




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

**Celebrando el Día Internacional del Ensayo Clínico:  
reflexiones sobre la investigación y su impacto**  
*F. Ferrero*

## Comentarios

**Vigencia de los anticuerpos monoclonales**  
*M. S. Rodríguez*

**La consulta prenatal en el embarazo de bajo riesgo**  
*G. Albornoz, et al.*

## Artículos originales

**Estudio descriptivo de una población de niñas y  
adolescentes mujeres con diagnóstico de trastorno del  
espectro autista**  
*N. Wiczorko, et al.*

**Identificación de niños en riesgo de faltar a teleconsultas:  
desarrollo de un modelo predictivo durante la pandemia  
por COVID-19**  
*M. E. Ibarra, et al.*

**Impacto de la implementación de un pase de pacientes  
estructurado sobre la comunicación en un programa de  
residencia de pediatría**  
*O. Gómez Lund, et al.*

**Factores de riesgo sociodemográficos y clínicos en  
adolescentes con intento de suicidio no violento:  
estudio prospectivo**  
*G. Cengiz, et al.*

**Percentiles de longitud telomérica según la edad  
en población argentina: herramienta diagnóstica para  
desórdenes teloméricos**  
*A. Chaves, et al.*

**Albuminuria e hipertensión arterial enmascarada  
en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad:  
un estudio transversal**  
*M. I. Deregibus, et al.*

## Comunicaciones breves

**Prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes  
oncológicos pediátricos atendidos en un hospital general  
de tercer nivel**  
*D. Vicentín, et al.*

**Calidad de vida en familias y niños con patología crónica  
compleja**  
*P. Gómez Garrido, et al.*

## Artículo especial

**Biosimilares en pediatría**  
*P. Cáceres Guido, et al.*

## Actualización

**Ventilación mecánica invasiva controlada por presión  
versus controlada por volumen en pediatría.  
Una revisión narrativa**  
*P. Taffarel, et al.*

## Reportes de casos

**Histiocitosis de células de Langerhans multisistémica  
refractaria en un lactante: uso de vemurafenib como  
opción terapéutica**  
*M. V. Tata, et al.*

**Encefalopatía posterior reversible asociada al tratamiento de  
la enfermedad de Crohn en una adolescente: a propósito de  
un caso**  
*M. Feuerstein, et al.*

**Tiroiditis supurada aguda recurrente en pediatría: reporte de  
un caso**  
*M. Linares, et al.*

**Lesión pulmonar aguda secundaria a escleroterapia  
intralesional con bleomicina de malformación vascular**  
*A. Gasciunas, et al.*

**Encefalitis autoinmune en una lactante: un desafío  
diagnóstico en la primera infancia**  
*A. Décimo, et al.*

## Pediatría práctica

**El frenillo lingual corto en pediatría: cuándo intervenir y  
cómo elegir la técnica quirúrgica**  
*J. A. Simkin, et al.*

## Cartas al editor

## Corrección

## Archivos hace 75 años

**La microrreacción dosimétrica de Pagniez**  
*J. A. Torres*



# PREVIVAX

Especialistas en Vacunación



**SEGUINOS**  
en las redes!



- 🔹 Vacunatorios en **CABA + GBA + Interior** (Mar del Plata, Tandil y Mendoza).
- 🔹 Servicio de **vacunación a domicilio.**
- 🔹 Atención por **coberturas médicas y particulares.**
- 🔹 Contamos con **todas las vacunas para todas las edades.**



**ASOCIATE CON NOSOTROS**



**ESPERAMOS  
TU CONSULTA**

[www.previvax.com.ar](http://www.previvax.com.ar)

# Mebutar



EXPERTOS EN LA PARASITOSIS INTESTINAL

SI LOS PARÁSITOS ESTAN DE FIESTA  
QUE NO SEA EN EL CUERPO

[prevencionparasitosisintestinal.com.ar](http://prevencionparasitosisintestinal.com.ar)



100 ANIVERSARIO  
Andrómaco

 1 A	Marca	MACRIL	
	Nombre archivo	Mebutar_avisio_800x1110px.ai	
	Medidas	800x1100 px	

# Actron<sup>®</sup> Pediátrico 4%



Presentación por

**180 ML**



Jeringa dosificadora



Tapa de seguridad



Sabor frutilla y cereza

## ALIVIO COMPARTIDO\*

### MÁS PRÁCTICO Y RENDIDOR PARA PADRES Y PEDIATRAS



Información completa para prescribir disponible en prospecto



\*Alivio para los niños, calma para vos, ibuprofeno, antiinflamatorio y antifebril.

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

**COMISIÓN DIRECTIVA  
PERÍODO 2025-2027**

*Presidente*

Dra. Verónica Sabina Giubergia

*Vicepresidente 1°*

Dra. Elizabeth Patricia Bogdanowicz

*Vicepresidente 2°*

Cinthia Victoria Bastianelli

*Secretaria General*

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

*Prosecretaria General*

María Florencia Lucion

*Tesorero*

Manuel Rocca Rivarola

*Secretaria de Educación Continua*

Mariana del Pino

*Secretario de Regiones, Filiales*

*y Delegaciones*

Nicolás Molina Favero

*Secretario de Relaciones*

*Institucionales*

Gastón Pablo Pérez

*Secretaria de Subcomités, Comités*

*y Grupos de Trabajo*

Andrea Mariana Exeni

*Secretaria de Medios y*

*Relaciones Comunitarias*

Ángela Silvia Nakab

*Secretaria de Actas y Reglamentos*

Natalia Verónica Gamba

*Vocal 1°*

María Julieta Rosso

*Vocal 2°*

José Humberto Cárdenas Cumana

*Vocal 3°*

Jimena Dri

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

Producción gráfica

**IDEOGRAFICA**  
SERVICIOS EDITORIALES

ideografica1988@gmail.com

**Editor**

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

**Editora Asociada**

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

**Editores Asistentes**

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

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

*Dr. Pablo Durán* (Montevideo, Uruguay)

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

*Dr. Conrado Llapur* (Tucumán, Argentina)

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

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

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

**Comité Editorial**

*Dr. Adolfo Aguirre Correa* (Mendoza, Argentina)

*Dr. Luis Alberto Ahumada* (Córdoba, Argentina)

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

*Dr. Fernando Álvarez* (Montreal, Canadá)

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

*Dr. Raúl Bustos* (Montevideo, Uruguay)

*Dr. Dioclecio Campos Júnior* (Brasilia, Brasil)

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

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

*Dr. Facundo Garcia Bournissen* (Ontario, Canadá)

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

*Dr. Pablo Lapunzina* (Madrid, España)

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

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

*Dr. Justo Padilla Ygreña* (Lima, Perú)

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

*Dr. Alberto Roseto* (Compiègne, Francia)

*Dr. José Tantalén Da Fieno* (Lima, Perú)

*Dr. Máximo Vento* (Valencia, España)

**Consejo Asesor**

*Dr. Ramón Exeni* (San Justo, Argentina)

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

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

**Secretaría:** *Analia 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](mailto:publicaciones@sap.org.ar) • Internet: <http://www.sap.org.ar>

**Editorial**

**Celebrando el Día Internacional del Ensayo Clínico: reflexiones sobre la investigación y su impacto**

Fernando Ferrero e202510854

**Comentarios**

**Vigencia de los anticuerpos monoclonales**

M. Susana Rodríguez e202510829

**La consulta prenatal en el embarazo de bajo riesgo**

Guadalupe Albornoz, Romina Valerio e202510873

**Artículos originales**

**Estudio descriptivo de una población de niñas y adolescentes mujeres con diagnóstico de trastorno del espectro autista**

Nadia Wieczorko, Emanuel Bellantonio, Silvana B. Napoli, Celina Lejarraga, Paula Pedermera Bradichansky, María G. Urinovsky, Anabella S. Escalante, Laura S. Rodríguez, Fernando M. Russo, José I. Argento, Warmi F. Perea D'Olivo, Pablo J. Cafiero e202510781

**Identificación de niños en riesgo de faltar a teleconsultas: desarrollo de un modelo predictivo durante la pandemia por COVID-19**

Mariano E. Ibarra, Agustina del R. Sbruzzi, Emiliano Gigliotti, Romina A. Ledesma, Pablo G. Domínguez, Manuel Rodríguez Tablado, Cecilia Palermo, Guillermo Rojas, Adrián R. Gómez, María L. Peroni, Analía J. Baum, Diego H. Giunta e202510749

**Impacto de la implementación de un pase de pacientes estructurado sobre la comunicación en un programa de residencia de pediatría**

Oscar Gómez Lund, Facundo Jorro Barón, Cristian García Roig e202510845

**Factores de riesgo sociodemográficos y clínicos en adolescentes con intento de suicidio no violento: estudio prospectivo**

Gökcalp Cengiz, Yakup Yeşil, Abdurrahman Avar Özdemir e202510855

**Percentiles de longitud telomérica según la edad en población argentina: herramienta diagnóstica para desórdenes teloméricos**

Alejandro Chaves, Andrés Farall, Lilian Díaz, Agustina Albero, Silvina Ruvinsky, María E. Masegosa, Berenice Milanese, Marianella Galli, Mirta Hepner, Gabriela Sciuccati, Débora Chan, Carolina Pepe e202510818

**Albuminuria e hipertensión arterial enmascarada en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad: un estudio transversal**

María I. Deregibus, Adriana Iturzaeta, Luis A. Pompozzi, César A. Romero e202510766

**Comunicaciones breves**

**Prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes oncológicos pediátricos atendidos en un hospital general de tercer nivel**

Daisi Vicentín, Guillermo Alonso, Sergio Terrasa, Guadalupe Geli e202510659

**Calidad de vida en familias y niños con patología crónica compleja**

Pablo Gómez Garrido, Enrique Villalobos Pinto, Azucena Retuerta Oliva, María Suárez-Bustamante Huélamo, Raquel Jiménez García e202510676

**Artículo especial**

**Biosimilares en pediatría**

Paulo Cáceres Guido, Julieta González e202510819

**Actualización**

**Ventilación mecánica invasiva controlada por presión versus controlada por volumen en pediatría.**

**Una revisión narrativa**

Pedro Taffarel, Jorge Palmeiro e202510730

**Reportes de casos**

**Histiocitosis de células de Langerhans multisistémica refractaria en un lactante: uso de vemurafenib como opción terapéutica**

M. Victoria Tata, M. Natalia Mantero, Laura Caristia, Tatiana Alfaro, Mercedes Morici, Gisela Venialgo, Patricia Della Giovanna e202510774

**Encefalopatía posterior reversible asociada al tratamiento de la enfermedad de Crohn en una adolescente: a propósito de un caso**

Manuel Feuerstein, Micaela Salas Victoria, Cynthia Slafstein, Estanislao Díaz Pumará e202510654

**Tiroiditis supurada aguda recurrente en pediatría: reporte de un caso**

Manuel Linares, Melina Maurenzi, Paula Nieto, María V. Esper, Guadalupe Pueyrredón e202510737

**Lesión pulmonar aguda secundaria a escleroterapia intralesional con bleomicina de malformación vascular**

Alexia Gasciunas, Belén Barrabino, Maximiliano Salim, Dario Teplisky, Ignacio Formia, Sergio Sierre, Claudio Castañón e202510787

**Encefalitis autoinmune en una lactante: un desafío diagnóstico en la primera infancia**

Agustina Décimo, Macarena Darré, Manuel Linares, Rodrigo Álvarez, Diego Rodríguez Schulz e202510769

**Pediatría práctica**

**El frenillo lingual corto en pediatría: cuándo intervenir y cómo elegir la técnica quirúrgica**

Julián A. Simkin, María del P. Mighera, Paz F. Borrmann, María V. Demarchi e202510835

**Cartas al editor**

e202510898

**Corrección**

e202511009

**Archivos hace 75 años**

**La microrreacción dosimétrica de Pagniez**

José Alberto Torres e202611014

## Editorial

- Celebrating International Clinical Trials Day: Reflections on research and its impact**  
*Fernando Ferrero* e202510854

## Comments

- The continued relevance of monoclonal antibodies**  
*M. Susana Rodríguez* e202510829
- Prenatal pediatric consultation**  
*Guadalupe Alborno, Romina Valerio* e202510873

## Original articles

- Girls and female adolescents diagnosed with autism spectrum disorder: A descriptive study**  
*Nadia Wieczorko, Emanuel Bellantonio, Silvana B. Napoli, Celina Lejarraga, Paula Pedernera Bradichansky, María G. Urinovsky, Anabella S. Escalante, Laura S. Rodríguez, Fernando M. Russo, José I. Argento, Warmi F. Perea D'Olivo, Pablo J. Cafiero* e202510781

- Identification of children at risk of missing telemedicine appointments: Development of a predictive model during the COVID-19 pandemic**  
*Mariano E. Ibarra, Agustina del R. Sbruzzi, Emiliano Gigliotti, Romina A. Ledesma, Pablo G. Domínguez, Manuel Rodríguez Tablado, Cecilia Palermo, Guillermo Rojas, Adrián R. Gómez, María L. Peroni, Analía J. Baum, Diego H. Giunta* e202510749

- Impact of implementing a structured patient handoff on communication in a pediatrics residency program**  
*Oscar Gómez Lund, Facundo Jorro Barón, Cristian García Roig* e202510845

- Sociodemographic and clinical risk factors in adolescent non-violent suicide attempts: A prospective study**  
*Gökalp Cengiz, Yakup Yeşil, Abdurrahman Avar Özdemir* e202510855

- Age-specific telomere length percentiles in the Argentine population: A diagnostic tool for telomere biology disorders**  
*Alejandro Chaves, Andrés Farall, Lilian Díaz, Agustina Albero, Silvina Ruvinsky, María E. Masegosa, Berenice Milanesio, Marianella Galli, Mirta Hepner, Gabriela Sciuccati, Débora Chan, Carolina Pepe* e202510818

- Albuminuria and masked hypertension in overweight and obese children and adolescents: A cross-sectional study**  
*María I. Deregibus, Adriana Iturzaeta, Luis A. Pompozzi, César A. Romero* e202510766

## Brief reports

- Prevalence of vitamin D deficiency in children with hematological diseases at a tertiary hospital in Buenos Aires**  
*Daisi Vicentín, Guillermo Alonso, Sergio Terrasa, Guadalupe Geli* e202510659

- Quality of life in families and children with medical complexity**  
*Pablo Gómez Garrido, Enrique Villalobos Pinto, Azucena Retuerta Oliva, María Suárez-Bustamante Huélamo, Raquel Jiménez García* e202510676

## Special article

- Biosimilars in pediatrics**  
*Paulo Cáceres Guido, Julieta González* e202510819

## Review

- Pressure control versus volume control invasive mechanical ventilation in pediatrics: A narrative review**  
*Pedro Taffarel, Jorge Palmeiro* e202510730

## Case reports

- Refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis in an infant: Use of vemurafenib as a therapeutic option**  
*M. Victoria Tata, M. Natalia Mantero, Laura Caristia, Tatiana Alfaro, Mercedes Morici, Gisela Venialgo, Patricia Della Giovanna* e202510774

- Treatment-associated posterior reversible encephalopathy syndrome in an adolescent with crohn's disease: A case report**  
*Manuel Feuerstein, Micaela Salas Victoria, Cynthia Slaifstein, Estanislao Díaz Pumará* e202510654

- Recurrent acute suppurative thyroiditis in pediatrics: A case report**  
*Manuel Linares, Melina Maurenzi, Paula Nieto, María V. Esper, Guadalupe Pueyrredón* e202510737

- Bleomycin-induced lung injury following intralesional sclerotherapy for vascular malformation**  
*Alexia Gasciunas, Belén Barrabino, Maximiliano Salim, Dario Teplisky, Ignacio Formia, Sergio Sierre, Claudio Castaños* e202510787

- Autoimmune encephalitis in an infant: A diagnostic challenge in early childhood**  
*Agustina Décimo, Macarena Darré, Manuel Linares, Rodrigo Álvarez, Diego Rodríguez Schulz* e202510769

## Practical pediatrics

- Short lingual frenulum in pediatrics: When to act and how to select the appropriate surgical technique**  
*Julián A. Simkin, María del P. Mighera, Paz F. Borrmann, María V. Demarchi* e202510835

- Letters** e202510898

- Correction** e202511009

## Archivos 75 years ago

- Pagniez's technic of dosimetric microreaction**  
*José Alberto Torres* e202611014

## Celebrando el Día Internacional del Ensayo Clínico: reflexiones sobre la investigación y su impacto

Fernando Ferrero<sup>1</sup> 

Cada 20 de mayo conmemoramos el Día Internacional de los Ensayos Clínicos, una fecha emblemática que remite a un momento histórico fundamental para la medicina: en 1747, a bordo del HMS *Salisbury*, el cirujano naval británico James Lind llevó a cabo lo que se considera el primer ensayo clínico controlado de la historia.<sup>1</sup> Al administrar diferentes tratamientos a marineros que padecían escorbuto, Lind demostró la eficacia de los cítricos para combatir esta devastadora enfermedad, sentando así las bases de la investigación clínica moderna y abriendo un camino que ha revolucionado la práctica médica.<sup>2</sup>

Este día no solo celebra los avances concretos derivados de los ensayos clínicos, sino que también invita a reflexionar sobre la esencia misma de la investigación científica. Más allá de transformar el conocimiento y las prácticas, la investigación tiene un impacto profundo en quienes la llevan a cabo. Los que participan activamente en la generación de nuevos conocimientos experimentan una transformación que trasciende el ámbito técnico y académico, desarrollando un pensamiento crítico y una curiosidad intelectual que son el verdadero motor del progreso científico.

