documento-de-consenso-de-enfermedad-celiaca>.

El conocimiento de la fisiopatología permitió diseñar tratamientos dirigidos a bloquear el ingreso de péptidos inmunogénicos y evitar la estimulación de la inmunidad innata y adaptativa. Están en fases de investigación, podrían utilizarse como terapia adyuvante en pacientes supersensibles bajo DLG estricta.³⁵

Hay insuficiente evidencia para recomendar el uso de probióticos.³⁶

2. En Argentina, ¿cuáles son los alimentos considerados ALG?

El Código Alimentario Argentino (CAA) establece que el contenido de gluten no podrá superar el máximo de 10 mg/kg (10 ppm)⁶ (Figura 1).

El artículo 1383 del CAA modificado recientemente por la resolución 32/2023 dice: "Se entiende por 'alimento y bebida libre de gluten' aquel que por sus ingredientes, o a través de un proceso tecnológico que remueve el gluten y la

aplicación de buenas prácticas de manufactura, no contiene prolaminas y gluteninas procedentes del trigo, y de todas las especies de Triticum, centeno, cebada, avena ni de sus variedades cruzadas".

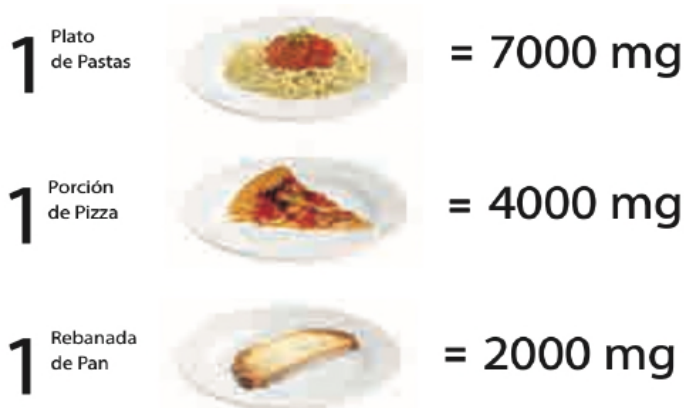
Se modificaron los logos de los alimentos y bebidas libres de gluten, que deben llevar, el símbolo y la leyenda "SIN GLUTEN", en vez de SIN TACC⁷ (Figura 2).

Los alimentos que pueden consumirse son los que naturalmente no contienen gluten y aquellos productos industrializados que estén autorizados como ALG, e incluidos en el Listado Integrado de ALG publicado por ANMAT.³ [Acuerdo del 100 %]

3. ¿Puede consumirse avena pura, no contaminada?

Esta parece ser segura en más del 95 % de los celíacos. En Argentina se excluye porque no contamos con avena pura. Suele contaminarse durante su crecimiento, molienda, acopio y

FIGURA 1. Comparación del contenido de gluten en alimentos



Adaptada del Documento de Consenso de Expertos de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de la Enfermedad Celíaca, Programa Nacional de Detección y Control de Enfermedad Celíaca 2017, Ministerio de Salud de la Nación.

FIGURA 2. Logo actual de identificación de alimentos libres de gluten



Fuente: Artículo 1383 bis, Código Alimentario Argentino, ANMAT, Ministerio Salud de la Nación.

transporte. [Acuerdo del 93 %]

Se utiliza en algunos países para celíacos en remisión. Contiene más proteínas que otros cereales, ácidos grasos poliinsaturados, fibra dietaria, antioxidantes, vitaminas, Fe, K y Ca.⁸⁻¹⁰

4. ¿Cómo evitar la contaminación con gluten desde la compra de ALG hasta su consumo?

La contaminación cruzada con gluten, aun imperceptible, puede ocurrir desde la compra de alimentos hasta su preparación y consumo. Se sugiere comprar productos envasados rotulados, dentro del listado de ALG de ANMAT, nunca a granel o artesanales no controlados.³ [Acuerdo del 100 %]

Se aconseja almacenar los ALG separados e identificados. Elaborar en primer lugar las comidas sin gluten, con superficies y utensilios absolutamente limpios, y servirlos en platos individuales. Es conveniente que el palo de amasar, el colador, el tostador, la espumadera y cualquier otro utensilio de material poroso sean exclusivos del celíaco. Los alimentos untables se contaminan con restos de gluten, como migas de pan, por lo que se recomiendan envases separados tapados e identificados. Controlar la higiene de la cortadora de fiambre, horno microondas y parrilla; freír con aceite nuevo.

Cualquier cosa ingerida puede contener gluten, incluidos medicamentos, suplementos dietéticos, pasta de dientes y enjuague bucal. Los que no se ingieren, como champú, lociones, etc., no constituyen preocupación.^{3,11-13}

5. Diagnóstico y abordaje nutricional

5.1. ¿Cómo debe darse el diagnóstico de EC?

El diagnóstico debe darlo el gastroenterólogo fundamentado en guías y recomendaciones basadas en evidencia. Estos resultados deben quedar documentados en una constancia disponible en Argentina en la página del www.msal.gov.ar/celiaquia o certificado y entregado al paciente. Esta debe incluir edad, clínica, serología e histopatología, para evitar dudas diagnósticas futuras y para el proceso de transición. [Acuerdo del 100 %]

Se informará el carácter estricto de la DLG al pediatra y escuela.¹⁴ Se sugiere que los pacientes sean derivados inicialmente a nutricionista experto en EC, para implementar una DLG adecuada, sin deficiencias o excesos. Analizar los hábitos alimenticios. Se ofrecerán páginas confiables, como www.msal.gov.ar/celiacos, que contienen el listado integrado de alimentos de

ANMAT, así como de medicamentos y cosméticos con actualización periódica.³

El diagnóstico debe darse con el tiempo suficiente, que permita comunicar la condición de por vida de la EC, el efecto beneficioso de la dieta, las pautas de seguimiento y las consecuencias de la no adherencia. Se debe estimular el contacto con asociaciones de celíacos.^{3,14,15}

Es preferible utilizar la palabra “condición que requiere una dieta” en lugar de “enfermedad” en niños y adolescentes, para evitar sentimientos de estigmatización.¹⁴ En las asociaciones se comparten experiencias que resultan psicológicamente muy positivas.¹⁶

Si bien la familia puede compartir comidas sin gluten, solo el niño celíaco requiere DLG, por costos, integración social y aceptación de su condición.

5.2. ¿Cómo debe ser el abordaje nutricional del niño celíaco?

El plan alimentario debe ser adecuado a la gravedad de los síntomas gastrointestinales.

La forma clínica grave, denominada “crisis celíaca”, requiere internación y no es objeto de este consenso. Ante la presencia de sintomatología gastrointestinal franca, con tránsito intestinal acelerado y pérdida de disacaridasas, se indica la eliminación transitoria de fibras, lactosa y sacarosa.¹⁷

En pacientes con sintomatología moderada, estos alimentos pueden incorporarse al inicio, en pequeñas cantidades progresando según tolerancia. Se debe indicar una DLG saludable, equilibrada y variada cuando se han superado los síntomas o son asintomáticos.^{13,18,19}

Al momento del diagnóstico, las deficiencias nutricionales más frecuentes son de hierro, calcio, zinc, vitaminas D, B12 y ácido fólico, por lo cual deberán ser suplementadas. La anemia ferropénica es muy frecuente y debe ser suplementada con hierro oral además de la DLG.^{20,21} La malabsorción de calcio y vitamina D puede causar dificultad para alcanzar el pico de masa ósea en la pubertad y causar mayor riesgo de osteoporosis.³ [Acuerdo del 100 %]

6. ¿Qué factores intervienen en la adherencia a la DLG?

Los pacientes sintomáticos y de menor edad cuando están al cuidado de los padres presentan mejor adherencia. Esta es menor en asintomáticos y adolescentes. Estos deben comprender los beneficios de la DLG para su

salud futura.²⁵

Los ALG por su tecnología de proceso y control tienen costos de hasta 4 veces más que los productos con TACC. Existen programas de subsidios para el acceso de ALG sustitutivos. Se recomienda orientación por servicio social. La adherencia depende de factores socioeconómicos, disponibilidad, organización familiar y comprensión, cansancio y aburrimiento de la DLG.^{3,14,15}

Los niños controlados con regularidad tienen mejor adherencia.²⁶

[Acuerdo del 100 %]

7. ¿Cuál debe ser la frecuencia de los controles?