A pesar de algunas consideraciones sobre su verdadera utilidad,<sup>3</sup> la investigación fortalece

la creatividad y la capacidad de análisis para resolver problemas complejos, habilidades indispensables en un mundo en constante cambio.

Además, la protección de los derechos de los participantes en las investigaciones incorpora principios éticos que van más allá de la simple observancia normativa, mostrando un genuino compromiso con el respeto a la dignidad humana.<sup>4</sup>

Sin embargo, quizás el aspecto más relevante y a la vez más desafiante de la investigación es la aceptación del principio de incertidumbre que la fundamenta. El diseño y desarrollo de cualquier estudio científico se basan en la premisa de que no conocemos la respuesta a la pregunta que investigamos; de lo contrario, no tendría sentido en llevarlo a cabo. Esta incertidumbre requiere del investigador una humildad intelectual que reconoce la complejidad de los fenómenos y limita el alcance de las conclusiones a las variables seleccionadas y controladas en el estudio.<sup>5</sup>

Este equilibrio entre la rigurosidad metodológica y la modestia epistémica es lo que hace de la investigación un proceso dinámico, siempre abierto a nuevas preguntas, revisiones y mejoras. En definitiva, la ciencia avanza en la medida en que se mantiene consciente de sus

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10854>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10854.eng>

**Cómo citar:** Ferrero F. Celebrando el Día Internacional del Ensayo Clínico: reflexiones sobre la investigación y su impacto. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510854

<sup>1</sup> Editor.

*Archivos Argentinos de Pediatría.*

**Correspondencia para** Fernando Ferrero: [fferrero.publicaciones@sap.org.ar](mailto:fferrero.publicaciones@sap.org.ar)



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

propias limitaciones y se dispone a enfrentar lo desconocido con rigor y respeto.

En esta conmemoración del Día Internacional de los Ensayos Clínicos, debemos renovar nuestro compromiso, con el convencimiento de que solo a través de una investigación ética, rigurosa y reflexiva podremos seguir construyendo un conocimiento que realmente transforme la vida de las personas y fortalezca el sistema de salud.

## REFERENCIAS

1. European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN). International Clinical Trials Day. [Consulta: 26 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://ecrin.org/ictd>
2. Whiite M. James Lind: The man who helped to cure scurvy with lemons. BBC News, 4 October 2016. [Consulta: 26 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.bbc.com/news/uk-england-37320399>
3. Ioannidis JP. Why most clinical research is not useful. *PLoS Med*. 2016;13(6):e1002049.
4. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas con participantes humanos. 2024. [Consulta: 26 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
5. Dewar B, Chevrier S, De Meulemeester J, Fedyk M, Rodríguez R, Kitto S, et al. What do we talk about when we talk about “equipoise”? Stakeholder interviews assessing the use of equipoise in clinical research ethics. *Trials*. 2023;24(1):203.

## Celebrating International Clinical Trials Day: Reflections on research and its impact

Fernando Ferrero<sup>1</sup> 

Each year on May 20th, we commemorate International Clinical Trials Day—an emblematic date that recalls a pivotal moment in the history of medicine. In 1747, aboard the HMS *Salisbury*, British naval surgeon James Lind conducted what is now considered the first controlled clinical trial in history.<sup>1</sup> By administering different treatments to sailors suffering from scurvy, Lind demonstrated the effectiveness of citrus fruits in combating this devastating disease, thus laying the foundation for modern clinical research and opening a path that has revolutionized medical practice.<sup>2</sup>

This day not only celebrates the tangible advances brought about by clinical trials but also invites reflection on the very essence of scientific research. Beyond transforming knowledge and clinical practice, research has a profound impact on those who engage in it. Individuals actively involved in generating new knowledge experience a transformation that transcends technical and academic domains, developing critical thinking and intellectual curiosity—qualities that are the true engines of scientific progress.

Despite some concerns about its true usefulness,<sup>3</sup> research enhances creativity and problem-solving skills—abilities that are essential in a constantly evolving world. Furthermore, the protection of the rights of research participants incorporates ethical principles that go far beyond

mere regulatory compliance, reflecting a genuine commitment to the respect of human dignity.<sup>4</sup>

Perhaps the most important—and simultaneously most challenging—aspect of research lies in accepting the principle of uncertainty upon which it is based. The design and execution of any scientific study rests on the premise that we do not yet know the answer to the question we are investigating; otherwise, the study would be unnecessary. This uncertainty requires researchers to embrace intellectual humility, acknowledging the complexity of the phenomena involved and the fact that conclusions are constrained to the specific variables selected and controlled in the study.<sup>5</sup>

This balance between methodological rigor and epistemic modesty is what makes research a dynamic process—always open to new questions, revisions, and improvements. Ultimately, science progresses to the extent that it remains aware of its own limitations and is willing to face the unknown with both rigor and respect.

As we mark this year's International Clinical Trials Day, let us renew our commitment to ethical, rigorous, and reflective research—convinced that only through such an approach can we continue building knowledge that truly transforms lives and strengthens our health systems.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10854>.eng

**To cite:** Ferrero F. Celebrating International Clinical Trials Day: Reflections on research and its impact. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510854.

<sup>1</sup> Editor.

*Archivos Argentinos de Pediatría.*

**Correspondence to Fernando Ferrero:** [fferrero.publicaciones@sap.org.ar](mailto:fferrero.publicaciones@sap.org.ar)



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

## REFERENCES

1. European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN). International Clinical Trials Day. [Accessed on: May 26, 2025]. Available at: <https://ecrin.org/ictd>
2. Whiite M. James Lind: The man who helped to cure scurvy with lemons. BBC News, 4 October 2016. [Accessed on: Aug 26, 2025]. Available at: <https://www.bbc.com/news/uk-england-37320399>
3. Ioannidis JP. Why most clinical research is not useful. *PLoS Med.* 2016;13(6):e1002049.
4. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [Accessed on: May 26, 2025]. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
5. Dewar B, Chevrier S, De Meulemeester J, et al. What do we talk about when we talk about “equipoise”? Stakeholder interviews assessing the use of equipoise in clinical research ethics. *Trials.* 2023;24(1):203.

## Vigencia de los anticuerpos monoclonales

M. Susana Rodríguez<sup>1</sup> 

Hace 50 años, en agosto de 1975, César Milstein y Georges Köhler publicaron en la revista *Nature* su trabajo *Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity* (Cultivos continuos de células fusionadas que secretan anticuerpos de especificidad predefinida).<sup>1</sup> En él describieron cómo, con la producción de híbridos entre células de un mieloma murino y células del bazo de ratones inmunizados contra glóbulos rojos de ovejas, se obtenía una línea celular productora de una gran cantidad de anticuerpos monoclonales (AM) específicos. Esta observación fue rápidamente integrada a las líneas de investigación que buscaban la producción de antiseros contra diferentes antígenos, como los antígenos del sistema de histocompatibilidad y los antígenos asociados a tumores humanos.<sup>2</sup>

La posibilidad de producir anticuerpos específicos a gran escala mediante la técnica descrita por Köhler y Milstein fue el punto de partida para el desarrollo de numerosos métodos utilizados para el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades agudas y crónicas que producen discapacidad y muerte como las enfermedades infecciosas, las enfermedades autoinmunes o el cáncer.

En poco tiempo comenzaron a desarrollarse

fármacos específicos para enfermedades o grupos de enfermedades con etiopatogenias similares. Por ejemplo, las enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, enfermedad de Crohn y *miastenia gravis*, se desencadenan por la desregulación y proliferación de linfocitos B productores de citocinas como interleucinas o factor de necrosis tumoral (TNF) causantes del daño tisular.<sup>3</sup>

Los ensayos clínicos mostraron que el proceso de autoagresión puede ser controlado por la administración de AM dirigidos específicamente contra dichas citocinas.

Por su forma de producción a partir de células vivas, estos productos son considerados medicamentos “biológicos” como las vacunas, los componentes sanguíneos o la terapia génica.

El primer fármaco en desarrollarse fue el rituximab, AM antilinfocitos B que se une a la proteína CD20 de la membrana del linfocito e induce su apoptosis. Otro fármaco ya muy difundido, el infliximab, es un inhibidor directo del TNF. El tocilizumab es un AM humanizado contra el receptor de la interleucina 6.

El sistema inmune del paciente puede generar una respuesta de rechazo contra los AM de origen murino y, con el correr del tiempo

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10829>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10829.eng>

**Cómo citar:** Rodríguez MS. Vigencia de los anticuerpos monoclonales. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510829.

<sup>1</sup> Editora asistente.

**Correspondencia para M. Susana Rodríguez:** [msusana.ro@gmail.com](mailto:msusana.ro@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.

reducir su efectividad. En 1988, Greg Winter y colaboradores publicaron su técnica para producir anticuerpos híbridos humanizados, retrasando (aunque sin eliminar por completo) la posibilidad del reconocimiento y destrucción por parte del organismo receptor.<sup>4</sup>

El nombre de los AM incluye partes de las palabras que designan la estructura y la función. Por ejemplo, RITUXIMAB: RI (nombre elegido por el fabricante) + TU (blanco terapéutico: tumor) + XI (origen quimérico) + MAB (anticuerpo monoclonal).

PALIVIZUMAB: PALI (nombre elegido por el fabricante) + VI (blanco terapéutico: virus) + ZU (humanizado) + MAB (anticuerpo monoclonal).

Más de 100 AM para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, cáncer y enfermedades inflamatorias ya fueron aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés).

Entre los AM para uso pediátrico aprobados en Argentina por ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) se encuentran el palivizumab, para profilaxis de la infección por virus sincicial respiratorio en niños con alto riesgo, el rituximab para linfoma no Hodgkin, el infliximab para enfermedad de Crohn y artritis reumatoide, y el basiliximab para profilaxis del rechazo agudo del trasplante renal.

Para el tratamiento del cáncer se amplió la efectividad terapéutica de los AM al conjugarlos con fármacos citotóxicos, toxinas o sustancias radionucleicas. Estos anticuerpos conjugados tienen tres componentes: un AM dirigido específicamente a un antígeno de la superficie celular del tumor, una droga citotóxica de alta eficiencia denominada carga útil (*payload*, en inglés) y una sustancia que los une (*linker*) y en contacto con el antígeno tumoral libera la droga. De esta manera se limita la toxicidad sistémica de los agentes quimioterápicos y aumenta su afinidad por las células tumorales.<sup>5,6</sup>

Estos anticuerpos monoclonales conjugados (AMC) se han transformado en las drogas más estudiadas y aprobadas en los últimos años, debido a sus beneficios en el tratamiento del cáncer hematológico y tumores sólidos, así como en el de enfermedades autoinmunes y virales.

Hay más de 50 AMC en estudios clínicos como monoterapia y en combinación con otros quimioterápicos para tratar diferentes tipos de

cáncer.

Fue tan rápida la difusión y la implementación de su uso que, en muchos casos nos familiarizamos con el nombre del producto y la enfermedad para la que se utiliza sin conocer exactamente su mecanismo de acción.

La existencia de estos nuevos tratamientos obligó a redefinir y reclasificar las enfermedades, especialmente los diferentes tipos de tumores, según su caracterización antigénica y genética (en este último caso como blanco de otras terapias también en pleno desarrollo como la terapia molecular).

Los productos biológicos son muy caros debido a los altos costos de su desarrollo y manufactura. En el camino para lograr disminuir los costos varias agencias reguladoras han aprobado la producción y el uso de "biosimilares", drogas biológicas que no son copias idénticas, pero pueden ser intercambiables con el producto de referencia y producir el mismo resultado clínico. Para los biosimilares el perfil riesgo-beneficio se establece con la evidencia que demuestra biosimilitud con el producto de referencia, ensayos clínicos comparativos de eficacia que cumplen una función confirmatoria y métodos analíticos de alta sensibilidad para detectar posibles diferencias con el producto original. Esto reduce significativamente el tiempo y especialmente los recursos necesarios para su desarrollo.<sup>7</sup>

Lamentablemente la efectividad de estos nuevos tratamientos para controlar o curar enfermedades graves cambiando sus pronósticos históricos, se enfrenta a grandes limitantes. Por un lado, no todos los profesionales están al tanto de estos avances farmacéuticos y sus pacientes no accederán a los beneficios en tiempo y forma. Por otro, existen grandes asimetrías en las posibilidades de la población para obtener una atención de salud de calidad que brinde diagnósticos tempranos y tratamientos oportunos. El sistema de salud fragmentado entre diferentes actores no facilita la llegada de estos tratamientos de altísimo costo a todos aquellos que los necesitan.

Es evidente que la integración entre los diferentes niveles de atención de la salud y la participación virtuosa del estado y de la industria son imprescindibles para garantizar la universalidad de acceso a estos tratamientos que salvan vidas.

## REFERENCIAS

1. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256(5517):495-7.
2. Ishida C, Zubair M, Gupta V. Molecular Genetics Testing. [Updated 2024 Mar 16]. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*; 2025. [Consulta: 27 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560712/>
3. Bird L. Targeting cytokines in disease. *Nat Immunol*. 2026;17(Suppl 1):S17.
4. Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature*. 1988;332(6162):323-7.
5. Akram F, Ali AM, Akhtar MT, Fatima T, Shabbir I, Ul-Haq I. The journey of antibody-drug conjugates for revolutionizing cancer therapy: A review. *Bioorg Med Chem*. 2025;117:118010.
6. Jin S, Sun Y, Liang X, Gu X, Ning J, Xu Y, et al. Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):39.
7. Stebbing J, Mainwaring PN, Curigliano G, Pegram M, Latymer M, Bair AH, et al. Understanding the Role of Comparative Clinical Studies in the Development of Oncology Biosimilars. *J Clin Oncol*. 2020;38(10):1070-80.

# The continued relevance of monoclonal antibodies

M. Susana Rodríguez<sup>1</sup> 

Fifty years ago, in August 1975, César Milstein and Georges Köhler published their work “Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity” in the journal *Nature*.<sup>1</sup> In it, they described how, by producing hybrids between cells from a murine myeloma and spleen cells from mice immunized against sheep red blood cells, they obtained a cell line producing large quantities of specific monoclonal antibodies (mAbs). This observation was quickly integrated into lines of research seeking to produce antisera against different antigens, such as histocompatibility system antigens and human tumor-associated antigens.<sup>2</sup>

The possibility of producing specific antibodies on a large scale using the technique described by Köhler and Milstein was the starting point for the development of numerous methods used for the diagnosis and treatment of acute and chronic diseases that cause disability and death, such as infectious diseases, autoimmune diseases, and cancer.

In a short time, specific drugs for diseases or groups of diseases with similar etiopathogenesis began to be developed. For example, autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn’s disease, and myasthenia

gravis are triggered by the dysregulation and proliferation of B lymphocytes that produce cytokines such as interleukins or tumor necrosis factor (TNF), which cause tissue damage.<sup>3</sup>

Clinical trials have shown that the autoaggression process can be controlled by administering mAb specifically targeted against these cytokines.

Due to their production from living cells, these products are considered “biological” drugs, such as vaccines, blood components, or gene therapy.

The first drug to be developed was rituximab, an anti-B lymphocyte mAb that binds to the CD20 protein on the lymphocyte membrane and induces apoptosis. Another widely used drug, infliximab, is a direct inhibitor of TNF. Tocilizumab is a humanized mAb against the interleukin-6 receptor.

The patient’s immune system may generate a rejection response against mAbs of murine origin and, over time, reduce their effectiveness. In 1988, Greg Winter and colleagues published their technique for producing humanized hybrid antibodies, delaying (though not eliminating) the possibility of recognition and destruction by the recipient organism.<sup>4</sup>

The name of mAbs includes parts of the words that designate their structure and function. For

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10829>.eng

**To cite:** Rodríguez MS. The continued relevance of monoclonal antibodies. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510829.

<sup>1</sup> Assistant editor.

**Correspondence to** M. Susana Rodríguez: [msusana.ro@gmail.com](mailto:msusana.ro@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.

example, RITUXIMAB: RI (name chosen by the manufacturer) + TU (therapeutic target: tumor) + XI (chimeric origin) + MAB (monoclonal antibody); or PALIVIZUMAB: PALI (name chosen by the manufacturer) + VI (therapeutic target: virus) + ZU (humanized) + MAB (monoclonal antibody).

More than 100 mAbs for the treatment of autoimmune diseases, cancer, and inflammatory diseases have already been approved by the US Food and Drug Administration (FDA).

Among the mAbs approved in Argentina by ANMAT (National Administration of Medicines, Food, and Medical Technology) for pediatric use are palivizumab, for prophylaxis of respiratory syncytial virus infection in high-risk children, rituximab for non-Hodgkin's lymphoma, infliximab for Crohn's disease and rheumatoid arthritis, and basiliximab for the prophylaxis of acute kidney transplant rejection.

For cancer treatment, the therapeutic effectiveness of mAbs was expanded by conjugating them with cytotoxic drugs, toxins, or radionuclides. These conjugated antibodies have three components: an mAb specifically targeting a tumor cell surface antigen, a highly efficient cytotoxic drug called a payload, and a substance that binds them together (linker) and releases the drug upon contact with the tumor antigen. This limits the systemic toxicity of the chemotherapeutic agents and increases their affinity for tumor cells.<sup>5,6</sup>

These monoclonal antibody conjugates (mAbs) have become the most widely studied and approved drugs in recent years due to their benefits in the treatment of hematological cancers and solid tumors, as well as autoimmune and viral diseases.

There are more than 50 mAbs in clinical trials as monotherapy and in combination with other chemotherapeutic agents to treat different types of cancer.

Their use spread and was implemented so quickly that, in many cases, we became familiar with the name of the product and the disease for which it is indicated without knowing exactly how it works.

The existence of these new treatments forced a redefinition and reclassification of diseases, especially different types of tumors, according to their antigenic and genetic characterization (in the latter case, as targets for other therapies also under development, such as molecular therapy).

Biological products are expensive due to the high costs of their development and manufacture. To reduce costs, several regulatory agencies have approved the production and use of "biosimilars", biological drugs that are not identical copies but can be interchangeable with the reference product and produce the same clinical result. For biosimilars, the risk-benefit profile is established with evidence demonstrating biosimilarity with the reference product, comparative clinical efficacy trials that serve a confirmatory role, and highly sensitive analytical methods to detect possible differences from the original product. This significantly reduces the time and especially the resources needed for their development.<sup>7</sup>

Unfortunately, the effectiveness of these new treatments to control or cure serious diseases by changing their historical prognosis faces major limitations. On the one hand, not all professionals are aware of these pharmaceutical advances, and their patients will not have timely access to the benefits. On the other hand, there are significant disparities in the population's ability to obtain quality healthcare that provides early diagnosis and timely treatment. The fragmented health system, involving multiple actors, does not facilitate the delivery of these costly treatments to all those who need them.

Integration between different levels of health care and the virtuous participation of the state and industry are essential to guarantee universal access to these life-saving treatments.

## REFERENCES

1. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256(5517):495-7.
2. Ishida C, Zubair M, Gupta V. Molecular Genetics Testing. [Updated 2024 Mar 16]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. [Accessed on July 27, 2025]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560712/>
3. Bird L. Targeting cytokines in disease. *Nat Immunol*. 2026;17(Suppl 1):S17.
4. Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature*. 1988;332(6162):323-7.
5. Akram F, Ali AM, Akhtar MT, Fatima T, Shabbir I, UI Haq I. The journey of antibody-drug conjugates for revolutionizing cancer therapy: A review. *Bioorg Med Chem*. 2025;117:118010.
6. Jin S, Sun Y, Liang X, Gu X, Ning J, Xu Y, et al. Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):39.
7. Stebbing J, Mainwaring PN, Curigliano G, Pegram M, Latymer M, Bair AH, et al. Understanding the Role of Comparative Clinical Studies in the Development of Oncology Biosimilars. *J Clin Oncol*. 2020;38(10):1070-80.

## La consulta prenatal en el embarazo de bajo riesgo

Guadalupe Albornoz<sup>1</sup> , Romina Valerio<sup>2</sup>

El primer contacto del pediatra con el paciente y la familia debería realizarse antes del nacimiento mediante la consulta prenatal, idealmente durante el último trimestre del embarazo. Este primer encuentro ayuda a construir un vínculo de confianza, permite preparar, orientar y sostener a la familia, da lugar para disipar dudas y ofrecer herramientas educativas sobre el cuidado y el manejo del recién nacido.

El pediatra, como responsable del cuidado y acompañamiento de niñas, niños, adolescentes y sus familias, tiene un rol crucial con la prevención y promoción de su salud, incluso mucho antes del embarazo. La instancia de la consulta prenatal es una oportunidad única para fomentar la lactancia y el sueño seguro, prevenir las lesiones no intencionales, como también para conocer los antecedentes familiares que puedan ser importantes en el seguimiento del bebé.<sup>1</sup>

A pesar de su importancia, esta no es una práctica habitual en nuestro medio. Por eso, es importante convocar a los especialistas del cuidado de la salud y a quienes acompañan a la familia durante el embarazo para que fomenten esta práctica tan enriquecedora. Esto ayudará a que la familia llegue al nacimiento con conocimientos e información adecuados y con fundamento científico, que le permitirá anticiparse

a la llegada del nuevo integrante.

Los objetivos de la consulta prenatal son establecer un vínculo positivo y de confianza con la embarazada y su familia, recabar datos sobre el embarazo actual y la salud fetal, indagar sobre los antecedentes maternos de relevancia, controlar la pesquisa de infecciones de transmisión vertical, evaluar las expectativas parentales y la situación familiar, e identificar situaciones de riesgo (duelos, consumos problemáticos de sustancias). También es importante conocer los valores culturales de la madre, sus deseos en relación al nacimiento, y fomentar el acompañamiento durante todo el proceso de nacimiento.

En esta instancia de la consulta se deben dar a conocer las prácticas que se le realizarán al recién nacido, desde la sala de partos y hasta al egreso de la maternidad.<sup>2,3</sup> Otros temas a abordar son algunos aspectos de la crianza, primeros cuidados, higiene y hábitos saludables (lactancia, alimentación, sueño seguro, etc.), inmunizaciones y cualquier otro punto que pueda surgir en la consulta.<sup>1,3,4</sup>

Esta consulta debe darse en un marco de seguridad y confianza para la familia, ya que se espera que el pediatra acompañe todo el crecimiento y desarrollo del niño. Es por eso que es importante generar un vínculo que los haga

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10873>  
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10873.eng>

**Cómo citar:** Albornoz G, Valerio R. La consulta prenatal en el embarazo de bajo riesgo. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2): e202510873.

<sup>1</sup> Comité Nacional de Pediatría Ambulatoria, Sociedad Argentina de Pediatría; <sup>2</sup> Comité de Estudios Feto-Neonatales, Sociedad Argentina de Pediatría

**Correspondencia para Romina Valerio:** [rominaavalerio@yahoo.com](mailto:rominaavalerio@yahoo.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.

sentir cómodos, que les transmita tranquilidad y les brinde el espacio que necesitan para evacuar dudas sin sentir que sus preguntas son inoportunas o banales.<sup>5</sup>

Consciente de la importancia del tema, la Sociedad Argentina de Pediatría acaba de presentar su "Guía para consulta prenatal de embarazos de bajo riesgo",<sup>6</sup> con el objetivo de ofrecer a los pediatras información para desarrollar una entrevista prenatal convenientemente organizada, con los principales aspectos que debe considerar y sus correspondientes fundamentos, basados en la mejor evidencia disponible. ■

## REFERENCIAS

1. Comité de Pediatría General Ambulatoria. Familias, crianzas y equipo de salud 1 - La historia previa al nacimiento: concepción, embarazo y parto. Ciudad de Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría, 2021.
2. Argentina. Ministerio de Salud, UNICEF. Consenso: la primera hora de vida. 2022. [Consulta: 26 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.unicef.org/argentina/media/16066/file/La%20primera%20hora%20de%20vida.pdf>
3. Organización Panamericana de la Salud. Guías para el continuo de la atención de la mujer y el recién nacido. 4° ed. Washington, D.C.: OPS; 2019. [Consulta: 26 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51740>
4. Argentina. Ministerio de Salud. Recepción, estabilización, traslado y admisión en la Unidad Neonatal: recomendaciones y lineamientos prácticos. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2019. [Consulta: 26 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2020-09/atencion-prematuros-1.pdf>
5. Argentina. Ministerio de Salud. Los cuidados durante el primer mes de vida. [Consulta: 26 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/1000dias/corresponsabilidad-en-la-crianza-y-los-cuidados/los-cuidados-durante-el-primer-mes-de>
6. Comité de Pediatría Ambulatoria, Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN) Guía para consulta prenatal de embarazos de bajo riesgo. Sociedad Argentina de Pediatría. 2025. [Consulta: 26 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/storage/app/uploads/public/688/a1f/575/688a1f575502c224583059.pdf>

## Prenatal pediatric consultation in low-risk pregnancies

Guadalupe Alborno<sup>1</sup> , Romina Valerio<sup>2</sup>

The pediatrician's first contact with the patient and family should occur before birth, ideally during the last trimester of pregnancy, through prenatal consultation. This first meeting helps build a bond of trust, allows for preparation, guidance, and support for the family, provides an opportunity to dispel doubts, and offers educational tools on the care and management of the newborn.

As the person responsible for the care and support of children, adolescents, and their families, pediatricians play a crucial role in preventing illness and promoting health, even long before pregnancy. Prenatal consultations are a unique opportunity to encourage breastfeeding and safe sleep practices, prevent unintentional injuries, and learn about family history that may be important in monitoring the baby's health.<sup>1</sup>

Despite its importance, this is not a common practice in our setting. Therefore, it is essential to call on healthcare specialists and those who support the family during pregnancy to promote this enriching practice. This will help the family approach birth with adequate, evidence-based knowledge and information, allowing them to anticipate the arrival of the new member.

The objectives of prenatal consultations are to establish a positive and trusting relationship with the pregnant woman and her family, gather

information about the current pregnancy and fetal health, inquire about relevant maternal history, monitor for vertically transmitted infections, assess parental expectations and the family situation, and identify risk (situations of bereavement, substance abuse). It is also crucial to understand the mother's cultural values and her wishes regarding the birth, and to encourage support throughout the birth process.

At this stage of the consultation, the practices that will be performed on the newborn, from the delivery room to discharge from the maternity ward, should be explained.<sup>2,3</sup> Other topics to be addressed include aspects of parenting, initial care, hygiene, and healthy habits (breastfeeding, feeding, safe sleeping, etc.), immunizations, and any other concerns that may arise during the consultation.<sup>1,3,4</sup>

This consultation should take place in a safe and trusting environment for the family, as the pediatrician is expected to accompany the child throughout their growth and development. It is therefore essential to establish a bond that fosters comfort, conveying peace of mind and providing them with the space they need to ask questions without feeling that their questions are inappropriate or trivial.<sup>5</sup>

Aware of the importance of this issue, the

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10873>.eng

**To cite:** Alborno G, Valerio R. Prenatal pediatric consultation in low-risk pregnancies. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510873.

<sup>1</sup> National Committee on Outpatient Pediatrics, Sociedad Argentina de Pediatría; <sup>2</sup> Committee on Fetal and Neonatal Studies, Sociedad Argentina de Pediatría.

**Correspondence to Romina Valerio:** [rominaavalerio@yahoo.com](mailto:rominaavalerio@yahoo.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.

Sociedad Argentina de Pediatría. has just presented its *Guide for prenatal consultation of low-risk pregnancies*<sup>6</sup> to provide pediatricians with information to develop a properly organized prenatal interview, with the main aspects to consider and their corresponding rationale, based on the best available evidence. ■

## REFERENCES

1. Comité de Pediatría General Ambulatoria. Familias, crianzas y equipo de salud 1 - La historia previa al nacimiento: concepción, embarazo y parto. Ciudad de Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría, 2021.
2. Argentina. Ministerio de Salud, UNICEF. Consenso: la primera hora de vida. 2022. [Accessed on: August 26, 2025]. Available at: <https://www.unicef.org/argentina/media/16066/file/La%20primera%20hora%20de%20vida.pdf>
3. Organización Panamericana de la Salud. Guías para el continuo de la atención de la mujer y el recién nacido. 4° ed. Washington, D.C.: OPS; 2019. [Accessed on: August 26, 2025]. Available at: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51740>
4. Argentina. Ministerio de Salud. Recepción, estabilización, traslado y admisión en la Unidad Neonatal: recomendaciones y lineamientos prácticos. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2019. [Accessed on: August 26, 2025]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2020-09/atencion-prematuros-1.pdf>
5. Argentina. Ministerio de Salud. Los cuidados durante el primer mes de vida. [Accessed on: August 26, 2025]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/salud/1000dias/corresponsabilidad-en-la-crianza-y-los-cuidados/los-cuidados-durante-el-primer-mes-de>
6. Comité de Pediatría Ambulatoria, Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN) Guía para consulta prenatal de embarazos de bajo riesgo. Sociedad Argentina de Pediatría. 2025. [Accessed on: August 26, 2025]. Available at: <https://www.sap.org.ar/storage/app/uploads/public/688/a1f/575/688a1f575502c224583059.pdf>

# Estudio descriptivo de una población de niñas y adolescentes mujeres con diagnóstico de trastorno del espectro autista

Nadia Wieczorko<sup>1</sup> , Emanuel Bellantonio<sup>2</sup> , Silvana B. Napoli<sup>1</sup> , Celina Lejarraga<sup>1</sup> ,  
Paula Pedernera Bradichansky<sup>1</sup> , María G. Urinovsky<sup>3</sup> , Anabella S. Escalante<sup>2</sup> ,  
Laura S. Rodríguez<sup>1,3</sup> , Fernando M. Russo<sup>1,3</sup> , José I. Argento<sup>1</sup> , Warmi F. Perea D'Olivo<sup>1</sup> ,  
Pablo J. Cafiero<sup>1</sup> 

## RESUMEN

**Introducción.** El trastorno del espectro autista (TEA) presenta desafíos en la comunicación social y conducta. Es más frecuente en varones (3:1). Las niñas reciben diagnósticos alternativos o tardíos debido a mejores habilidades comunicativas, intereses atípicos, pero menos inusuales, mayor presencia de conductas internalizantes y estrategias de camuflaje. Esto favorece el subdiagnóstico y limita el acceso a apoyos adecuados.