Deben ser más frecuentes en el primer año; las veces necesarias hasta la resolución de los síntomas, normalización del laboratorio y comprensión de la DLG. Luego cada 3 a 6 meses, hasta el año. Posteriormente, anual o bianual.^{3,14}
[Acuerdo del 100 %]

8. ¿Cómo debería estar integrado el equipo de seguimiento?

Idealmente, interdisciplinario: gastroenterólogo, nutricionista experto, pediatra, profesionales de Salud Mental y del Servicio Social. En caso de carecer de un equipo especializado, el pediatra puede ser el encargado del seguimiento con información del diagnóstico y tratamiento en comunicación con el especialista.
[Acuerdo del 100 %]

Se sugiere que los primeros controles sean en centros de referencia.^{3,14}

9. ¿Qué aspectos clínicos y de laboratorio deben realizarse inicialmente?

9.1. Control clínico: inicialmente se evaluará la comprensión de DLG, proporcionando mayor asesoramiento dietético a quienes preparan los alimentos y cuidan del niño. Los síntomas mejoran alrededor del mes. La relación peso/talla se normaliza antes de los 6 meses de la DLG. Investigar signos y síntomas de enfermedades asociadas. Se evaluará el estado emocional del paciente y la adaptación al tratamiento; si corresponde, se podrá ofrecer tratamiento psicológico.^{3,14}

9.2. Control de laboratorio inicial: Si presentan alteraciones al diagnóstico, deberán controlarse hasta su normalización y solicitar serología a familiares de 1.º grado, aun asintomáticos, que

estén consumiendo gluten. En los niños, a partir de los 2 años. Repetir cada 2 a 3 años.^{3,14,19}

[Acuerdo del 100 %].

10. ¿Debe solicitarse evaluación de la función tiroidea (TSH, T4L)?

*Sí, ante sospecha clínica y/o antecedentes familiares.*¹⁴ [Acuerdo del 100 %]

11. ¿Debe solicitarse densitometría mineral ósea al diagnóstico de EC?

No debe solicitarse de rutina al diagnóstico o en el seguimiento en niños con buena adherencia.
[Acuerdo del 93 %]

Una densidad mineral ósea disminuida es común al diagnóstico, pero los niños y adolescentes la recuperan al año del tratamiento. En virtud del costo-beneficio, no debe solicitarse de rutina.^{3,14}

12. ¿Cuándo debe alcanzarse el crecimiento compensador en niños prepuberal o puberal con baja talla?

Este debe alcanzarse dentro del año siguiente del inicio de DLG. Si no se produce y es adherente, se deben descartar otras causas de baja talla.^{3,14} [Acuerdo del 100 %]

13. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de persistencia de los síntomas?

La ingesta inadvertida o intencional de gluten, la intolerancia a la lactosa y giardiasis. El síndrome del intestino irritable, la alergia alimentaria, la enfermedad inflamatoria intestinal asociadas o error diagnóstico. [Acuerdo del 93 %]

La evaluación debe ser individualizada. Lo más frecuente es la ingesta de gluten. Investigar las causas mencionadas y, por último, considerar un error diagnóstico; se deben descartar otras enteropatías.^{3,14,16}

14. ¿Cuándo se recomienda controlar la serología?

*Por su larga vida media, se recomienda controlar entre 6 meses y 1 año del tratamiento. Sus títulos disminuyen, pero requieren hasta 2 años para normalizarse. Cuando se utiliza el método de quimioluminiscencia (QML), los anticuerpos declinan más lentamente sin que signifiquen transgresiones.*¹⁵ [Acuerdo del 100 %]

Los títulos persistentemente elevados o la subsecuente positividad revelan ingesta significativa de gluten.³

15. ¿Cuál es el anticuerpo recomendado?

Anti-tTG IgA es el anticuerpo recomendado a pesar de ser menos sensible que al diagnóstico, porque no detecta ingestas bajas de gluten o contaminaciones inadvertidas. [Acuerdo del 100 %]

No se recomienda la serología como único método de evaluación.^{14,29,30}

16. ¿Cuál es el método ideal para la evaluación de la DLG?

La evaluación por nutricionista entrenado junto con la evaluación clínica y serológica manteniendo la frecuencia de los controles, constituyen el mejor método costo aceptable y no invasivo.^{3,14,16}

No hay un método gold standard. [Acuerdo del 100 %].

No hay biomarcadores no invasivos que permitan establecer la recuperación de la mucosa o la adherencia a la DLG. La entrevista por nutricionista experto es el método ideal, pero muchos centros carecen de este recurso. En ese caso, son útiles los cuestionarios validados para

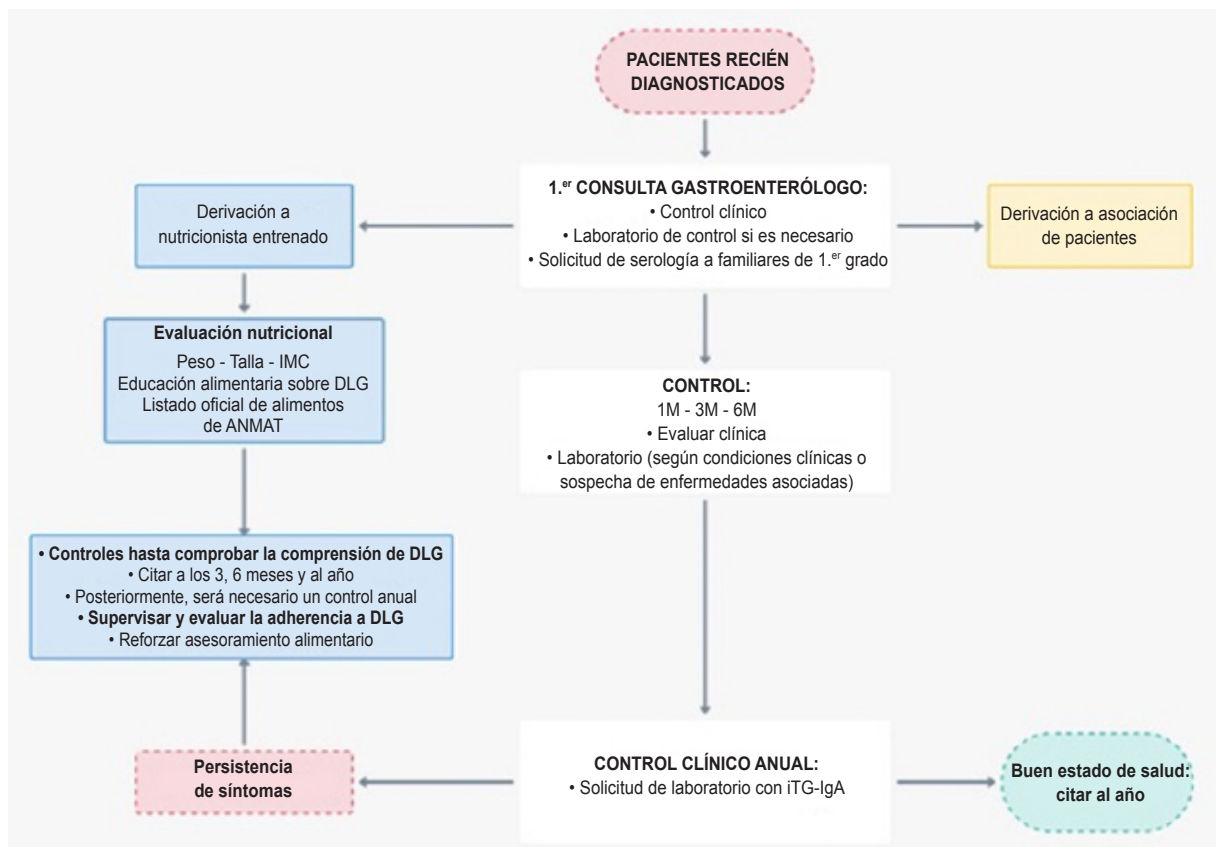
niños. Las transgresiones son más frecuentes fuera del hogar, como en colegios, viajes o restaurantes, donde los pacientes consumen productos ultraprocesados, disminuyendo la variedad de los alimentos. Algunos niños mayores o adolescentes pueden convertirse en hipervigilantes y aumentar las restricciones que pueden conducir a trastornos de alimentación más frecuentes en celíacos.^{3,14,27,28}

Al ingerir gluten, se pueden detectar los péptidos inmunogénicos del gluten (GIPS), en materia fecal y en orina. Es un método utilizado en investigación, sensible, específico y costoso.³¹⁻³³

17. ¿Está indicado repetir la biopsia intestinal?