**Objetivo.** Describir la población de niñas y adolescentes mujeres (NyAM) con TEA en seguimiento en un hospital de tercer nivel, comparándolas según edad y características clínicas.

**Población y métodos.** Estudio descriptivo, transversal, con análisis retrospectivo de historias clínicas de NyAM evaluadas entre 2002 y 2024. Se recolectaron datos del desarrollo, examen físico y variables sociodemográficas. La muestra se dividió en preescolares y escolares, y por presencia o no de lenguaje al diagnóstico.

**Resultados.** Se obtuvo una muestra de 415 NyAM. El 16 % (n = 69) recibió un diagnóstico tardío. En las niñas mayores, se identificaron dos perfiles: uno compatible con el fenotipo femenino del TEA (lenguaje presente, menor discapacidad intelectual, consulta por dificultades sociales) y otro con características de autismo profundo (sin lenguaje, mayor discapacidad intelectual, epilepsia, regresión y mayor gravedad). En preescolares, predominó el compromiso cognitivo o la no adaptación a evaluaciones formales. El 19,5 % (n = 81) tenía antecedentes familiares de TEA o fenotipo ampliado.

**Conclusión.** Observamos alta variabilidad clínica; esto demanda mayor sensibilidad diagnóstica y herramientas específicas para facilitar apoyos adecuados.

**Palabras clave:** trastorno del espectro autista; fenotipo; femenino; niñas; adolescentes.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10781>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10781.eng>

**Cómo citar:** Wieczorko N, Bellantonio E, Napoli SB, Lejarraga C, Pedernera Bradichansky P, Urinovsky MG, et al. Estudio descriptivo de una población de niñas y adolescentes mujeres con diagnóstico de trastorno del espectro autista. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510781.

<sup>1</sup> Servicio de Clínicas Interdisciplinarias del Neurodesarrollo, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup> Consultorio de Neurodesarrollo, Servicio de Pediatría, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup> Centro de Neurodesarrollo Hurlingham, Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Nadia Wieczorko:** [nadiawieczorko@gmail.com](mailto:nadiawieczorko@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

**Recibido:** 9-6-2025

**Aceptado:** 26-9-2025



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

## INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro autista (TEA) refiere a una categoría diagnóstica dentro de los trastornos del neurodesarrollo caracterizado por desafíos en la comunicación social, conductas repetitivas y estereotipadas.<sup>1</sup>

Clásicamente, se ha descrito que el diagnóstico es más frecuente en varones que en mujeres independientemente de la edad (3:1).<sup>2</sup> Esta relación disminuye (2:1) en presencia de discapacidad intelectual (DI) y es mayor (10:1) en personas con TEA con capacidad intelectual promedio o superior.<sup>3</sup> Los intentos para explicar esta discrepancia van desde el extremo que considera que el sexo femenino presenta algún factor protector genético hasta las explicaciones que hacen foco en el sesgo profesional.<sup>4</sup>

Diversas publicaciones evidencian mayor dificultad para detectar a mujeres con TEA por parte de las herramientas diagnósticas convencionales (sesgo de género), especialmente en el subgrupo sin DI.<sup>5</sup> Por este motivo, las niñas consultan a edades más tardías o reciben diagnósticos imprecisos o distintos, como por ejemplo, trastorno del lenguaje, del aprendizaje, de ansiedad, de la personalidad o de la conducta alimentaria.<sup>6</sup> Se estima que aproximadamente el 80 % de ellas llega al diagnóstico luego de los 18 años.<sup>7</sup> Varios autores sostienen que esto se debe a que los criterios diagnósticos clásicos no son útiles para identificar a este grupo. Bajo este supuesto, proponen la identificación de un fenotipo conductual específico para las mujeres con TEA. Este fenotipo femenino del TEA (FFT) mantiene los desafíos nucleares del autismo, pero estas características se expresan de una manera diferente a la tradicionalmente reseñada en el autismo en varones.<sup>3</sup>

En trabajos pioneros de Asperger y Atwood, ya pueden encontrarse diferencias entre varones y mujeres, estas últimas con mejores habilidades de imitación social.<sup>8</sup> El FFT muestra rasgos diferentes en la socialización, tipos de intereses restringidos, mayor presencia de conductas internalizantes y el fenómeno del camuflaje. Las niñas suelen mostrar mejores habilidades comunicativas y mayor persistencia de síntomas sensoriales a lo largo de la vida. Asimismo, muestran mayor iniciativa para la conversación recíproca y están más motivadas para iniciar amistades, aunque sus dificultades implican déficits en iniciarlas, mantenerlas y en resolver situaciones problemáticas. Por otro lado, los intereses especiales y restringidos demostrados

suelen ser menos inusuales, pero atípicos en su intensidad y calidad.<sup>9</sup> El camuflaje es el uso de estrategias que permiten compensar los desafíos sociales del TEA, pero a costa de grandes esfuerzos cognitivos, estrés e impacto emocional.<sup>10</sup>

Por otro lado, la hipótesis del efecto protector femenino<sup>9,11</sup> postula que las niñas y mujeres requieren una carga genética o impacto ambiental mayor al de los varones para desarrollar TEA; ya sea por medio de diferencias relacionadas con los cromosomas sexuales o con el rol atribuido a los andrógenos fetales (hipótesis del “cerebro extremo masculino”). Las mujeres se encontrarían más protegidas ante los mismos factores de riesgo.

Se ha sugerido, a su vez, un subdiagnóstico en mujeres relacionado con el uso de herramientas diagnósticas basadas en estereotipos masculinos.<sup>12</sup> El subdiagnóstico o diagnóstico tardío, debido a la forma no convencional de presentación que puede tener el subgrupo de niñas y adolescentes mujeres (NyAM) con TEA, provocará la falta de apoyos educativos-terapéuticos específicos apropiados y determinará efectos negativos en la calidad de vida, educación, funcionamiento y salud mental.<sup>13,14</sup>

Este estudio tuvo como objetivo describir la población de NyAM con diagnóstico de TEA en seguimiento en el Servicio de Clínicas Interdisciplinarias del Neurodesarrollo (CIND) del Hospital Garrahan, compararlas de acuerdo a grupos etarios y poder relacionar las características de nuestra población con las descritas en la bibliografía.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, con análisis retrospectivo de historias clínicas. Se recopilaron los datos de la evaluación diagnóstica de todas las NyAM con TEA, efectuada en el CIND, desde el año 2002 hasta el 2024. Se excluyeron las pacientes con diagnóstico incierto o en proceso de evaluación. Todas las pacientes fueron evaluadas simultáneamente entre varios profesionales y, en muchos casos, en varios encuentros. El equipo de evaluación estuvo constituido por pediatras del desarrollo, fonoaudiólogas y psicopedagogas, con experiencia en la evaluación y seguimiento de niñas, niños y adolescentes con TEA.

El diagnóstico de TEA fue realizado según las recomendaciones internacionales a través

de la historia clínica del desarrollo, la observación clínica, examen físico, escalas complementarias estandarizadas de evaluación de la comunicación, interacción social y conducta como el ADOS-2 (*Autism Diagnostic Observation Schedule-2*),<sup>15</sup> escala CARS (*Childhood Autism Rating Scale*)<sup>16</sup> y sobre la base de los criterios de manuales internacionales de referencia (DSM-4<sup>17</sup> y DSM-5<sup>18</sup>).

En relación con la evaluación del desarrollo, se obtuvieron, según la edad, cocientes de desarrollo (CD) con escala CAT/CLAMS<sup>19</sup> o Bayley-III<sup>20</sup>, y cociente intelectual (CI) con escalas Weschler<sup>21</sup> o Stanford Binet.<sup>22</sup> Se definió como retraso la puntuación menor a 70 puntos. La definición de discrepancia varió en función de la información brindada por la prueba administrada. Se consignó como “no se adaptó” cuando, al intentar administrar la prueba, la paciente no logró finalizarla por cuestiones relacionadas a su conducta.

En cuanto al examen físico, se consideró microcefalia el valor por debajo de -2 desviaciones estándar (DE) de la media, y macrocefalia al valor por encima de 2 DE.

Se definió regresión como la pérdida de palabras (más de 5, y usadas durante al menos 3 meses) y/o pérdida de interés social (ej.: uso de gestos, mirada compartida, respuesta al nombre) y ausencia de lenguaje como el uso funcional de menos de 5 palabras, independientemente de *mamá* y *papá* específicos.

Se obtuvieron los siguientes datos poblacionales: edad, escolaridad, condiciones médicas y del desarrollo asociadas, antecedentes personales y familiares, indicadores socioeconómicos (necesidades básicas insatisfechas [NBI], obra social [OS]).

Se dividió la población por edad escolar (mayores y menores de 72 meses) y presencia o no de lenguaje al momento del diagnóstico. Se compararon las siguientes variables: CD o CI, antecedente de regresión, antecedentes perinatales, condiciones médicas asociadas, motivos de consulta y puntaje en escala CARS.

Se describieron medidas de resumen: medianas y rangos o frecuencias de categorías. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher.

Se utilizaron diversas formas de registro a lo largo de los 22 años, la más reciente en REDCap a partir del año 2019.

Este estudio de investigación ha sido aprobado por la Dirección Asociada de Docencia e Investigación, por el Comité Revisor de

Investigación y por el Comité Hospitalario de Ética, por la Dirección del Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan bajo el número de protocolo de investigación 1167.

## RESULTADOS

Sobre 2183 pacientes con TEA atendidos en el período de estudio, 415 fueron NyAM. Los datos sociodemográficos se presentan en la *Tabla 1*.

Se analizó la escolaridad de las pacientes mayores de 36 meses que consultaron desde el 2021, año en el que se retomó la presencialidad en las aulas luego de la pandemia por COVID-19 (*Tabla 2*). El promedio de edad fue de 60,5 meses con un rango de 36 a 172. El 53 % (n = 34) concurren a escuela común y el 29 % (n = 19) no se encuentran escolarizadas; sin embargo, de estas últimas el 63,2 % (n = 12) tenía entre 36 y 48 meses al consultar.

Destacamos que, en relación con el diagnóstico, las herramientas más usadas fueron CARS y en segundo lugar el ADOS-2 (*Tabla 3*). También vemos que el 42 % (n = 174) de la población presenta retraso y el 30 % (n = 117) no se adaptó a evaluaciones formales.

La epilepsia fue la condición médica asociada más frecuente. Respecto a los antecedentes perinatales, el más frecuente fue la prematuridad (9,9 %, n = 41).

La mayor parte de la población analizada recibió diagnóstico antes de los 72 meses. En el grupo de menores, el 39 % (n = 134) presentaba lenguaje al momento del diagnóstico, mientras que entre las mayores el 76 % (n = 53) tenía lenguaje verbal ( $p < 0,001$ ) (*Tabla 4*).

Respecto a los coeficientes de desarrollo, las mayores en general tienen CI acorde a edad; en cambio, las menores no se adaptan a las evaluaciones ( $p < 0,001$ ). Las niñas que tienen lenguaje, es más frecuente que consulten por desafíos en la socialización ( $p = 0,036$ ) y las niñas sin lenguaje, por desafíos en la comunicación y el lenguaje ( $p < 0,001$ ).

En el grupo de niñas mayores sin lenguaje, se observó mayor frecuencia de epilepsia ( $p = 0,004$ ) y regresión ( $p = 0,026$ ), y mayor tendencia a la presencia de condiciones sindrómicas ( $p = 0,08$ ) (*Tabla 4*).

Respecto a los antecedentes familiares de TEA o fenotipo ampliado, fue positivo en el 19,5 % (n = 81) de los casos, dentro de los que se encontró un 41,6 % de hermanos (n = 35). El grupo que presentó mayor porcentaje de

**TABLA 1. Características sociodemográficas y clínicas generales de la muestra (n = 415)**

Característica	n (%)
Edad: mediana (rango) en meses	46 (18-172)
Procedencia	
CABA	55 (13,2)
Conurbano	206 (49,6)
Prov. de Buenos Aires	44 (10,6)
Interior	30 (7,2)
Otro país	1 (0,2)
Falta el dato	79 (19)
NBI	
Sí	42 (10,1)
No	373 (89,9)
Obra social	
Sí	223 (53,7)
No	170 (41)
Falta el dato	22 (5,3)
Medicación*	
No recibe	326 (78,5)
Anticonvulsivantes	48 (11,6)
Melatonina	7 (1,7)
Risperidona	23 (5,5)
Metilfenidato	5 (1,2)
Otros	29 (7)
Perímetro cefálico	
Normal	290 (69,9)
Macrocefalia	27 (6,5)
Microcefalia	16 (3,9)
No figura	82 (19,7)
Condiciones médicas**	
Epilepsia	43 (10,4)
Trastorno del sueño	41 (9,9)
Sindrómico	35 (8,4)
Otros	34 (8,2)
TND (no DI)	22 (5,3)
Desafíos en la alimentación	20 (4,8)
Obesidad	17 (4,1)
Autoinmunes	14 (3,4)
Tumores	4 (0,9)
Trastornos gastrointestinales	2 (0,5)
Antecedentes perinatales	
Sí	84 (20,2)
No	221 (53,3)
No figura	110 (26,5)
Antecedentes familiares***	
TEA/BAP** hermanos	35 (8,4)
TEA/BAP** no hermanos	46 (11,1)
Otros TND	140 (33,7)

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; NBI: necesidades básicas insatisfechas; TEA: trastorno del espectro autista; BAP: broader autism phenotype o fenotipo ampliado, por sus siglas en inglés; TND: trastornos no especificados del desarrollo; DI: discapacidad intelectual.

\*Algunas pacientes recibían más de una medicación simultáneamente.

\*\*Algunas pacientes tenían más de una condición médica simultáneamente.

\*\*\*Algunas pacientes tenían más de un familiar con antecedentes.

**TABLA 2. Escolaridad de las participantes desde 2021 (n = 65)**

Escolaridad	n (%)
Escuela común	30 (46,1)
PPI/APND	4 (6,1)
Escuela especial	9 (13,8)
Centro educativo-terapéutico	2 (3,1)
No escolarizadas	19 (29,2)
Falta el dato	1 (1,5)

PPI/APND: *proyecto pedagógico individual/acompañante personal no docente.*

**TABLA 3. Herramientas complementarias aplicadas y sus resultados**

Evaluación	n (%)
CARS	361 (87)
Leve (30-36,5)	94 (22,6)
Moderado-grave (37-60)	232 (55,9)
No puntúa	13 (3,1)
No figura	22 (5,3)
ADOS	148 (35,7)
Autismo	91 (21,9)
Espectro	45 (10,8)
No puntúa	1 (0,2)
Módulo T*	
Preocupación moderada-grave	6 (1,4)
Preocupación poca-ninguna	1 (0,2)
No figura	4 (0,9)
SCQ	60 (14,5)
Puntúa	44 (10,5)
No puntúa	16 (3,9)
ADI-R	19 (4,6)

\* Toddler Module de la ADOS-2, utilizado para la evaluación de niños pequeños (12-30 meses) que aún no utilizan lenguaje verbal de manera consistente.