Es muy infrecuente; podría indicarse ante la persistencia de los síntomas a pesar del cumplimiento de la DLG para descartar otras patologías, confirmar el diagnóstico de EC seronegativa y en pacientes con diagnóstico dudoso en desafío^{3,14} (Figura 3). [Acuerdo del 100 %]

FIGURA 3. Algoritmo para el seguimiento para pacientes con enfermedad celíaca



OTRAS RECOMENDACIONES

Aspectos nutricionales de la DLG

La DLG no es más saludable y no aporta todos los requerimientos nutricionales.

Los ALG sustitutivos contienen mayor cantidad de carbohidratos y lípidos y menor de proteínas y fibra, suelen elaborarse con harinas no enriquecidas ni fortificadas a diferencia de la harina de trigo. Se recomiendan alimentos naturales y caseros.

Algunos pacientes presentan exceso de peso al diagnóstico y luego del inicio de la DLG. Se ha descrito enfermedad metabólica asociada a hígado graso en pacientes con DLG.²² Los controles con el nutricionista experto influyen en la selección de alimentos y motivan la adherencia.^{23,24}

Indicación de desafío

Debe indicarlo el especialista en casos de diagnóstico incierto.¹⁴

Introducción del gluten en el lactante

Actualmente se recomienda incorporar el gluten a los 6 meses, a todos los niños, con y sin riesgo genético, idealmente durante la lactancia y con pequeñas cantidades. (Se desconoce la cantidad óptima). No es necesario postergar su introducción.

Se requieren más estudios debido a su posible impacto preventivo.^{3,37}

Inmunizaciones recomendadas a pacientes celíacos

Los celíacos presentan menor respuesta a la inmunización contra la hepatitis A y B. Se recomienda controlar anticuerpos y eventual refuerzo.¹⁴ En los pacientes que presentan hipo/asplenia funcional, se aconseja la vacunación antineumocócica.^{38,39}

Transición del paciente celíaco al especialista de adultos

Durante la transición, el joven se autonomiza, comprende la enfermedad y la DLG. Se deriva a un gastroenterólogo de adultos para favorecer la adherencia con información suficiente. Puede iniciarse a los 12 a 14 años para concretarse alrededor de los 18.¹⁴ Algunos pacientes dudan del diagnóstico si este ocurrió a corta edad o fueron asintomáticos, por lo cual requieren reevaluación por el especialista de adultos.³⁴

CONCLUSIONES

La DLG estricta y de por vida es el único tratamiento una vez confirmado el diagnóstico, que deberá ser equilibrada, con alimentos naturales y caseros. Al inicio del tratamiento la DLG deberá adecuarse a la magnitud de los síntomas digestivos.

Los controles regulares, si es posible con nutricionista experto en EC y en contacto con las asociaciones de celíacos, influyen en la selección adecuada de alimentos, la comprensión de la DLG, enfatizando el efecto beneficioso de la misma.

El seguimiento regular mejora la adherencia que depende de factores socioeconómicos, disponibilidad de ALG, edad, síntomas, organización familiar, comprensión, cansancio y aburrimiento de la DLG.

El mejor método para determinar la adherencia a la DLG es la evaluación por nutricionista entrenado en EC, junto a la clínica y la serología, dada la carencia de un marcador específico.

El adecuado seguimiento pediátrico deberá concluir con una coordinada transición del joven celíaco al especialista de adultos. ■

Afiliaciones

Los autores del presente documento pertenecen a las siguientes instituciones:

Hospital Nacional Alejandro Posadas, El Palomar (GJO, AO); Hospital Materno Infantil de San Isidro (MM); Consultorios Médicos Pediátricos, Ramos Mejía (MdCT); Hospital Público Materno Infantil de Salta, Salta (CB); Servicio de Gastroenterología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (AB); Nuevo Hospital de Río Cuarto y Hospital de Río Tercero, Córdoba (SBC); Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba (RF); Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan y Hospital Británico, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (MTGdeD); Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (JG, LL); Hospital Pediátrico Juan Pablo II, Corrientes, y Hospital Castelan, Chaco (AG); Hospital Sor María Ludovica, La Plata (LG, LM); Hospital Fleming, Mendoza (VK); Laboratorio Gastroenterológico Dr. Litwin, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (NL); Clínica del Niño, Corrientes (GM); Servicio de Gastroenterología y Hepatología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (MO); Servicio de Nutrición y Diabetes Pediátrica,

Hospital Nacional Alejandro Posadas, El Palomar (PS); Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (FU); Consultorio privado, Santa Fe (MW).

REFERENCIAS

- Pico M, Vinuesa M.V. Alimentos sin gluten, estrategias para su elaboración. Buenos Aires: Corpus; 2012.
- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Codex Alimentarius. CODEX STAN 118-1979. Norma relativa a los alimentos para regímenes especiales destinados a personas intolerantes al gluten. Adoptado en 1979. Enmiendas: 1983 y 2015. Revisión: 2008. [Consulta: 14 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/es/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXS%2B118-1979%252FCXS_118s_2015.pdf
- Argentina. Ministerio de Salud. Documento de Consenso de Enfermedad Celíaca. 2017. [Consulta: 8 de julio de 2024]. Disponible en: <http://bancos.salud.gob.ar/recurso/documento-de-consenso-de-enfermedad-celiaca>
- vCaeiro C, Pragosa C, Carreira Cruz M, Pereira CD, Gonçalves Pereira S. The Role of Pseudocereals in Celiac Disease: Reducing Nutritional Deficiencies to Improve Well-Being and Health. *J Nutr Metab*. 2022;2022:8502169.
- Alvarez-Jubete L, Arendt E, Gallagher E. Nutritive value and chemical composition of pseudocereals as gluten-free ingredients. *Int J Food Sci Nutr*. 2009;60(Suppl 4):240-57.
- Resolución Conjunta 32/2023. Código Alimentario Argentino. Capítulo XVII. Artículo 1. Boletín Oficial de la República Argentina, Buenos Aires, 1 de diciembre de 2023. [Consulta: 1 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-32-2023-394181>
- Argentina. Ministerio de Salud. Directrices para la realización de auditorías a establecimientos elaboradores de alimentos libres de gluten. Programa federal de control de alimentos. Recomendada CONAL 106. [Consulta: 1 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat-directrices_auditoria_alg.pdf
- Pinto-Sánchez MI, Causada-Calo N, Bercik P, Ford AC, Murray JA, Armstrong D, et al. Safety of Adding Oats to a Gluten-Free Diet for Patients with Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Observational Studies. *Gastroenterology*. 2017;153(2):395-409.e3.
- Lionetti E, Gatti S, Galeazzi T, Caporelli N, Francavilla R, Cucchiara S, et al. Safety of Oats in Children with Celiac Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr*. 2018;194:116-22.e2.
- Hoffmanová I, Sánchez D, Szczepanková A, Tlaskalová-Hogenová H. The Pros and Cons of Using Oat in a Gluten-Free Diet for Celiac Patients. *Nutrients*. 2019;11(10):2345.
- Demirkesen I, Ozkaya B. Recent strategies for tackling the problems in gluten-free diet and products. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(3):571-97.
- Bascuñán KA, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *Eur J Nutr*. 2017;56(2):449-59.
- Luque V, Crespo Escobar P, Segerstad E, Koltai T, Norsa L, Roman E, et al. Gluten-free diet for pediatric patients with celiac disease: A Position paper from the ESPGHAN Gastroenterology Committee, special interest group in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;78(4):973-95.
- Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-Toma A, Auricchio R, Castillejo G, et al. ESPGHAN Position paper on management and follow up of children and adolescents with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(3):369-86.
- Husby S, Bai JC. Follow-up of Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):127-36.
- Ludvigsson J, Bai J, Biaggi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult celiac disease: guidelines from British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210-28.
- Penagini F, DiIorio D, Meneghin F, Mameli C, Fabiano V, Zuccotti GV. Gluten-free diet in children: an approach to a nutritionally adequate and balanced diet. *Nutrients*. 2013;5(11):4553-65.
- Gonzalez J, Spirito M, Levy L. Tratamiento Nutricional en enfermedad celíaca. En Setton D, Fernandez A. Nutrición en pediatría: Bases de la práctica clínica en niños sanos y enfermos. 2ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2021:487-98.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(1):59-76.
- Talarico V, Giancotti L, Mazza G, Miniero R, Bertini M. Iron Deficiency Anemia in Celiac Disease. *Nutrients*. 2021;13(5):1695.
- Steffanelli G, Viscido A, Longo S, Magistroni M, Latella G. Persistent Iron Deficiency Anemia in Patients with Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2020;12(8):2176.
- Pinto Sanchez MI, Blom JJ, Gibson PR, Armstrong D. Nutrition assessment and management in celiac disease. *Gastroenterology*. 2024;167(1):116-31.e1.
- Di Nardo G, Villa MP, Conti L, Ranucci G, Pacchiarotti C, Principessa L, et al. Nutritional Deficiencies in Children with Celiac Disease Resulting from a Gluten-Free Diet: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(7):1588.
- Melini V, Melini F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients*. 2019;11(1):170.
- Szakács Z, Mátrai P, Hegyi P, Szabó I, Vincze A, Balasko M, et al. Younger age at diagnosis predisposes to mucosal recovery in celiac disease on a gluten-free diet: A meta-analysis. *PloS One*. 2017;12(11):e0187526.
- Barnea I, Mozer-Glassberg Y, Hojsak I, Hartman C, Shamir R. Pediatric celiac disease patients who are lost to follow up have a poorly controlled disease. *Digestion*. 2014;90(4):248-53.
- Wagner G, Zeiler M, Berger G, Huber WD, Favaro A, Santonastaso P, et al. Eating disorders in adolescents with Celiac Disease: influence of personality characteristics and coping. *Eur Eat Disord Rev*. 2015;23(5):361-70.
- Wolf RL, Lebowitz B, Lee A, Zybert P, Reilly NR, Cadenhead J, et al. Hypervigilance to a gluten-free diet and decreased quality of life in teenagers and adults with Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(6):1438-48.
- Adriaanse M, Leffler D. Serum markers in the clinical management of celiac disease. *Dig Dis*. 2015;33(2):236-43.
- Sansotta N, Alessio M, Norsa L, Previtali G, Ferrari A, Guerra G, et al. Trend of antitissue transglutaminase antibody normalization in children with celiac disease started on gluten-free diet: A comparative study between Chemiluminiscence and ELISA serum assays. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):37-41.
- Comino I, Fernandez-Bañares F, Esteve M, Ortigosa L, Castillejo G, Fambuena B, et al. Fecal gluten peptides reveal limitations of serological tests and food questionnaires for