ADOS-2: Autism Diagnostic Observation Schedule-2; CARS: Childhood Autism Rating Scale; SCQ: Cuestionario de Comunicación Social; ADI-R: Entrevista de Diagnóstico de Autismo Revisada.

antecedentes familiares es el de niñas mayores con lenguaje (Tabla 1).

## DISCUSIÓN

Tal como se describe en la bibliografía,<sup>2</sup> en nuestra población el diagnóstico de TEA es más frecuente en varones (4,25:1).

Kasee *et al.*<sup>23</sup> describen a la epilepsia como la condición médica más frecuentemente asociada al autismo en niñas y mujeres, y resaltan la mayor asociación con discapacidad intelectual, mayor edad, dificultades en el lenguaje y gravedad. Estos mismos datos hemos obtenido de nuestra población, tanto en general como en el grupo de NyAM sin lenguaje en particular.

En relación con la edad al diagnóstico de nuestras pacientes, el 16 % (n = 69) presenta un diagnóstico tardío (DT), es decir, posterior a los 72 meses, porcentaje levemente mayor

al descrito en la población general en países desarrollados.<sup>13</sup>

Dentro de las niñas mayores a 72 meses, encontramos dos grupos diferentes, unas con ausencia del lenguaje y otras con lenguaje al momento del diagnóstico. El grupo sin lenguaje presenta mayor asociación a discapacidad intelectual y puntuación moderada-grave en el CARS. Como se expuso en resultados, esto también se evidencia en relación con la regresión,<sup>23, 24</sup> comorbilidades como la epilepsia y una tendencia a asociar condiciones sindrómicas. Al revisar la trayectoria del desarrollo de este grupo, en general primero recibieron un diagnóstico de retraso global del desarrollo o DI, o simplemente primó su diagnóstico etiológico, por lo cual el diagnóstico de TEA llegó en una segunda instancia en forma más tardía. Esto coincide con lo descrito por Young<sup>25</sup> (2018), quien

TABLA 4. Comparación por grupo etario y presencia de lenguaje

Variable	Menores (<72 meses) Sin lenguaje n (%)	Menores (<72 meses) Con lenguaje n (%)	Mayores (≥72 meses) Sin lenguaje n (%)	Mayores (≥72 meses) Con lenguaje n (%)	p
Lenguaje	212 (61,3)	134 (38,7)	16 (23,2)	53 (76,8)	<0,001*
a) CD/CI					<0,001*
Acorde	3 (1,4)	21 (15,7)	0 (0)	20 (37,7)	
Retraso	96 (45,3)	50 (37,3)	11 (68,8)	17 (32,1)	
Discrepante	14 (6,6)	13 (9,7)	0 (0)	5 (9,4)	
No se adaptó	83 (39,2)	30 (22,4)	4 (25)	0 (0)	
No se efectuó	16 (7,5)	20 (14,9)	1 (6,3)	11 (20,8)	
Regresión	21 (9,9)	4 (3,0)	4 (25)	1 (1,9)	Menores: 0,014** / Mayores: 0,026**
b) Condiciones médicas					
Epilepsia	20 (9,4)	14 (10,4)	5 (31,3)	1 (1,9)	0,004**
Condición síndromica	19 (8,9)	9 (6,7)	5 (31,3)	2 (3,8)	0,08**
Trastorno del sueño	27 (12,7)	9 (6,7)	1 (6,3)	4 (7,6)	ns
Desafíos alimentación	11 (5,2)	2 (1,5)	1 (6,3)	6 (11,3)	ns
Antecedentes perinatales	50 (23,6)	18 (13,4)	3 (18,8)	13 (24,5)	ns
c) Motivo de consulta					<0,001**
Comunicación y lenguaje	129 (60,9)	64 (47,8)	10 (62,5)	14 (26,4)	
Socialización	26 (12,3)	18 (13,4)	4 (25)	22 (41,5)	
Conducta	72 (34,0)	43 (32,1)	3 (18,8)	22 (41,5)	
d) Escala CARS					<0,001*
Leve	25 (11,8)	52 (38,8)	1 (6,3)	17 (32,1)	
Moderado-grave	155 (73,1)	50 (37,3)	13 (81,3)	14 (26,4)	
No puntúa	0 (0)	7 (5,2)	0 (0)	6 (11,3)	
No se administró	32 (15,1)	25 (18,7)	2 (12,5)	16 (30,2)	

CD/CI: coeficiente de desarrollo/coeficiente intelectual; CARS: Childhood Autism Rating Scale.

\*p: prueba de chi-cuadrado. \*\*p: prueba exacta de Fisher.

ns: no significativo.

plantea que es más probable que los médicos no consideren el diagnóstico de TEA en presencia de otra patología, en particular la discapacidad intelectual, quedándose únicamente con este diagnóstico. Estos hallazgos son compatibles con lo que se describe actualmente como autismo profundo.<sup>26</sup>

El otro grupo de niñas mayores es el que podría corresponderse con el FFT. Al presentar lenguaje y menor porcentaje de DI, podrían adoptar más estrategias de camuflaje y demorar su diagnóstico.<sup>27</sup> El camuflaje implica habilidades de aprendizaje social y variación del comportamiento según el entorno, y el uso de estrategias de manera consciente o inconsciente, aprendidas de forma explícita o desarrolladas de forma implícita que tienden a reducir las características del autismo en los encuentros sociales, presentando una faceta “socialmente más aceptable”, o bien compensando estos desafíos.<sup>3</sup> En descripciones autobiográficas de NyAM con TEA, el proceso de camuflaje

puede generar síntomas internalizantes y desafíos en el desarrollo de la propia identidad, requiriendo tiempos prolongados en solitario para recuperarse.<sup>10</sup> Cabe destacar que es el único grupo en el cual el motivo de consulta principal fue la socialización, a diferencia de los demás, en los que fue la comunicación y el lenguaje. Si bien las investigaciones sugieren que las niñas tienen una mayor motivación social que los varones, también describen que les resulta más difícil mantener relaciones a largo plazo ya sea de amistad o de pareja.<sup>3,10</sup> Este grupo es, a su vez, el que presenta un mayor porcentaje de familiares con diagnóstico de TEA o fenotipo ampliado. La presencia de antecedentes familiares pudo ser un factor que contribuyó al diagnóstico en esta población, que aunque tardío, fue de todos modos más temprano que en la adultez, tal como se refiere en la bibliografía.<sup>5,7</sup> Además, estas NyAM son las que presentaron un mayor porcentaje de desafíos en la alimentación (en gran medida, producto de dificultades en el procesamiento

sensorial), lo cual resulta significativo teniendo en cuenta la gran prevalencia de trastornos de la conducta alimentaria en mujeres adultas y adolescentes.<sup>10,28</sup>

Los términos de fenotipo femenino del TEA y autismo profundo son operativos y no corresponden a nuevas categorías diagnósticas. Sin embargo, contribuyen a la descripción de los distintos perfiles funcionales de nuestra muestra, dentro de un mismo diagnóstico.

En relación con las niñas menores, independientemente del lenguaje, la gran mayoría asociaba compromiso cognitivo o no se adaptaba a evaluaciones formales del desarrollo. Esto coincide con lo descrito por Hervás,<sup>10</sup> quien plantea que en estas edades los retrasos son evidentes y es más probable que se identifique y diagnostique el autismo además de los otros retrasos evolutivos asociados. Además, presentaban porcentajes similares de epilepsia y condiciones sindrómicas. Sin embargo, es destacable que las niñas sin lenguaje presentaron un porcentaje mucho mayor de regresión y, en su mayoría, puntuaron para autismo grave en la escala CARS, a diferencia de las niñas con lenguaje, que puntuaron leve o no puntuaron.

Vemos como limitaciones en este trabajo que, al tratarse de un hospital de alta complejidad, podríamos presentar un sesgo de derivación por la mayor comorbilidad clínica asociada que suelen presentar las pacientes. Además, el cambio en las bases de datos a lo largo de los años, si bien mejoró el registro y la fiabilidad, puede haber llevado a una pérdida de estos. Otra limitante es que no hemos recabado datos específicos sobre los intereses profundos y las comorbilidades del área de la salud mental de las NyAM que mantuvieron seguimiento en CIND. También sería enriquecedor contar con datos sobre la experiencia del proceso diagnóstico tanto de las familias como de las mismas pacientes. Esta información nos brindaría una visión más integral y sería un puntapié para investigaciones futuras orientadas a mejorar la calidad de vida de las NyAM.

El diagnóstico oportuno lograría facilitar el acceso a apoyos educativos y terapéuticos específicos. Esto se debe estructurar dentro de un marco de derechos que no solo minimice los desafíos y obstáculos descritos en la literatura, sino que garantice el funcionamiento, la plena participación comunitaria y la calidad de vida de las NyAM.

## CONCLUSIÓN

Este estudio permitió describir la población de NyAM con TEA en seguimiento en CIND, mostrando diferencias relevantes según grupo etario y presencia de lenguaje. En las menores, predominó el compromiso cognitivo, con mayor regresión y gravedad en aquellas sin lenguaje.

En las que reciben diagnóstico más tardíamente, se encuentran tanto la presencia de comorbilidades de salud y compromiso cognitivo en un extremo como la presencia de fortalezas comunicativas propias del denominado fenotipo femenino en el otro.

Un diagnóstico oportuno lograría facilitar el acceso a apoyos educativos y terapéuticos específicos que garanticen el funcionamiento, la plena participación comunitaria y la calidad de vida de las NyAM. ■

## Agradecimientos













Al Equipo de Psicopedagogía y de Clínica de Lenguaje del Servicio de Clínicas Interdisciplinarias del Neurodesarrollo, y al personal de la biblioteca del Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan. A la Dra. María Paula Vitale por sus aportes en el análisis estadístico.

## REFERENCIAS

1. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet*. 2018;392(10146):508-20. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2.
2. Global Burden of Disease Study 2021 Autism Spectrum Collaborators. The global epidemiology and health burden of the autism spectrum: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Psychiatry*. 2025;12(2):111-21. doi: 10.1016/S2215-0366(24)00363-8.
3. Hull L, Petrides KV, Mandy W. The female autism phenotype and camouflaging: a narrative review. *Rev J Autism Dev Disord*. 2020;7:306-17. doi: 10.1007/s40489-020-00197-9.
4. Baron-Cohen S, Lombardo M, Auyeung B, Ashwin E, Chakrabarti B, Knickmeyer R. Why are autism spectrum disorders conditions more prevalent in males? *PLoS Biol*. 2011;9(6):e1001081. doi: 10.1371/journal.pbio.1001081.
5. Hernández Layna C, Verde Cagiao M, Vidriales Fernández R, Plaza Sanz M, Gutiérrez Ruiz C. Dificultades y barreras para la detección y el diagnóstico. En Recomendaciones para la detección y el diagnóstico del trastorno del espectro del autismo en niñas y mujeres. Madrid: Confederación Autismo España; 2021:28-44.
6. Lord C, Charman T, Havdahl A, Carbone P, Anagnostou E, Boyd B, et al. The Lancet Commission on the future of care and clinical research in autism. *Lancet*. 2022;399(10321):271-334. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01541-5.
7. McCrossin R. Finding the true number of females with autistic spectrum disorder by estimating the biases in initial recognition and clinical diagnosis. *Children (Basel)*. 2022;9(2):272. doi: 10.3390/children9020272.
8. Attwood T, Grandin T, Faherty C, McIlwee Myers J, Snyder R, Wagner S, et al. Autism and girls. 2nd ed. Arlington (TX): Future Horizons; 2019.

9. Ochoa-Lubinoff C, Makol B, Dillon E. Autism in women. *Neurol Clin.* 2023;41(2):381-97. doi: 10.1016/j.ncl.2022.10.006.
10. Hervás A. Género femenino y autismo: infradetección y misdiagnósticos. *Medicina (BAires).* 2022;82(Suppl 1):37-42.
11. Lei J, Lecarie E, Jurayj J, Boland S, Sukhodolsky DG, Ventola P, et al. Altered neural connectivity in females, but not males with autism: preliminary evidence for the female protective effect from a quality-controlled diffusion tensor imaging study. *Autism Res.* 2019;12(10):1472-83. doi: 10.1002/aur.2180.
12. Milner V, McIntosh H, Colvert E, Happé F. A qualitative exploration of the female experience of autism spectrum disorder (ASD). *J Autism Dev Disord.* 2019;49(6):2389-402. doi: 10.1007/s10803-019-03906-4.
13. Russo FM, Rodríguez E, Cafiero PJ. Factores asociados al diagnóstico tardío del trastorno del espectro autista. *Med Infant.* 2023;30(4):373-81.
14. Davidovitch M, Gazit S, Patalon T, Leitner Y, Rotem RS. Late diagnosis of autism spectrum disorder: journey, parents' concerns, and sex influences. *Autism Res.* 2023;16(2):294-301. doi: 10.1002/aur.2869.
15. Lord C, Rutter M, DiLavore P, Risi S. Autism Diagnostic Observation Schedule. Los Angeles: Western Psychological Services; 2003.
16. Schopler E, Reichler RJ, Renner BR. The Childhood Autism Rating Scale (CARS). New York: Irvington Publishers; 1986.
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington (DC): APA; 1994.
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington (DC): APA; 2013.
19. Capute AJ, Accardo PJ. The Capute Scales: Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale (CAT/CLAMS). Baltimore (MD): Brookes Publishing; 1997.
20. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. 3rd ed. San Antonio (TX): Harcourt Assessment; 2006.
21. Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children. 5th ed. San Antonio (TX): Pearson; 2014.
22. Roid GH. Stanford-Binet Intelligence Scales. 5th ed. Itasca (IL): Riverside Publishing; 2003.
23. Kasee C, Babinski S, Tint A, Lunskey Y, Brown HK, Ameis SH, et al. Physical health of autistic girls and women: a scoping review. *Mol Autism.* 2020;11(1):84. doi: 10.1186/s13229-020-00380-z.
24. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 2008;64(7):577-82. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.04.030.
25. Young H, Oreve MJ, Speranza M. Clinical characteristics and problems diagnosing autism spectrum disorder in girls. *Arch Pediatr.* 2018;25(6):399-403. doi: 10.1016/j.arcped.2018.06.008.
26. Hughes MM, Shaw KA, DiRienzo M, Durkin MS, Esler A, Hall-Lande J, et al. The prevalence and characteristics of children with profound autism, 15 sites, United States, 2000-2016. *Public Health Rep.* 2023;138(6):971-80. doi: 10.1177/00333549231163551.
27. Micai M, Caruso A, Fatta LM, Fulceri F, Scattoni ML. Gender differences in high-functioning autism: implications in everyday life and clinical settings. *Ital J Gender-Specific Med.* 2019;5(2):90-7. doi: 10.1723/3188.31668.
28. Brown CM, Stokes MA. Intersection of eating disorders and the female profile of autism. *Psychiatr Clin North Am.* 2020;43(4):735-43. doi: 10.1016/j.psc.2020.08.009.