- monitoring Gluten-free diet in celiac disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(10):1456-65.
32. Moreno ML, Cebolla A, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro A, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*. 2017;66(2):250-7.
33. Stefanolo JP, Tálamo M, Dodds S, Temprano M, Costa A, Moreno M, et al Real-world gluten exposure in patients with celiac disease on gluten free diets, determined from gliadin immunogenic peptides in urine and fecal samples. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):484-91.e1.
34. Reilly N, Hammer M, Ludvigsson J, Green PH. Frequency and Predictors of Successful Transition of Care for young adults with childhood Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(2):190-4.
35. Tye-Din J, Galipeau H, Agardh D. Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies. *Front Pediatr*. 2018;6:350.
36. Pinto-Sánchez MI, Smecuol E, Temprano MP, Sugai E, González A, Moreno ML, et al. *Bifidobacterium infantis* NLS super strain reduces the expression of α -defensin-5, a marker of innate immunity, in the mucosa of active celiac disease patients. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(9):814-7.
37. Ribes Koninckx C, Dalmau Serra J, Moreno Villares J, Díaz Martín JJ, Castillejo de Villasante G, Polanco Allué I. La introducción del gluten en la dieta del lactante. Recomendaciones de un grupo de expertos. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83(5):355.e1-7.
38. Penizzotto A, Vespa F, López Grove R, Rendón O, Tsai R, Ocantos JA. CT and MR enterography in the evaluation of celiac disease. *Radiographics*. 2024;44(4):e230122.
39. Zingone F, Sultan A, Crooks C, Tata LJ, Ciacci C, West J. The risk of community-acquired pneumonia among 9803 patients with celiac disease Compared to the general population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(1):57-67.

Consenso sobre detección temprana de las cardiopatías congénitas

Consensus on early detection of congenital heart disease

Sofía Grinenco¹ , Guadalupe Albornoz Crespo² , María J. Bosaleh¹, Pablo Brener²,
Horacio Aiello³ , Lucas Otaño³ , César Meller³ , Alejandra Villa¹

RESUMEN

Las cardiopatías congénitas son las anomalías congénitas más frecuentes al nacimiento y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatales. El diagnóstico temprano permite el tratamiento oportuno y mejora el pronóstico de los pacientes. La detección prenatal incluye estudios de pesquisa en el primer y segundo trimestres de la gestación; la detección neonatal se realiza a partir de un adecuado examen clínico y la realización de la prueba de oximetría de pulso. El objetivo de este consenso es la presentación de recomendaciones para la detección y el diagnóstico temprano de las cardiopatías congénitas.

Palabras clave: cardiopatías congénitas; diagnóstico prenatal; ultrasonografía fetal; ecocardiografía.

ABSTRACT

Congenital heart diseases are the most frequent birth defects, and one of the main causes of perinatal morbidity and death. Early diagnosis allows a timely treatment and improves the patients' prognosis. Early detection includes screening studies during the first and second trimesters of pregnancy, a neonatal complete clinical examination and the neonatal pulse oximetry test. The aim of this consensus is to present recommendations for early detection and diagnosis of congenital heart disease.

Keywords: congenital heart disease; prenatal diagnosis; fetal ultrasonography; echocardiography.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10580>

Cómo citar: Grinenco S, Albornoz Crespo G, Bosaleh MJ, Brener P, Aiello H, Otaño L, et al. Consenso sobre detección temprana de las cardiopatías congénitas. Arch Argent Pediatr. 2025;123(5):e202410580.

¹ Comité Nacional de Cardiología, Sociedad Argentina de Pediatría, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ² Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN), Sociedad Argentina de Pediatría, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ³ Medicina Materno-Fetal y Obstetricia, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Sofía Grinenco: sgrinenco@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 1-11-2024

Aceptado: 23-12-2024



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

INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas (CC) son las malformaciones de mayor prevalencia al nacimiento, estimadas en 1 cada 100 recién nacidos vivos; son causa de significativa morbilidad y mortalidad infantil.¹ En nuestro país, nacen cada año aproximadamente 5000 pacientes con CC y el 50 % requerirá cirugía cardiovascular antes de cumplir el primer año de vida.²

Las CC críticas son aquellas que pueden llevar a la muerte o requieren procedimientos de cateterismo y/o cirugía cardiovascular en los primeros 28 días de vida.³ Se estima que alrededor del 30 % de los pacientes fallece sin ser diagnosticado, la mayoría dentro del primer mes. Un estudio de la RENAC (Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina) reportó una mortalidad perinatal del 25 % en pacientes con CC críticas, con detección prenatal en el 44 %.⁴

La detección temprana mejora el pronóstico de los pacientes con CC críticas al permitir una adecuada estabilización y manejo neonatal, evitando la evolución natural de la enfermedad y el desarrollo de secuelas o muerte.^{5,6}

Las estrategias de detección temprana de CC consisten en los estudios de pesquisa prenatales con ultrasonografías en el 1.^{er} y 2.^{do} trimestres de la gestación, y en el neonato por medio de un adecuado interrogatorio a sus cuidadores, el examen físico, y la prueba de oximetría de pulso.⁷⁻⁹ Los estudios especializados, como el ecocardiograma Doppler color fetal y el

ecocardiograma Doppler color neonatal se realizan en la mayor parte de los casos ante hallazgos positivos en los estudios de pesquisa mencionados y, en menor medida, en pacientes con factores de riesgo para desarrollo de CC (Tabla 1). Estos permiten realizar el diagnóstico del tipo de CC y orientar para el manejo y la estrategia terapéutica perinatales.^{10,11}

El objetivo de este consenso es la presentación de recomendaciones para la detección y diagnóstico temprano de las CC.