# Girls and female adolescents diagnosed with autism spectrum disorder: A descriptive study

Nadia Wieczorko<sup>1</sup> , Emanuel Bellantonio<sup>2</sup> , Silvana B. Napoli<sup>1</sup> , Celina Lejarraga<sup>1</sup> ,  
Paula Pedernera Bradichansky<sup>1</sup> , María G. Urinovsky<sup>3</sup> , Anabella S. Escalante<sup>2</sup> ,  
Laura S. Rodríguez<sup>1,3</sup> , Fernando M. Russo<sup>1,3</sup> , José I. Argento<sup>1</sup> , Warmi F. Perea D'Olivo<sup>1</sup> ,  
Pablo J. Cafiero<sup>1</sup> 

## ABSTRACT

**Introduction.** Autism spectrum disorder (ASD) presents challenges in social communication and behavior. It is more common in males (3:1). Girls receive alternative or delayed diagnoses due to better communication skills, atypical but less unusual interests, greater presence of internalizing behaviors, and camouflage strategies. This can lead to underdiagnosis and limit access to adequate support.

**Objective.** To describe the population of girls and female adolescents (GFA) with ASD being monitored at a tertiary hospital, comparing them according to age and clinical characteristics.

**Population and methods.** Descriptive, cross-sectional study with retrospective analysis of medical records of GFAs evaluated between 2002 and 2024. Data on development, physical examination, and sociodemographic variables were collected. The sample was divided into preschoolers and schoolchildren, and by the presence or absence of language at the time of diagnosis.

**Results.** A sample of 415 GFAs was obtained. Sixteen percent (n = 69) received a late diagnosis. In older girls, two profiles were identified: one compatible with the female phenotype of ASD (language present, lower intellectual disability, consultation for social difficulties) and another with characteristics of profound autism (no language, higher intellectual disability, epilepsy, regression, and greater severity). In preschoolers, cognitive impairment or failure to adapt to formal assessments predominated. A family history of ASD or a broader autism phenotype were present in 19.5% (n = 81) of cases.

**Conclusion.** We observed a high clinical variability, which requires greater diagnostic sensitivity and specific tools to facilitate adequate support.

**Keywords:** autism spectrum disorder; phenotype; female; girls; adolescents.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10781.eng>

**To cite:** Wieczorko N, Bellantonio E, Napoli SB, Lejarraga C, Pedernera Bradichansky P, Urinovsky MG, et al. Girls and female adolescents diagnosed with autism spectrum disorder: A descriptive study. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510781.

<sup>1</sup> Interdisciplinary Neurodevelopment Clinics Service, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup> Neurodevelopment Clinic, Pediatrics Service, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup> Centro de Neurodesarrollo Hurlingham, Buenos Aires, Argentina.

**Correspondence to** Nadia Wieczorko: [nadiawieczorko@gmail.com](mailto:nadiawieczorko@gmail.com)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 6-9-2025

**Accepted:** 9-26-2025



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

## INTRODUCTION

Autism spectrum disorder (ASD) refers to a diagnostic category within neurodevelopmental disorders characterized by challenges in social communication and repetitive and stereotyped behaviors.<sup>1</sup>

Classically, it has been described that the diagnosis is more frequent in males than in females, regardless of age (3:1).<sup>2</sup> This ratio decreases (2:1) in the presence of intellectual disability (ID) and is higher (10:1) in people with ASD with average or above-average intellectual ability.<sup>3</sup> Attempts to explain this discrepancy range from the extreme view that females have some protective genetic factor to explanations that focus on professional bias.<sup>4</sup>

Several publications show that conventional diagnostic tools have greater difficulty detecting women with ASD (gender bias), especially in the subgroup without ID.<sup>5</sup> For this reason, girls are consulted at a later age or receive inaccurate or different diagnoses, such as language, learning, anxiety, personality, or eating disorders.<sup>6</sup> It is estimated that approximately 80% of them are diagnosed after the age of 18.<sup>7</sup> Several authors argue that this is because the classic diagnostic criteria do not help identify this group. Under this assumption, they propose the identification of a specific behavioral phenotype for women with ASD. This female phenotype of ASD (FFA) maintains the core challenges of autism, but these characteristics are expressed in a different way than those traditionally described in autism in males.<sup>3</sup>

In pioneering work by Asperger and Atwood, differences between males and females are already evident, with females exhibiting better social imitation skills.<sup>8</sup> The FFA shows different traits in socialization, restricted types of interests, a greater presence of internalizing behaviors, and the phenomenon of camouflaging. Girls tend to exhibit better communication skills and greater persistence of sensory symptoms throughout their lives. They also show greater initiative in reciprocal conversation and are more motivated to initiate friendships, although their difficulties involve deficits in initiating, maintaining, and resolving problematic situations. On the other hand, the special and restricted interests they demonstrate tend to be less unusual but atypical in their intensity and quality.<sup>9</sup> Camouflaging is the use of strategies that compensate for the social challenges of ASD, but at the cost of great cognitive effort, stress, and emotional impact.<sup>10</sup>

On the other hand, the female protective effect hypothesis<sup>9,11</sup> posits that girls and women require a greater genetic burden or environmental impact than boys to develop ASD, either through differences related to sex chromosomes or the role attributed to fetal androgens (the “extreme male brain” hypothesis). Women would be more protected against the same risk factors.

It has also been suggested that there is underdiagnosis in women related to the use of diagnostic tools based on male stereotypes.<sup>12</sup> Underdiagnosis or late diagnosis, due to the unconventional presentation of the subgroup of girls and female adolescents (GFA) with ASD, will result in a lack of appropriate specific educational and therapeutic support and will have adverse effects on quality of life, education, functioning, and mental health.<sup>13,14</sup>

The objective of this study was to describe the population of GFAs diagnosed with ASD being monitored at the Interdisciplinary Neurodevelopmental Clinics Service (CIND, by its Spanish acronym) of the Hospital Garrahan, compare them according to age groups, and relate the characteristics of our population to those described in the literature.

## POPULATION AND METHODS

A descriptive, cross-sectional study was conducted with retrospective analysis of medical records. Data were collected from the diagnostic evaluation of all girls and young women with ASD carried out at CIND from 2002 to 2024. Patients with an uncertain diagnosis or undergoing evaluation were excluded. All patients were evaluated simultaneously by multiple professionals, and in many cases, this evaluation took place over several meetings. The evaluation team consisted of developmental pediatricians, speech therapists, and educational psychologists with experience in evaluating and following up children and adolescents with ASD.

The diagnosis of ASD was made according to international recommendations through the clinical history of development, clinical observation, physical examination, and standardized complementary scales for assessing communication, social interaction, and behavior, such as the Autism Diagnostic Observation Schedule-2 (ADOS-2),<sup>15</sup> the Childhood Autism Rating Scale (CARS)<sup>16</sup> and based on the criteria of international reference manuals (DSM-IV<sup>17</sup> and DSM-5<sup>18</sup>). In relation to the developmental assessment, developmental quotients (DQs)

were obtained according to age using the CAT/CLAMS<sup>19</sup> or Bayley-III<sup>20</sup> Scales, and IQ scores were obtained using the Wechsler<sup>21</sup> or Stanford-Binet<sup>22</sup> scales. A score of less than 70 points was defined as a delay. The definition of discrepancy varied depending on the information provided by the test administered. It was recorded as “did not adapt” when, during the test administration, the patient was unable to complete it due to behavioral issues.

Regarding the physical examination, microcephaly was defined as a value below 2 standard deviations (SD) from the mean, and macrocephaly was defined as a value above 2 SD.

Regression was defined as the loss of words (more than 5 and used for at least 3 months) and/or loss of social interest (e.g., use of gestures, shared gaze, response to name) and absence of language as the functional use of fewer than 5 words, regardless of specific *mom* and *dad*.

The following population data were obtained: age, schooling, associated medical and developmental conditions, personal and family history, and socioeconomic indicators (unmet basic needs [UBN] and health insurance [HI]).

The population was divided into two groups based on school age (older and younger than 72 months) and the presence or absence of language at the time of diagnosis. The following variables were compared: DQ or IQ, history of regression, perinatal history, associated medical conditions, reasons for consultation, and CARS scale score.

Summary measures were described, including medians and ranges, as well as category frequencies. Pearson’s chi-square test and Fisher’s exact test were used.

Various forms of record-keeping were used over the 22 years, the most recent being REDCap, which began in 2019.

This research study has been approved by the Associate Director of Teaching and Research, the Research Review Committee, and the Hospital Ethics Committee, as well as the Administration of the Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan under research protocol number 1167.

## RESULTS

Of the 2183 patients with ASD treated during the study period, 415 were GFAs. Sociodemographic data are presented in *Table 1*.

The schooling of patients older than 36 months

who consulted since 2021, the year in which face-to-face classes resumed after the COVID-19 pandemic, was analyzed (*Table 2*). The average age was 60.5 months, with a range of 36 to 172 months. Fifty-three percent ( $n = 34$ ) attended regular school, and 29% ( $n = 19$ ) were not enrolled in school; however, of the latter, 63.2% ( $n = 12$ ) were between 36 and 48 months old at the time of consultation.

We highlight that, in relation to diagnosis, the most used tools were CARS, followed by ADOS-2 (*Table 3*). We also observe that 42% ( $n = 174$ ) of the population experienced delays, and 30% ( $n = 117$ ) did not adapt to formal assessments.

Epilepsy was the most common associated medical condition. Regarding perinatal history, the most common was prematurity (9.9%,  $n = 41$ ).

Most of the population analyzed received a diagnosis before 72 months of age. In the younger group, 39% ( $n = 134$ ) had language at the time of diagnosis, while among the older group, 76% ( $n = 53$ ) had verbal language ( $p < 0.001$ ) (*Table 4*).

Regarding developmental coefficients, older children generally had IQs consistent with their age; however, younger children did not adapt to the assessments ( $p < 0.001$ ). Girls with language skills were more likely to seek help for socialization challenges ( $p = 0.036$ ). In contrast, girls without language skills were more likely to seek help for communication and language challenges ( $p < 0.001$ ).

In the group of older girls without language, a higher frequency of epilepsy ( $p = 0.004$ ) and regression ( $p = 0.026$ ) was observed, as well as a greater tendency toward the presence of syndromic conditions ( $p = 0.08$ ) (*Table 4*).

About family history of ASD or broader autism phenotype, it was positive in 19.5% ( $n = 81$ ) of cases, among which 41.6% were siblings ( $n = 35$ ). The group with the highest percentage of family history is that of older girls with language (*Table 1*).

## DISCUSSION

As described in the literature,<sup>2</sup> in our population, the diagnosis of ASD is more frequent in males (4.25:1).

Kasee et al.<sup>23</sup> describe epilepsy as the medical condition most frequently associated with autism in girls and women, highlighting its stronger association with intellectual disability, older age, language difficulties, and severity. We have obtained the same data from our population, both in general and specifically from the nonverbal

**TABLE 1. General sociodemographic and clinical characteristics of the sample (n = 415)**

Characteristic	n (%)
Age: median (range) in months	46 (18-172)
Origin	
CABA	55 (13.2)
Suburbs	206 (49.6)
Province of Buenos Aires	44 (10.6)
Other provinces	30 (7.2)
Other country	1 (0.2)
Data missing	79 (19)
UBN, n (%)	
Yes	42 (10.1)
No	373 (89.9)
Social welfare	
Yes	223 (53.7)
No	170 (41)
Data missing	22 (5.3)
Medication*	
Not receiving	326 (78.5)
Anticonvulsants	48 (11.6)
Melatonin	7 (1.7)
Risperidone	23 (5.5)
Methylphenidate	5 (1.2)
Others	29 (7)
Head circumference	
Normal	290 (69.9)
Macrocephaly	27 (6.5)
Microcephaly	16 (3.9)
Not listed	82 (19.7)
Medical conditions**	
Epilepsy	43 (10.4)
Sleep disorder	41 (9.9)
Syndromic	35 (8.4)
Other	34 (8.2)
UDD (non-ID)	22 (5.3)
Feeding challenges	20 (4.8)
Obesity	17 (4.1)
Autoimmune diseases	14 (3.4)
Tumors	4 (0.9)
Gastrointestinal disorders	2 (0.5)
Perinatal history	
Yes	84 (20.2)
No	221 (53.3)
Not listed	110 (26.5)
Family history***	
ASD/BAP** siblings	35 (8.4)
ASD/BAP** non-siblings	46 (11.1)
Other UDD	140 (33.7)

ASD: autism spectrum disorder; BAP: broader autism phenotype; CABA: Autonomous City of Buenos Aires (by its Spanish acronym); ID: intellectual disability; UBN: unmet basic needs; UDD: unspecified developmental disorders.

\*Some patients received more than one medication simultaneously.

\*\*Some patients had more than one medical condition at the same time.

\*\*\*Some patients had more than one family member with a history of the condition.

**TABLE 2. Educational achievement of participants since 2021 (n = 65)**

Education	n (%)
Regular school	30 (46.1)
IEP/NTPA	4 (6.1)
Special school	9 (13.8)
Educational-therapeutic center	2 (3.1)
Not enrolled in school	19 (29.2)
Data missing	1 (1.5)

IEP/NTPA: individual educational project/non-teaching personal assistant.

**TABLE 3. Complementary tools used and their results**

Evaluation	n (%)
CARS	361 (87)
Mild (30-36.5)	94 (22.6)
Moderate-severe (37-60)	232 (55.9)
No score	13 (3.1)
Not listed	22 (5.3)
ADOS	148 (35.7)
Autism	91 (21.9)
Spectrum	45 (10.8)
No score	1 (0.2)
T* module	
Moderate-severe concern	6 (1.4)
Little to no concern	1 (0.2)
Not listed	4 (0.9)
SCQ	60 (14.5)
Scores	44 (10.5)
No score	16 (3.9)
ADI-R	19 (4.6)

\* Toddler module of the ADOS-2, used to assess young children (12-30 months) who do not yet use verbal language consistently. ADI-R: Autism Diagnostic Interview-Revised; ADOS-2: Autism Diagnostic Observation Schedule-2; CARS: Childhood Autism Rating Scale; SCQ: Social Communication Questionnaire.

GFA's group.

Regarding the age at diagnosis of our patients, 16% (n = 69) had a late diagnosis (LD), i.e., after 72 months, a slightly higher percentage than that described in the general population in developed countries.<sup>13</sup>

Among girls older than 72 months, we found two different groups: those with no language skills and those with language skills at the time of diagnosis. The group without language shows a greater association with intellectual disability and moderate-severe scores on the CARS. As shown in the results, this is also evident in relation to regression,<sup>23, 24</sup> comorbidities such as epilepsy, and a tendency to associate syndromic conditions. When reviewing the developmental trajectory of this group, in general, they first received a diagnosis of global developmental delay or ID, or their etiological diagnosis prevailed. Hence,

the diagnosis of ASD came later, in a second instance. This coincides with what was described by Young<sup>25</sup> (2018), who suggests that physicians are more likely to disregard the diagnosis of ASD in the presence of another condition, particularly intellectual disability, focusing solely on the latter diagnosis. These findings are consistent with what is currently described as profound autism.<sup>26</sup>

The other group of older girls is the one that could correspond to the FFA. As they possess language skills and a lower percentage of ID, they may employ more camouflage strategies and delay their diagnosis.<sup>27</sup> Camouflaging involves social learning skills and behavioral variation that depend on the environment. The conscious or unconscious use of strategies, learned explicitly or developed implicitly, that tend to reduce the characteristics of autism in social encounters, presenting a "more socially

TABLE 4. Comparison by age group and presence of language

Variable	Younger (<72 months) Without language n (%)	Younger (<72 months) With language n (%)	Older (≥72 months) Without language n (%)	Older (≥72 months) With language n (%)	p-value
Language	212 (61.3)	134 (38.7)	16 (23.2)	53 (76.8)	<0.001*
a) DQ/IQ					<0.001*
Accord	3 (1.4)	21 (15.7)	0 (0)	20 (37.7)	
Delay	96 (45.3)	50 (37.3)	11 (68.8)	17 (32.1)	
Discrepant	14 (6.6)	13 (9.7)	0 (0)	5 (9.4)	
Did not adapt	83 (39.2)	30 (22.4)	4 (25)	0 (0)	
Not performed	16 (7.5)	20 (14.9)	1 (6.3)	11 (20.8)	
Regression	21 (9.9)	4 (3.0)	4 (25)	1 (1.9)	Younger: 0.014** / Older: 0.026**
b) Medical conditions					
Epilepsy	20 (9.4)	14 (10.4)	5 (31.3)	1 (1.9)	0.004**
Syndromic condition	19 (8.9)	9 (6.7)	5 (31.3)	2 (3.8)	0.08**
Sleep disorder	27 (12.7)	9 (6.7)	1 (6.3)	4 (7.6)	Ns
Food challenges	11 (5.2)	2 (1.5)	1 (6.3)	6 (11.3)	Ns
Perinatal history	50 (23.6)	18 (13.4)	3 (18.8)	13 (24.5)	Ns
c) Reason for consultation					<0.001**
Communication and language	129 (60.9)	64 (47.8)	10 (62.5)	14 (26.4)	
Socialization	26 (12.3)	18 (13.4)	4 (25)	22 (41.5)	
Behavior	72 (34.0)	43 (32.1)	3 (18.8)	22 (41.5)	
d) CARS scale					<0.001*
Mild	25 (11.8)	52 (38.8)	1 (6.3)	17 (32.1)	
Moderate-severe	155 (73.1)	50 (37.3)	13 (81.3)	14 (26.4)	
No score	0 (0)	7 (5.2)	0 (0)	6 (11.3)	
Not administered	32 (15.1)	25 (18.7)	2 (12.5)	16 (30.2)	

CARS: Childhood Autism Rating Scale; DQ/IQ: developmental quotient/intelligence quotient.