METODOLOGÍA

Se conformó un grupo de expertos en pediatría y neonatología, cardiología pediátrica y fetal, y medicina materno-fetal y obstetricia que realizó una revisión de la evidencia disponible en la literatura científica para la elaboración de este consenso y las recomendaciones incluidas sobre detección y diagnóstico temprano de CC. Se establecieron categorías de recomendaciones a partir de niveles de evidencia científica.^{12,13}

1. Detección prenatal de las cardiopatías congénitas

Ecografía del segundo trimestre de la gestación: La evaluación ecográfica de la anatomía fetal en el segundo trimestre constituye una práctica ampliamente difundida durante el embarazo.¹⁴ A través de 2 guías de práctica clínica, la Sociedad Internacional de Ultrasonografía en Obstetricia y Ginecología (ISUOG) ha estandarizado esta ecografía con

TABLA 1. Factores de riesgo para cardiopatías fetales

Maternos	Diabetes pregestacional Fenilcetonuria Enfermedades autoinmunes con autoanticuerpos SSA/SSB+ Infecciones maternas: TORCH Medicación materna: retinoides, IECA, paroxetina, litio, anticonvulsivantes Fertilización <i>in vitro</i>
Familiares	Familiar de 1. ^{er} grado con cardiopatía congénita Familiar de 2. ^{do} grado con cardiopatía congénita Familiar con cardiopatía familiar/genética: miocardiopatías familiares, canalopatías y aortopatías Familiar con enfermedad genética asociada a afectación cardíaca (Holt Oram, esclerosis tuberosa)
Fetales	Enfermedades genéticas fetales Malformaciones extracardíacas fetales <i>Hydrops</i> fetal Embarazo gemelar monocorial TN aumentada percentilo ≥99 (o ≥3,5 mm) o percentilo ≥95 (o ≥3,0 y <3,4 mm) Ductus venoso con flujo reverso en pesquisa del 1. ^{er} trimestre Regurgitación tricúspide en pesquisa del 1. ^{er} trimestre

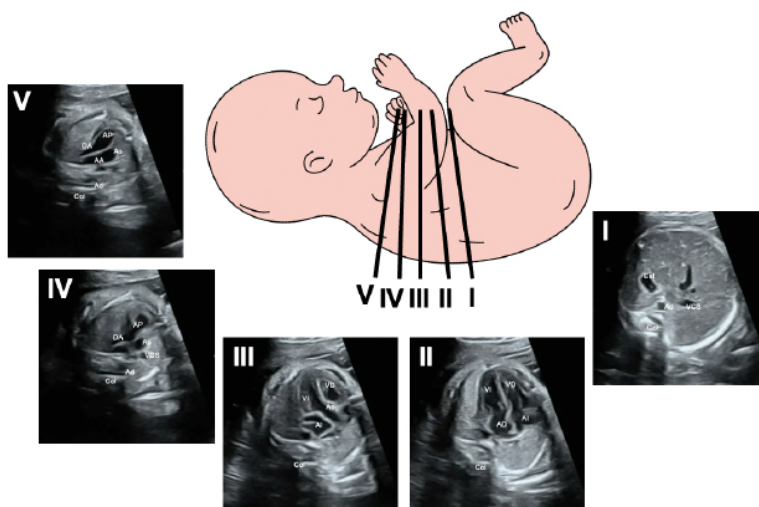
TORCH: toxoplasmosis, otros agentes, rubeola, citomegalovirus, herpes; IECA: inhibidores de la reconversión de angiotensina; TN: translucencia nucal.

el objetivo de mejorar la tasa de detección de malformaciones.^{15,16} Se realiza entre las 18 y 22 semanas de gestación, y la evaluación cardíaca consiste en realizar un barrido ascendente desde la región superior del abdomen hasta la región superior del tórax, obteniendo 5 cortes axiales que permiten evaluar las estructuras principales del corazón (*Figura 1*).^{14,15} Esta metodología es un método de pesquisa; se busca detectar qué embarazos serían candidatos a realizar un ecocardiograma fetal.

Ecografía del primer trimestre: La ecografía del primer trimestre también ha sido

estandarizada por la ISUOG.¹⁷ Debe realizarse entre las 11-14 semanas y el requerimiento mínimo al evaluar el corazón fetal incluye una vista axial a nivel de las 4 cámaras, observando que el corazón esté dentro del tórax y tenga un ritmo regular. Con equipamiento de alta resolución, se evalúan en el corte de las 4 cámaras el eje cardíaco y la simetría de las aurículas y los ventrículos, y con Doppler color se observa el llenado de los ventrículos y la dirección del flujo en los arcos aórtico y ductal en la vista de los 3 vasos-tráquea (*Figura 2*).^{17,18}

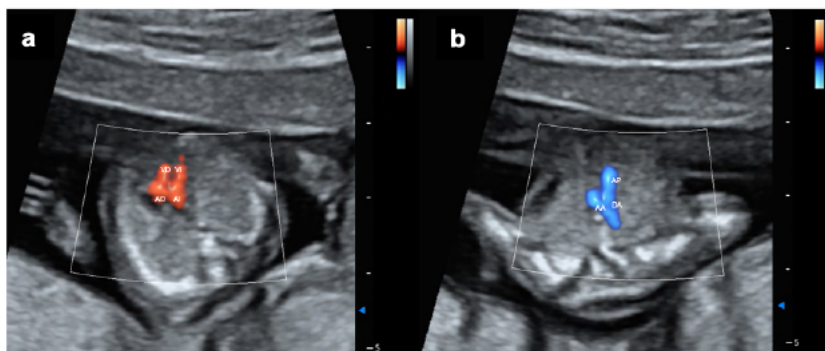
FIGURA 1. Técnica de pesquisa del 2.º trimestre de gestación



Técnica para evaluar el corazón fetal por planos secuenciales. (I) Eje axial de abdomen superior. (II) El corte de 4 cámaras se obtiene moviendo el transductor en dirección cefálica en el tórax fetal. Moviendo e inclinando el transductor hacia la cabeza fetal se observan las siguientes vistas: (III) tracto de salida ventricular izquierdo, (IV) tracto de salida ventricular derecho/de los tres vasos, y (V) de tres vasos-tráquea.

Col: columna; Ad: aorta descendente; VCS: vena cava superior; Es: estómago; AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; Ao: aorta; DA: ductus arterioso; AP: arteria pulmonar; AA: arco aórtico.

FIGURA 2. Evaluación del corazón fetal en el primer trimestre



a) Vista de 4 cámaras con Doppler color: se observa en diástole el llenado de los 2 ventrículos por separado.

b) Vista de los 3 vasos-tráquea: se ve la relación anatómica y la dirección del flujo en los arcos aórtico y ductal.

AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo; DA: ductus arterioso; AP: arteria pulmonar; AA: arco aórtico izquierdo.

Además, en este estudio se encuentra estandarizada una pesquisa para trisomía 21 con una tasa de detección del 90 % y una tasa de falsos positivos del 5 %.^{7,17} Los fetos con anomalías de cromosomas presentan CC en un 60 % al 99 %, dependiendo del tipo de anomalía.⁷ Por último, los mismos marcadores ecográficos usados en la pesquisa como la translucencia nucal aumentada, la regurgitación tricuspídea y el aumento de pulsatilidad del ductus venoso se encuentran asociados a CC en fetos con cariotipo normal, por lo que servirían para la detección de CC.¹⁹

Otras ecografías realizadas durante la gestación: Las ecografías para evaluar el crecimiento fetal, la placenta y la cantidad de líquido amniótico, o los estudios con tecnología 3D y 4D, si bien no tienen como objetivo principal evaluar el corazón fetal, podrían servir como una ventana de oportunidad para observar una anomalía cardíaca no detectada previamente, por lo que siempre es recomendable chequear la anatomía cardíaca en cada ocasión.

Por último, la ISUOG publicó recomendaciones para la realización de ecografías obstétricas en el tercer trimestre, que incluyen la evaluación del corazón fetal.²⁰

Para la detección prenatal de las cardiopatías congénitas, se recomienda:

1. Realizar pesquisa de CC mediante el estudio de *scan* fetal en todas las embarazadas entre las semanas 18-22, como parte de la rutina de atención. *Recomendación clase I, nivel de evidencia A.*
2. Realizar pesquisa de CC en todas las embarazadas entre las semanas 11-14. *Recomendación clase II, nivel de evidencia A.*
3. Evaluar a toda embarazada en quien se detecte una alteración cardíaca fetal y/o una malformación extracardíaca o enfermedad genética fetales con un estudio de ecocardiograma Doppler color fetal. *Recomendación clase I, nivel de evidencia A.*
4. Evaluar a toda embarazada con factores de riesgo para CC fetal con un estudio ecocardiograma Doppler color fetal en búsqueda de CC. *Recomendación clase I, nivel de evidencia B.*

2. Examen físico del recién nacido con cardiopatía congénita

En todo recién nacido (RN) deben buscarse signos de enfermedad cardiovascular en el

examen físico y factores de riesgo para el desarrollo de cardiopatías al realizar la anamnesis. Ante la sospecha de una CC, debe solicitarse una evaluación cardiológica, incluida la realización de un ecocardiograma Doppler color, y ante sospecha de alteración del ritmo cardíaco, un electrocardiograma.³

En el interrogatorio, se debe indagar sobre antecedentes relacionados con el embarazo (detección o sospecha de anomalías en el corazón y/o en otros órganos, y de enfermedades genéticas), antecedentes maternos y familiares (*Tabla 1*), y sintomatología en el RN (rechazo al alimento, irritabilidad, sudoración, episodios de cianosis relacionados con el llanto o la alimentación).²¹

El examen físico se inicia con la determinación de los signos vitales: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial y saturometría.^{3,8} En la inspección, debe observarse el fenotipo del paciente para identificar rasgos dismórficos, algunos característicos de determinados síndromes genéticos. Es importante observar las características de la ventilación, la presencia de taquipnea, aleteo nasal, disnea, tiraje, estridor, ritmo irregular o episodios de apnea, pueden ser signos de una CC subyacente.²¹ La visualización de la coloración de la piel y mucosas permite detectar la cianosis central, y diferenciarla de la acrocianosis que es común en RN sanos.²² La cianosis diferencial reversa (solo en extremidades inferiores) causada por un cortocircuito de derecha a izquierda a través del ductus arterioso, puede observarse de manera transitoria en casos de hipertensión pulmonar grave, y, en forma persistente en casos con arco aórtico interrumpido o coartación de aorta grave, determinado por la anomalía estructural. La cianosis diferencial (solo en extremidades superiores) se observa en casos de transposición de grandes arterias con ductus arterioso persistente e hipertensión pulmonar grave.²³ La palidez o moteado generalizado pueden deberse a CC que producen bajo gasto cardíaco, como el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico.⁸

La palpación permite evaluar el relleno capilar y los pulsos periféricos y centrales. Los frémitos en el área cardíaca son habitualmente causados por obstrucciones graves de las válvulas sigmoideas o comunicaciones interventriculares restrictivas. El pulso irregular sugiere la presencia de arritmias; los pulsos débiles reflejan una disminución del gasto cardíaco; los amplios o

saltones se detectan en presencia de ductus arterioso persistente, insuficiencia aórtica o fístulas arteriovenosas. La palpación abdominal permite detectar hepatomegalia.²²

La auscultación permite la identificación de alteraciones en la frecuencia y la regularidad del ritmo cardíaco, modificaciones en la intensidad del primer y segundo ruidos, el aumento o la ausencia de su desdoblamiento, la presencia de un tercer ruido en estados hiperdinámicos, o de un cuarto ruido en pacientes con miocardiopatías. Los clics o chasquidos alertan sobre la presencia de patología valvular, y los soplos pueden deberse a distintos tipos de CC y siempre se los debe auscultar cuidadosamente.²¹ Los soplos llamados inocentes o fisiológicos son habitualmente cortos, sistólicos y de baja intensidad o suaves, se modifican con el decúbito y no se asocian a clics o chasquidos. La sospecha de que un soplo sea fisiológico no debe demorar la evaluación cardiológica con ecocardiograma. En todo paciente RN con soplo, debe descartarse activamente la presencia de una CC.^{24,25}

Para el examen físico del recién nacido con cardiopatía congénita, se recomienda:

1. Evaluar a todo RN con hallazgo de un soplo cardíaco con ecocardiograma Doppler color por especialista en cardiología pediátrica. *Recomendación clase I, nivel de evidencia B.*
2. Evaluar a todo RN con antecedentes personales/familiares o hallazgos en el examen físico de sospecha de CC con ecocardiograma Doppler color por especialista en cardiología pediátrica. *Recomendación clase I, nivel de evidencia B.*

3. Prueba de hipoxemia o prueba de oximetría de pulso

Los RN portadores de CC ductus dependientes con riesgo vital pueden no evidenciar signos clínicos iniciales y descompensarse en su hogar.²⁶ Incluso con la combinación de ecografía prenatal y el examen físico posnatal, entre un 20 % y un 29,5 % no serían diagnosticados.²⁷ Es posible mejorar la detección a través de la oximetría de pulso.²⁶⁻³¹ Dos revisiones sistemáticas evalúan su precisión como método de pesquisa, demostrando alta especificidad y moderada sensibilidad.^{32,33} Un estudio del Reino Unido mostró que realizar pesquisa de forma universal es costoefectivo y tiene aceptabilidad por parte del equipo de salud y la familia, sin generar mayor ansiedad ante resultados falsos positivos.^{34,35} Por

último, un estudio realizado en China muestra que es posible incorporarla en países en vías de desarrollo.³⁶

La pesquisa se basa en la utilización de la oximetría de pulso para detectar algún grado de hipoxemia comparando la saturación preductal y posductal antes del egreso institucional.^{32,33} Algunas recomendaciones proponen realizarla de manera temprana antes de las 24 horas de vida para permitir una detección precoz.^{27,28,31} Otros recomiendan luego de las 24 horas para reducir el número de falsos positivos.^{27,29,30,32} Realizarla entre las 24 y 48 horas como parte de la rutina de la internación conjunta parece lo más razonable y evita ampliar estudios innecesariamente.^{26,32}