\*p: chi-square test. \*\*p: Fisher's exact test.

Ns: not significant.

acceptable” facet, or compensating for these challenges.<sup>3</sup> In autobiographical descriptions of GFAs with ASD, the process of camouflaging can generate internalizing symptoms and challenges in the development of one's own identity, requiring prolonged periods of solitude to recover.<sup>10</sup> It should be noted that this is the only group in which the main reason for consultation was socialization, unlike the others, in which it was communication and language. Although research suggests that girls have greater social motivation than boys, it also indicates that they find it more challenging to maintain long-term relationships, whether in friendships or romantic partnerships.<sup>3,10</sup> This group also has the highest percentage of relatives diagnosed with ASD or the broad-spectrum disorder. The presence of a family history may have been a contributing factor to the diagnosis in this population, which, although late, was still earlier than in adulthood, as reported in the literature.<sup>5,7</sup> In addition, these adolescent girls and young women had the highest percentage

of eating challenges (mainly due to sensory processing difficulties), which is significant given the high prevalence of eating disorders in adult and adolescent women.<sup>10,28</sup>

The terms “female phenotype of ASD” and “profound autism” are operational and do not correspond to new diagnostic categories. However, they contribute to the description of the different functional profiles of our sample within the same diagnosis.

In relation to younger girls, regardless of language, the vast majority were associated with cognitive impairment or did not adapt to formal developmental assessments. This coincides with the description by Hervas,<sup>10</sup> who states that at these ages, delays are evident, and autism is more likely to be identified and diagnosed in addition to other associated developmental delays. In addition, they had similar rates of epilepsy and syndromic conditions. However, it is noteworthy that girls without language had a much higher rate of regression and, for the most

part, scored for severe autism on the CARS scale, unlike girls with language, who scored mild or did not score.

We acknowledge the limitations of this study, as it is conducted in a high-complexity hospital, which may introduce a referral bias due to the greater clinical comorbidities that patients tend to present. In addition, changes in databases over the years, while improving record-keeping and reliability, may have led to a loss of data. Another limitation is that we have not collected specific data on the deep interests and comorbidities in mental health of the GFAs who were followed up at CIND. It would also be enriching to have data on the experience of the diagnostic process for both families and patients themselves. This information would provide a more comprehensive view and serve as a starting point for future research aimed at improving the quality of life for GFAs.

Timely diagnosis would facilitate access to specific educational and therapeutic support. This should be structured within a rights framework that not only minimizes the challenges and obstacles described in the literature but also guarantees the functioning, full community participation, and quality of life of GFAs.

## CONCLUSION

This study described the population of GFAs with ASD being monitored at CIND, showing relevant differences according to age group and presence of language. In younger children, cognitive impairment predominated, with greater regression and severity in those without language.

In those who receive a later diagnosis, there is both the presence of health comorbidities and cognitive impairment at one extreme and the presence of communicative strengths typical of the so-called female phenotype at the other.

A timely diagnosis would facilitate access to specific educational and therapeutic support, ensuring the functioning, full community participation, and quality of life of GFAs. ■

## Acknowledgments




To the Psychopedagogy and Language Clinic Team of the Interdisciplinary Neurodevelopmental Clinic Service, and to the staff of the library at the Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan. To Dr. María Paula Vitale for her contributions to the statistical analysis.

## REFERENCES

1. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet*. 2018;392(10146):508-20. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2.
2. Global Burden of Disease Study 2021 Autism Spectrum Collaborators. The global epidemiology and health burden of the autism spectrum: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Psychiatry*. 2025;12(2):111-21. doi: 10.1016/S2215-0366(24)00363-8.
3. Hull L, Petrides KV, Mandy W. The female autism phenotype and camouflaging: a narrative review. *Rev J Autism Dev Disord*. 2020;7:306-17. doi: 10.1007/s40489-020-00197-9.
4. Baron-Cohen S, Lombardo M, Auyeung B, Ashwin E, Chakrabarti B, Knickmeyer R. Why are autism spectrum disorders conditions more prevalent in males? *PLoS Biol*. 2011;9(6):e1001081. doi: 10.1371/journal.pbio.1001081.
5. Hernández Layna C, Verde Cagiao M, Vidriales Fernández R, Plaza Sanz M, Gutiérrez Ruiz C. Dificultades y barreras para la detección y el diagnóstico. En Recomendaciones para la detección y el diagnóstico del trastorno del espectro del autismo en niñas y mujeres. Madrid: Confederación Autismo España; 2021:28-44.
6. Lord C, Charman T, Havdahl A, Carbone P, Anagnostou E, Boyd B, et al. The Lancet Commission on the future of care and clinical research in autism. *Lancet*. 2022;399(10321):271-334. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01541-5.
7. McCrossin R. Finding the true number of females with autistic spectrum disorder by estimating the biases in initial recognition and clinical diagnosis. *Children (Basel)*. 2022;9(2):272. doi: 10.3390/children9020272.
8. Attwood T, Grandin T, Faherty C, McIlwee Myers J, Snyder R, Wagner S, et al. Autism and girls. 2nd ed. Arlington (TX): Future Horizons; 2019.
9. Ochoa-Lubinoff C, Makol B, Dillon E. Autism in women. *Neurol Clin*. 2023;41(2):381-97. doi: 10.1016/j.ncl.2022.10.006.
10. Hervás A. Género femenino y autismo: infradetección y misdiagnósticos. *Medicina (B Aires)*. 2022;82(Suppl 1):37-42.
11. Lei J, Lecarie E, Jurayj J, Boland S, Sukhodolsky DG, Ventola P, et al. Altered neural connectivity in females, but not males with autism: preliminary evidence for the female protective effect from a quality-controlled diffusion tensor imaging study. *Autism Res*. 2019;12(10):1472-83. doi: 10.1002/aur.2180.
12. Milner V, McIntosh H, Colvert E, Happé F. A qualitative exploration of the female experience of autism spectrum disorder (ASD). *J Autism Dev Disord*. 2019;49(6):2389-402. doi: 10.1007/s10803-019-03906-4.
13. Russo FM, Rodríguez E, Cafiero PJ. Factores asociados al diagnóstico tardío del trastorno del espectro autista. *Med Infant*. 2023;30(4):373-81.
14. Davidovitch M, Gazit S, Patalon T, Leitner Y, Rotem RS. Late diagnosis of autism spectrum disorder: journey, parents' concerns, and sex influences. *Autism Res*. 2023;16(2):294-301. doi: 10.1002/aur.2869.
15. Lord C, Rutter M, DiLavore P, Risi S. Autism Diagnostic Observation Schedule. Los Angeles: Western Psychological Services; 2003.
16. Schopler E, Reichler RJ, Renner BR. The Childhood Autism Rating Scale (CARS). New York: Irvington Publishers; 1986.
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington (DC): APA; 1994.
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington (DC): APA; 2013.

19. Capute AJ, Accardo PJ. The Capute Scales: Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale (CAT/CLAMS). Baltimore (MD): Brookes Publishing; 1997.
20. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. 3rd ed. San Antonio (TX): Harcourt Assessment; 2006.
21. Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children. 5th ed. San Antonio (TX): Pearson; 2014.
22. Roid GH. Stanford-Binet Intelligence Scales. 5th ed. Itasca (IL): Riverside Publishing; 2003.
23. Kassee C, Babinski S, Tint A, Lunskey Y, Brown HK, Ameis SH, et al. Physical health of autistic girls and women: a scoping review. *Mol Autism*. 2020;11(1):84. doi: 10.1186/s13229-020-00380-z.
24. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2008;64(7):577-82. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.04.030.
25. Young H, Oreve MJ, Speranza M. Clinical characteristics and problems diagnosing autism spectrum disorder in girls. *Arch Pediatr*. 2018;25(6):399-403. doi: 10.1016/j.arcped.2018.06.008.
26. Hughes MM, Shaw KA, DiRienzo M, Durkin MS, Esler A, Hall-Lande J, et al. The prevalence and characteristics of children with profound autism, 15 sites, United States, 2000-2016. *Public Health Rep*. 2023;138(6):971-80. doi: 10.1177/00333549231163551.
27. Micai M, Caruso A, Fatta LM, Fulceri F, Scattoni ML. Gender differences in high-functioning autism: implications in everyday life and clinical settings. *Ital J Gender-Specific Med*. 2019;5(2):90-7. doi: 10.1723/3188.31668.
28. Brown CM, Stokes MA. Intersection of eating disorders and the female profile of autism. *Psychiatr Clin North Am*. 2020;43(4):735-43. doi: 10.1016/j.psc.2020.08.009.

# Identificación de niños en riesgo de faltar a teleconsultas: desarrollo de un modelo predictivo durante la pandemia por COVID-19

Mariano E. Ibarra<sup>1</sup> , Agustina del R. Sbruzzi<sup>1</sup> , Emiliano Gigliotti<sup>1</sup> , Romina A. Ledesma<sup>1</sup> , Pablo G. Domínguez<sup>1</sup>, Manuel Rodríguez Tablado<sup>2</sup> , Cecilia Palermo<sup>2</sup> , Guillermo Rojas<sup>2</sup> , Adrián R. Gómez<sup>3</sup> , María L. Peroni<sup>3</sup> , Analía J. Baum<sup>4</sup> , Diego H. Giunta<sup>3,5,6</sup> 

## RESUMEN

**Introducción.** Si bien el uso de la teleconsulta creció en forma exponencial desde la pandemia por COVID-19, el ausentismo a teleconsultas es un tema poco estudiado. Nos propusimos desarrollar y validar un modelo predictivo para identificar a pacientes con alto riesgo de faltar a teleconsultas.

**Métodos.** Cohorte retrospectiva. Incluimos teleconsultas desde 01/08/2020 al 31/03/2021. Incluimos como predictores las características clínicas de los pacientes, el historial de faltas, las características del turno, los determinantes sociales de la salud y las condiciones climáticas. Desarrollamos un modelo predictivo utilizando regresión logística multivariada de efectos mixtos.

**Resultados.** Incluimos 3339 turnos de teleconsulta, tasa de ausentismo del 11,35 % (IC95% 10,3-12,5). Dentro de los factores de riesgo de ausentismo, encontramos que la cobertura de salud pública (OR 2,2) y tener otros turnos el mismo día (OR 3,2) aumentaron la probabilidad de ausentismo. Por otro lado, tener una condición crónica (OR 0,5) y la cantidad de turnos previos solicitados (OR 0,7) se comportaron como factores protectores. El modelo predictivo final incluyó 19 variables y 4 interacciones, con un área bajo la curva ROC de 0,72 (IC95% 0,7-0,8) y una pendiente de calibración de 0,78 (IC95% 0,6-0,9), indicando un ligero sobreajuste.

**Conclusión.** En este estudio desarrollamos y validamos un modelo predictivo con capacidad para identificar a niños con alto riesgo de faltar a una teleconsulta. Este modelo es útil para guiar estrategias destinadas a disminuir el ausentismo a teleconsultas.

**Palabras clave:** teleconsulta; telemedicina; ausentismo; algoritmos de predicción; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10749>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10749.eng>

**Cómo citar:** Ibarra ME, Sbruzzi A del R, Gigliotti E, Ledesma RA, Domínguez PG, Rodríguez Tablado M, et al. Identificación de niños en riesgo de faltar a teleconsultas: desarrollo de un modelo predictivo durante la pandemia por COVID-19. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510749.

<sup>1</sup> Hospital General de Niños Pedro Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup> Gerencia de Gestión Información y Estadística, Ministerio de Salud, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup> Universidad Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>4</sup> Dirección General de Sistemas de Información Sanitaria, Ministerio de Salud, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>5</sup> Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>6</sup> Centro de Farmacoepidemiología, División de Epidemiología Clínica, Departamento de Medicina, Solna, Karolinska Institutet, Suecia.

**Correspondencia para** Mariano E. Ibarra: [marianoestebanibarra@gmail.com](mailto:marianoestebanibarra@gmail.com)

**Financiamiento:** Este estudio fue financiado por una Beca Salud Investiga del Ministerio de Salud de la Nación Convocatoria 2020-2021 otorgada a Mariano E. Ibarra y Diego H. Giunta.

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

**Recibido:** 12-5-2025

**Aceptado:** 26-9-2025



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

## INTRODUCCIÓN

El ausentismo en pediatría representa un desafío significativo, ya que se asocia con peores resultados en la salud de los pacientes<sup>1-3</sup> y contribuye al aumento de los gastos sanitarios principalmente por pérdida de ingresos.<sup>4,5</sup> Además, perpetúa las inequidades existentes en el acceso a la salud porque los pacientes de entornos socioeconómicos desfavorecidos tienen una mayor probabilidad de faltar a sus turnos programados.<sup>6</sup>

Desde la pandemia por COVID-19, las teleconsultas han experimentado un aumento significativo. A pesar de que se espera que su integración en la práctica pediátrica siga creciendo,<sup>7,8</sup> la investigación sobre el ausentismo en esta modalidad es todavía escasa. Este vacío de conocimiento contrasta con la amplia evidencia sobre las consultas presenciales, donde las tasas de ausentismo alcanzan un promedio del 23 %.<sup>9</sup> Comprender el fenómeno en el contexto virtual es, por lo tanto, fundamental.

Si bien existen estrategias para reducir el ausentismo, su implementación de forma universal (por ejemplo, enviando recordatorios a cada paciente) resulta costosa y poco eficiente.<sup>10,11</sup> Aquí es donde los modelos predictivos surgen como una herramienta de alto potencial. Estos modelos permiten identificar y estratificar los turnos según su probabilidad de ausentismo,<sup>12,13</sup> lo que facilita la implementación de intervenciones focalizadas y costo-efectivas, dirigidas únicamente a los pacientes con mayor riesgo.

Considerando el aumento de las teleconsultas pediátricas desde la pandemia por COVID-19 y la falta de información sobre los resultados de su implementación, nuestro objetivo fue estimar la tasa de ausentismo a teleconsultas durante la pandemia por COVID-19 en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE), identificar si existieron factores explicativos asociados, y desarrollar y validar un modelo predictivo de ausentismo a teleconsultas pediátricas.

## MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectiva. Incluimos todos los turnos de teleconsultas pediátricas agendadas para pacientes de 1 mes a 18 años en el HGNPE entre el 1 de agosto de 2020 y el 31 de marzo de 2021. Excluimos los turnos de teleconsulta espontáneos. El HGNPE, un centro pediátrico en la Ciudad de Buenos Aires, asiste principalmente a pacientes del Área Metropolitana

de la Ciudad de Buenos Aires. Para la atención ambulatoria, utiliza un sistema de historia clínica electrónica. Durante la pandemia por COVID-19, se implementó la teleconsulta (únicamente mediante videollamada o llamada telefónica) para asegurar la continuidad de la atención a distancia.

La unidad de análisis fue el turno de teleconsulta agendado. La variable de resultado fue ausentismo. Categorizamos como ausentes a todas las teleconsultas agendadas que no se realizaron, sin importar el motivo. Las cancelaciones no pudieron ser discriminadas, ya que el sistema de turnos no tenía opción de cancelación.

Evaluamos potenciales predictores de ausentismo de los siguientes dominios:

- 1. Características basales de los pacientes:** incluye variables demográficas y administrativas que construyen un perfil de riesgo inicial del paciente.
- 2. Proceso de solicitud de la teleconsulta:** incluye variables sobre la gestión del turno, como el tiempo de antelación con que fue solicitado. Un mayor lapso entre la solicitud y la consulta es un conocido factor de riesgo que incrementa la probabilidad de olvido.
- 3. Historial de turnos del paciente:** describe el comportamiento histórico del paciente respecto a sus citas previas (presenciales y teleconsultas). El comportamiento previo de un paciente es un predictor fuerte del comportamiento futuro.
- 4. Características de la teleconsulta agendada:** contiene información específica del turno, como el día, la hora y la especialidad. Su inclusión permite al modelo identificar patrones temporales y logísticos, ya que ciertos horarios o la superposición con otros turnos pueden generar conflictos de agenda que aumenten el riesgo de ausentismo.
- 5. Características clínicas y comorbilidades del paciente:** resume la condición de salud del paciente, destacando la presencia de enfermedades crónicas.
- 6. Determinantes sociales de salud:** incorpora indicadores socioeconómicos y demográficos a nivel poblacional para contextualizar el entorno de los pacientes y su familia. Decidimos evaluar variables como la proporción de adultos mayores o de mujeres en edad fértil porque, a falta de datos individuales sobre la estructura familiar en la historia clínica, estos indicadores actúan como un *proxy* del entorno del paciente.

**7. Características del clima:** incluye variables meteorológicas del día de la consulta para explorar si las condiciones climáticas influyen en el ausentismo a teleconsultas.

**8. Aislamiento social:** períodos de aislamiento (ASPO)<sup>14</sup> y distanciamiento (DISPO)<sup>15</sup> social durante la pandemia. Aporta información sobre cambios en el comportamiento social y el acceso a la consulta.

Incluimos como material complementario la operacionalización completa y detallada de todas las variables de estudio.

Extrajimos la información administrativa y clínica de la historia clínica electrónica (HCE). Solicitamos al Servicio Meteorológico Nacional las variables climáticas.<sup>16</sup> Los datos retrospectivos sobre los determinantes sociales de la salud suelen estar ausentes en las historias clínicas.<sup>17</sup> Para superar este problema, construimos los predictores de los determinantes sociales de salud con datos agregados a nivel del radio censal (agrupa en promedio 300 viviendas y es la mínima unidad utilizada para la recolección de los datos rutinarios de censos poblacionales en nuestro país) del Censo Nacional de Población, Hogares y Vivienda 2010.<sup>18</sup> Asignamos el radio censal correspondiente a cada paciente utilizando georreferenciamiento.

### Análisis estadístico

Dividimos la muestra aleatoriamente en un grupo de generación (2/3 de la muestra) y un grupo de validación (1/3 de la muestra). Evaluamos en el grupo de generación la asociación univariada entre cada potencial predictor y ausentismo utilizando un modelo de regresión logística de efectos mixtos considerando la natural agrupación entre las teleconsultas agendadas del mismo paciente. Utilizamos una ordenada al origen aleatoria (efecto aleatorio) y cada factor como efecto fijo. Estimamos los odds ratio (OR) para ausentismo con sus intervalos de confianza del 95 % (IC95%) y sus *p* valores.

Incorporamos las variables significativas en el análisis univariado y todas aquellas consideradas de relevancia para generar varios modelos alternativos. Evaluamos la colinealidad entre predictores gráficamente y con el coeficiente de correlación de Pearson. Evaluamos la presencia de interacción con términos de interacción solo para combinaciones de 2 variables con sentido clínico a criterio del equipo de investigadores. Excluimos variables colineales y consideramos

solo las interacciones significativas para su inclusión en los modelos. Evaluamos la confiabilidad de la estimación de la cuadratura del modelo y consideramos como candidatos solo los modelos con diferencias relativas menores a 0,01 para cada parámetro estimado. Comparamos los distintos modelos predictivos alternativos utilizando el Criterio de Información de Akaike (AIC) y la performance diagnóstica del modelo utilizando curvas ROC. Finalmente, seleccionamos el modelo con mayor área bajo la curva ROC y menor AIC.

Validamos el modelo seleccionado estimando la discriminación (área bajo la curva ROC) y la calibración (*calibration in the large* [CITL] y pendiente de calibración) en el conjunto de datos de generación y validación.<sup>19</sup> CITL compara la media de probabilidades predichas con la media de probabilidades observadas. Cuando CITL > 0, el modelo subestima la probabilidad de ausentismo (la probabilidad de ausentismo observada es mayor a la predicha por el modelo). Cuando CITL < 0, el modelo sobreestima la probabilidad de ausentismo (la probabilidad predicha por el modelo es mayor que la observada). La pendiente de calibración indica si la calibración se mantiene en todo el rango de observaciones. Una pendiente < 1 indica sobreajuste. Por el contrario, una pendiente > 1 sugiere subajuste.

Consideramos significativo un valor de *p* < 0,05. El análisis estadístico se realizó utilizando el *software* STATA versión 16 (Texas USA).

### Consideraciones éticas

Los datos fueron anonimizados para proteger la privacidad y confidencialidad de los pacientes. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación institucional (número de registro 2392) y registrado en ClinicalTrials.gov (NCT04736680).

### RESULTADOS

Incluimos 3339 teleconsultas agendadas correspondientes a 2378 pacientes con un promedio de 1,4 teleconsultas agendadas por paciente. Asignamos aleatoriamente 2226 teleconsultas al grupo de generación y 1113 al grupo de validación. El flujo de inclusión de teleconsultas se muestra en la *Figura 1*.

La mediana de edad de los pacientes fue de 6,37 años sin predominio de sexo biológico. La mayoría de los pacientes tenían domicilio

TABLA 1. Características de todas las teleconsultas (n = 3339)

	Total (n = 3339)	Presentes (n = 2960)	Ausentes (n = 379)
<b>Características basales de los pacientes</b>			
Edad en años <sup>1</sup>	6,37 (2,66-11,30)	6,34 (2,55-11,42)	6,51 (2,94-10,61)
Sexo femenino	49,96 % (1668)	50,34 % (1490)	46,97 % (178)
Domicilio en CABA	31,30 % (1045)	29,80 % (882)	43,10 % (163)
Cobertura de salud pública exclusiva	72,96 % (2436)	71,69 % (2122)	82,85 % (314)
Cantidad de problemas en la HIS <sup>1</sup>	2 (1-4)	2 (1-5)	1 (1-3)
Distancia (km) hasta el Hospital <sup>1</sup>	21 (7-28)	21 (7-28)	16 (6-27)
Tiempo (min) hasta el Hospital <sup>1</sup>	25 (14-37)	25 (14-37)	22 (13-37)
<b>Características del proceso de solicitud de la teleconsulta</b>			
Medio utilizado para la obtención del turno			
Mesón de turnos	91,73 % (3063)	92,74 % (2745)	83,91 % (318)
Call center	8,27 % (276)	7,26 % (215)	16,09 % (61)
Tiempo transcurrido desde que obtuvo el turno hasta la teleconsulta en días <sup>1</sup>	1,81 (0,16-5,81)	1,75 (0,11-5,44)	2,00 (1,00-6,85)
Modalidad de comunicación de la teleconsulta			
Llamada telefónica	85,89 % (1455)	87,47 % (1299)	74,64 % (156)
Videollamada	14,11 % (239)	12,53 % (186)	25,36 % (53)
<b>Historial del paciente</b>			
Cantidad de turnos previos solicitados a cada turno de teleconsulta <sup>1</sup>	1 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-2)
Porcentaje de turnos previos perdidos a cada turno de teleconsulta <sup>1</sup>	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Cantidad de turnos previos de teleconsulta solicitados a cada turno de teleconsulta <sup>1</sup>	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)
Porcentaje de turnos previos de teleconsulta perdidos a cada turno de teleconsulta <sup>1</sup>	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Cantidad de turnos previos presenciales solicitados a cada turno de teleconsulta <sup>1</sup>	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-2)
Porcentaje de turnos previos presenciales perdidos a cada turno de teleconsulta <sup>1</sup>	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Internación al momento del turno	1,23 % (41)	1,28 % (38)	0,79 % (3)
Internación previa al momento del turno	16,35 % (546)	16,79 % (497)	12,93 % (49)
Muerte previa al momento del turno	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)
<b>Características de la teleconsulta agendada</b>			
Teleconsulta de primera vez paciente	67,12 % (2241)	66,42 % (1966)	72,56 % (275)
Hora del día del turno			
8	15,15 % (506)	15,41 % (456)	13,19 % (50)
9	19,05 % (636)	18,85 % (558)	20,58 % (78)
10	17,67 % (590)	17,84 % (528)	16,36 % (62)
11	21,41 % (715)	21,52 % (637)	20,58 % (78)
12	10,06 % (336)	10,14 % (300)	9,50 % (36)
13	10,30 % (344)	10,24 % (303)	10,82 % (41)
14 o más	6,35 % (212)	6,01 % (178)	8,97 % (34)
Horas de alta falta	24,47 % (817)	23,82 % (705)	29,55 % (112)
Día de la semana de la teleconsulta			
lunes	23,96 % (800)	23,61 % (699)	26,65 % (101)
martes	16,17 % (540)	16,72 % (495)	11,87 % (45)
miércoles	22,88 % (764)	23,38 % (692)	19,00 % (72)
jueves	19,05 % (636)	18,72 % (554)	21,64 % (82)
viernes	17,94 % (599)	17,57 % (520)	20,84 % (79)
Días de alta falta	60,95 % (2035)	59,90 % (1773)	69,13 % (262)
Mes de la teleconsulta			
enero	12,58 % (420)	12,53 % (371)	12,93 % (49)
febrero	10,30 % (344)	9,43 % (279)	17,15 % (65)
marzo	7,61 % (254)	7,64 % (226)	7,39 % (28)

abril	8,18 % (273)	8,48 % (251)	5,80 % (22)
agosto	16,32 % (545)	17,40 % (515)	7,92 % (30)
septiembre	17,58 % (587)	18,55 % (549)	10,03 % (38)
octubre	13,30 % (444)	11,93 % (353)	24,01 % (91)
noviembre	6,05 % (202)	5,78 % (171)	8,18 % (31)
diciembre	8,09 % (270)	8,28 % (245)	6,60 % (25)
Meses de alta falta	16,35 % (546)	15,20 % (450)	25,33 % (96)
Presencia de otros turnos ese mismo día en el hospital	14,32 % (478)	13,14 % (389)	23,48 % (89)
Presencia de otros turnos ese mismo día en cualquier efector	0,63 % (21)	0,61 % (18)	0,79 % (3)
Presencia de otros turnos a esa misma hora y día en el hospital	0,24 % (8)	0,20 % (6)	0,53 % (2)
Presencia de otros turnos a esa misma hora y día en cualquier efector	0,03 % (1)	0,03 % (1)	0 % (0)
<b>Servicio o especialidad pediátrica</b>			
Clínica	57,41 % (1917)	56,15 % (1662)	67,28 % (255)
Adolescencia	4,46 % (149)	4,43 % (131)	4,75 % (18)
Reumatología	3,59 % (120)	3,95 % (117)	0,79 % (3)
Nefrología	3,83 % (128)	4,12 % (122)	1,58 % (6)
Inmunología	3,14 % (105)	3,45 % (102)	0,79 % (3)
Neumonología	6,47 % (216)	6,32 % (187)	7,65 % (29)
Otorrinolaringología	8,36 % (279)	8,28 % (245)	8,97 % (34)
Dermatología	3,53 % (118)	3,51 % (104)	3,69 % (14)
Salud Mental	4,13 % (138)	4,43 % (131)	1,85 % (7)
Otra	5,06 % (169)	5,37 % (159)	2,64 % (10)
Especialidad de alta falta	78,02 % (2605)	76,45 % (2263)	90,24 % (342)
<b>Características clínicas y comorbilidades del paciente</b>			
Paciente con enfermedad crónica	51,60 % (1723)	53,18 % (1574)	39,31 % (149)
Enfermedades infecciosas	40,28 % (1345)	41,08 % (1216)	34,04 % (129)
Problemas relacionados a COVID-19	30,01 % (1002)	30,41 % (900)	26,91 % (102)
Enfermedades neurológicas	15,96 % (533)	16,28 % (482)	13,46 % (51)
Enfermedades del sistema respiratorio	14,53 % (485)	14,70 % (435)	13,19 % (50)
Enfermedades cardiológicas	14,26 % (476)	14,83 % (439)	9,76 % (37)
Salud mental	9,88 % (330)	10,24 % (303)	7,12 % (27)
Enfermedades de la piel, de las faneras o estomatológicas	9,40 % (314)	9,83 % (291)	6,07 % (23)
Trastornos del neurodesarrollo	7,10 % (237)	7,16 % (212)	6,60 % (25)
Enfermedades del sistema genitourinario	8,15 % (272)	8,78 % (260)	3,17 % (12)
Enfermedades gastroenterológicas	7,19 % (240)	7,57 % (224)	4,22 % (16)
Vulnerabilidad social o violencia familiar	7,25 % (242)	7,43 % (220)	5,80 % (22)
Enfermedades alérgicas	6,89 % (230)	7,50 % (222)	2,11 % (8)
Enfermedades otorrinolaringológicas	4,88 % (163)	5,14 % (152)	2,90 % (11)
Enfermedades oncohematológicas	5,36 % (179)	5,74 % (170)	2,37 % (9)
Enfermedades traumatológicas	4,07 % (136)	4,32 % (128)	2,11 % (8)
Enfermedades reumatológicas	3,92 % (131)	4,26 % (126)	1,32 % (5)
Enfermedades inmunológicas	4,04 % (135)	4,39 % (130)	1,32 % (5)
Enfermedades endocrinológicas	3,98 % (133)	4,39 % (130)	0,79 % (3)
Enfermedades ginecológicas	2,79 % (93)	2,94 % (87)	1,58 % (6)
Enfermedades genéticas	2,19 % (73)	2,36 % (70)	0,79 % (3)
<b>Determinantes sociales agrupados a nivel del radio censal</b>			
Porcentaje de población de 65 años y más <sup>2</sup>	13,16 (6,56)	13,12 (6,55)	13,49 (6,65)
Porcentaje de población de 80 años y más <sup>1</sup>	3,53 (1,68-5,30)	3,48 (1,68-5,30)	3,89 (1,68-5,30)
Relación de niños menores de 5 años/mujeres en edad fértil (fecundidad) <sup>2</sup