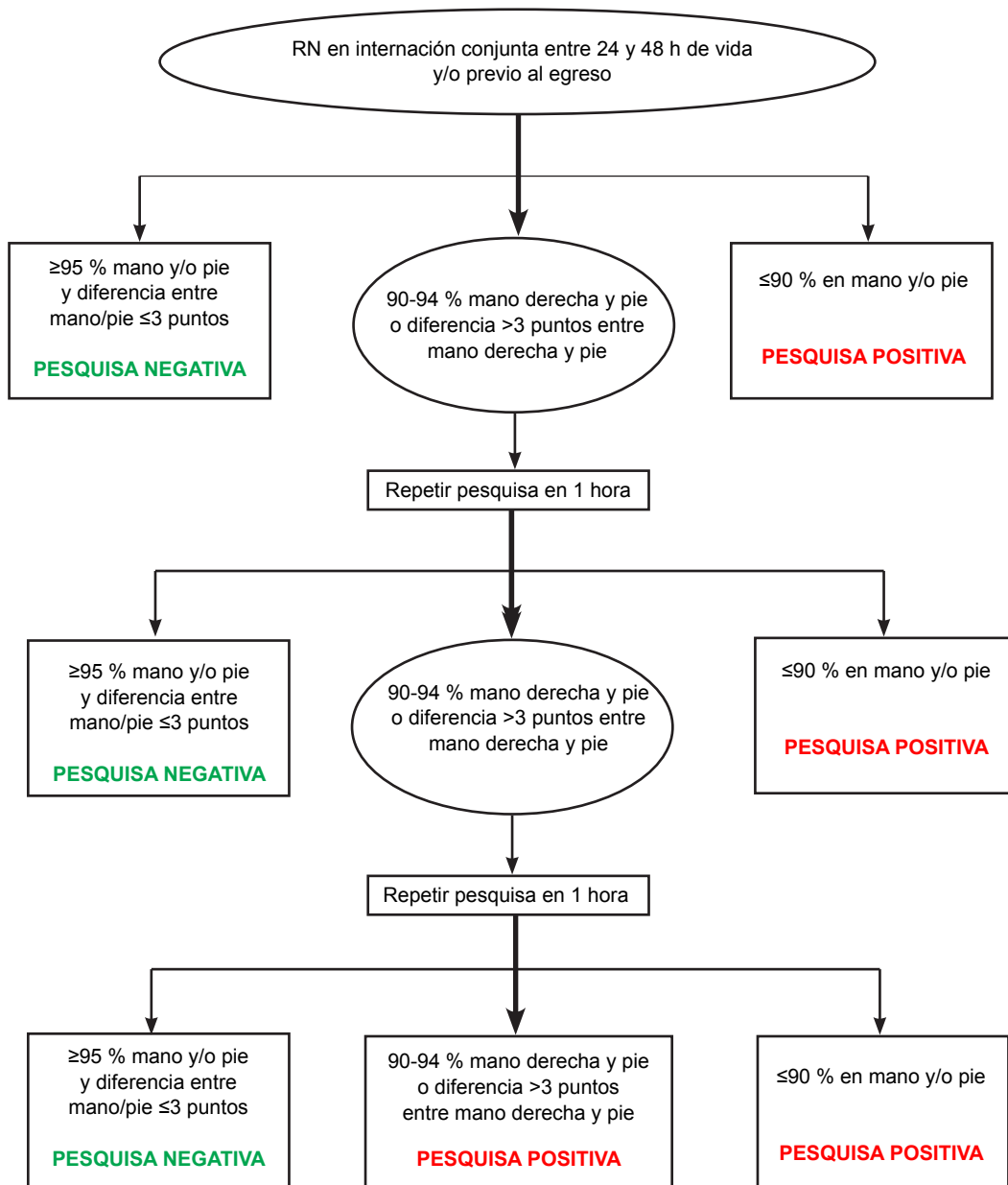
La pesquisa se lleva a cabo en todo RN de término o prematuro tardío colocando el sensor del oxímetro en la mano derecha y, a continuación, en cualquiera de los dos pies hasta obtener una lectura confiable (*Figura 3*).

Si bien existen sutiles diferencias en la bibliografía disponible, la interpretación es la siguiente:

- Si ambos valores de saturación son ≥ 95 % y la diferencia entre los registros es de 3 puntos o menos, la pesquisa se considera negativa y no se requiere nueva oximetría.
- Si la saturación en la mano derecha o en el pie es < 90 %, la pesquisa se considera positiva y debe realizarse diagnóstico diferencial sobre posibles causas de hipoxemia.
- Si alguno de los dos registros está entre 90 % y 94 % y/o existe diferencia > 3 puntos, se debe repetir el estudio hasta 3 veces con intervalo de 1 hora con el mismo criterio de interpretación. Si la saturación es > 95 %, la prueba se considera negativa; y si las repeticiones continúan dando entre 90 % y 94 % y/o 3 puntos o más de diferencia, la pesquisa se considera positiva.

Frente a una pesquisa positiva, el RN debe ser evaluado por el equipo médico, controlar la tensión arterial en los cuatro miembros, evaluar la presencia de soplo, pulsos periféricos, etc. Se deben descartar causas no cardiológicas (sepsis, trastornos respiratorios), y solicitar evaluación cardiológica con ecocardiograma Doppler color. Se pueden detectar a partir de la pesquisa: hipoplasia de corazón izquierdo, atresia pulmonar con *septum* intacto, tetralogía de Fallot con obstrucción pulmonar grave, anomalía total del retorno venoso, transposición de las grandes arterias, atresia tricuspídea, tronco arterioso persistente, coartación de aorta grave,

FIGURA 3. Algoritmo para pesquisa de cardiopatías congénitas por oximetría de pulso



doble salida de ventrículo derecho, anomalía de Ebstein, interrupción del arco aórtico, y distintas variantes de ventrículo único.

En relación con la prueba de hipoxemia o prueba de oximetría de pulso, se recomienda:

1. Realizar pesquisa de CC por oximetría de pulso a todo RN sano como parte de la rutina de atención. *Recomendación clase I, nivel de evidencia A.*

2. Realizar la pesquisa de CC por oximetría de pulso entre las 24 y 48 horas o antes del egreso de la maternidad, realizando medición pre- y posductal. *Recomendación clase I, nivel de evidencia B.*

3. Evaluar a todo RN con pesquisa por oximetría de pulso positiva con ecocardiograma Doppler color por especialista en cardiología pediátrica. *Recomendación clase I, nivel de evidencia B.*

4. Estudios cardiológicos especializados

Ecocardiograma Doppler color fetal: Este estudio es entidad exclusivamente del especialista, habitualmente en nuestro país cardiólogos infantiles especializados en cardiología fetal. Consiste en la evaluación detallada de la anatomía y función cardíacas fetales, con evaluación de los flujos cardíacos mediante Doppler color, pulsado y continuo.^{37,38} Además de los cortes o vistas incluidos en el estudio de pesquisa del 2.^{do} trimestre o *scan* fetal, se utilizan vistas oblicuas y sagitales de las estructuras cardíacas fetales. Se determina el tipo de CC y sus particularidades anatómicas y funcionales, con el fin de predecir la evolución durante el parto y en el período neonatal, facilitando así el manejo perinatal. El ecocardiograma Doppler color fetal se indica ante la sospecha o detección de CC en los estudios de pesquisa mencionados anteriormente o en cualquier ecografía que se realice durante el embarazo, o ante la presencia de antecedentes familiares o personales maternos significativos (*Tabla 1*).³⁷⁻³⁹

Ecocardiograma Doppler color en el neonato: El ecocardiograma Doppler color pediátrico es un estudio que, en manos del especialista en cardiología pediátrica, permite diagnosticar y caracterizar CC, en algunos casos confirma los hallazgos previamente observados en un ecocardiograma Doppler color fetal.⁴⁰ En la actualidad, además de la utilización de rutina del modo M, el Doppler pulsado, continuo y tisular, en muchos centros se incluye ante determinadas patologías el uso del contraste, el modo tridimensional, y el estudio funcional con técnica de *speckle-tracking*.⁴⁰ El ecocardiograma Doppler color permite la evaluación evolutiva del RN y su respuesta a los tratamientos instituidos.

Por otra parte, en los últimos años ha aumentado en las unidades de cuidados intensivos neonatales la realización del ecocardiograma neonatal dirigido o TNE (*targeted neonatal echocardiography*) y la ecografía en el punto de atención o POCUS (*point of care ultrasound*), por los neonatólogos. Estas técnicas se utilizan habitualmente para evaluar el impacto hemodinámico de la persistencia del ductus arterioso, la presencia de hipertensión pulmonar, disfunción ventricular, derrame pericárdico y la posición de catéteres centrales.⁴¹

CONSIDERACIONES FINALES

En este consenso, se presenta la importancia del diagnóstico temprano de las CC, que permite su tratamiento oportuno y la mejoría del pronóstico de los pacientes afectados. Se describen las

instancias de diagnóstico temprano de estas malformaciones, incluida la detección prenatal de CC mediante los estudios de pesquisa del 2.^{do} y 1.^{er} trimestre de la gestación, la detección en otras ecografías realizadas de rutina o electivamente durante el embarazo, el examen físico dirigido del RN y la prueba de oximetría de pulso. Se describe el objetivo y las características principales del ecocardiograma Doppler color fetal y de la ecocardiografía en el RN. Se incluyen recomendaciones específicas en relación con las diferentes instancias de detección y estudio perinatal en los pacientes con CC, en consonancia con las recomendaciones de otras sociedades internacionales.

La aplicación de estas recomendaciones puede requerir adaptaciones dependientes de los diferentes escenarios sociodemográficos y de los recursos de los sistemas sanitarios locales en los que se apliquen. El acceso de la población al sistema sanitario, la disponibilidad de equipos de ultrasonografía y oxímetros de pulso, junto con el entrenamiento del personal médico y de enfermería en la atención de la embarazada y del RN, constituyen factores centrales en la implementación de una estrategia sanitaria que permita el diagnóstico temprano de las CC. ■

REFERENCIAS

1. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2241-7.
2. Argentina. Ministerio de Salud. Estadísticas vitales. Información básica Argentina - Año 2022. Buenos Aires, enero de 2024. [Consulta: 13 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/serie_5_nro_66_anuario_vitales_2022_3.pdf
3. Singh Y, Lakshminrusimha S. Perinatal Cardiovascular Physiology and Recognition of Critical Congenital Heart Defects. *Clin Perinatol*. 2021;48(3):573-94.
4. Groisman B, Barbero P, Liascovich RO, Brun P, Bidondo MP. Detección de cardiopatías congénitas críticas en recién nacidos en Argentina a través del sistema nacional de vigilancia de anomalías congénitas (RENAC). *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(1):6-13.
5. Patel SR, Michelfelder E. Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease: The Crucial Role of Perinatal and Delivery Planning. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024;11(4):108.
6. Moray A, Mugaba PM, Joynt C, McBrien A, Eckersley LG, Phillipos E, et al. Predicting High-Risk Fetal Cardiac Disease Anticipated to Need Immediate Postnatal Stabilization and Intervention with Planned Pediatric Cardiac Operating Room Delivery. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(6):e031184.
7. Meller CH, Grinenco S, Aiello H, Córdoba A, Sáenz-Tejera MM, Marantz P, et al. Cardiopatías congénitas, diagnóstico y manejo prenatal. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(2):e149-61.
8. Martínez García AJ, Apolonio Martínez A, Copado Mendoza Y, Acevedo Gallegos S. Diagnóstico prenatal y del recién nacido con cardiopatía congénita crítica: los tres pilares

- del tamiz cardiaco. *Rev Conamed*. 2023;28(1):37-45.
9. Villa A, Olivetti E, Capelli H. Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas: diseño, implementación y resultados a mediano plazo. *Rev Argent Salud Pública*. 2015;6(24):39-42.
 10. Moon-Grady AJ, Donofrio MT, Gelehrter S, Hornberger L, Kreeger J, Lee W, et al. Guidelines and Recommendations for Performance of the Fetal Echocardiogram: An Update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2023;36(7):679-723.
 11. Zhang YF, Zeng XL, Zhao EF, Lu HW. Diagnostic Value of Fetal Echocardiography for Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(42):e1759.
 12. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992;268(17):2420-5.
 13. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA*. 2009;301(8):831-41.
 14. van Velzen CL, Ket JCF, van de Ven PM, Blom NA, Haak MC. Systematic review and meta-analysis of the performance of second-trimester screening for prenatal detection of congenital heart defects. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;140(2):137-45.
 15. Carvalho JS, Axt-Flidner R, Chaoui R, Copel JA, Cuneo BF, Goff D, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): fetal cardiac screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(6):788-803.
 16. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo CM, Chalouhi GE, Da Silva Costa F, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;59(6):840-56.
 17. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; Bilardo CM, Chaoui R, Hyett JA, Kagan KO, Karim JN, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11-14-week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(1):127-43.
 18. Karim JN, Bradburn E, Roberts N, Papageorgiou AT; ACCEPTS study. First-trimester ultrasound detection of fetal heart anomalies: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;59(1):11-25.
 19. Minnella GP, Crupano FM, Syngelaki A, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of major heart defects by routine first-trimester ultrasound examination: association with increased nuchal translucency, tricuspid regurgitation and abnormal flow in ductus venosus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(5):637-44.
 20. Khalil A, Sotiriadis A, D'Antonio F, Da Silva Costa F, Odibo A, Prefumo F, et al. ISUOG Practice Guidelines: performance of third-trimester obstetric ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2024;63(1):131-47.
 21. Grinenco S. Cardiopatías congénitas frecuentes. En: Dartiguelongue JB, Cheistwer A, Montero D. *Medicina interna pediátrica*. Buenos Aires: Journal; 2023:519-27.
 22. Fillipps DJ, Bucciarelli RL. Cardiac evaluation of the newborn. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(2):471-89.
 23. Desai K, Rabinowitz EJ, Epstein S. Physiologic diagnosis of congenital heart disease in cyanotic neonates. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(2):274-83.
 24. Ford B, Lara S, Park J. Heart Murmurs in Children: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2022;105(3):250-61.
 25. Yoon SA, Hong WH, Cho HJ. Congenital heart disease diagnosed with echocardiogram in newborns with asymptomatic cardiac murmurs: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):322.
 26. Speranza A, Quiroga A, Avila A, Fernández P, Asciutto C, Lomuto C, et al. Detección de cardiopatías congénitas por oximetría de pulso en recién nacidos sanos asintomáticos. Ministerio de Salud. 2015. [Consulta: 23 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2018-10/0000000726cnt-deteccion-cardiopatias.pdf>
 27. Sánchez Luna M, Pérez Muñuzuri A, Sanz López E, Leante Castellanos JL, Benavente Fernández I, Ruiz Campillo CW, et al. Cribado de cardiopatías congénitas en el periodo neonatal. Recomendación de la Sociedad Española de Neonatología. *An Pediatr*. 2018;88(2):112.e1-6.
 28. Sola A, Fariña D, Mir R, Garrido D, Pereira A, Montes Bueno MT, et al. IX Consenso clínico de SIBEN, Detección precoz de enfermedades que cursan con hipoxemia neonatal mediante el uso de pulsioximetría. Asunción, Paraguay: EDISIBEN; 2016.
 29. Kemper AR, Mahle WT, Martin GR, Cooley WC, Kumar P, Morrow WR, et al. Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1259-67.
 30. Wong KK, Fournier A, Fruitman DS, Graves L, Human DG, Narvey M, et al. Canadian Cardiovascular Society/ Canadian Pediatric Cardiology Association Position Statement on Pulse Oximetry Screening in Newborns to Enhance Detection of Critical Congenital Heart Disease. *Can J Cardiol*. 2017;33(2):199-208.
 31. Granelli ADW, Meberg A, Ojala T, Steensberg J, Oskarsson G, Mellander M. Nordic pulse oximetry screening - Implementation status and proposal for uniform guidelines. *Acta Paediatr*. 2014;103(11):1136-42.
 32. Plana MN, Zamora J, Suresh G, Fernandez-Pineda L, Thangaratinam S, Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD011912.
 33. Jullien S. Newborn pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. *BMC Pediatr*. 2021;21(Suppl 1):305.
 34. Roberts TE, Barton PM, Auguste PE, Middleton LJ, Furnston AT, Ewer AK. Pulse oximetry as a screening test for congenital heart defects in newborn infants: A cost-effectiveness analysis. *Arch Dis Child*. 2012;97(3):221-6.
 35. Powell R, Pattison HM, Bhoyar A, Furnston AT, Middleton LJ, Daniels JP, et al. Pulse oximetry screening for congenital heart defects in newborn infants: An evaluation of acceptability to mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(1):F59-63.
 36. De Lucas García N, Balaguer Santamaría A. Pulsioximetría para cribado de cardiopatía neonatal: ¿válida y factible también en países en desarrollo? *Evid Pediatr*. 2015;11:3.
 37. AIUM Practice Parameter for the Performance of Fetal Echocardiography. *J Ultrasound Med*. 2020;39(1):E5-16.
 38. Moon-Grady AJ, Donofrio MT, Gelehrter S, Hornberger L, Kreeger J, Lee W, et al. Guidelines and Recommendations for Performance of the Fetal Echocardiogram: An Update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2023;36(7):679-723.
 39. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(21):2183-242.
 40. Lopez L, Saurers DL, Barker PCA, Cohen MS, Colan SD, Dwyer J, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Pediatric Transthoracic Echocardiogram: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2024;37(2):119-70.

41. McNamara PJ, Jain A, El-Khuffash A, Giesinger R, Weisz D, Freud L, et al. Guidelines and Recommendations for Targeted Neonatal Echocardiography and Cardiac Point-of-Care Ultrasound in the Neonatal Intensive Care Unit: An

Update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2024;37(2):171-215. Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr.* 2024;37(7):722.

**Sociedad Argentina
de Pediatría**



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor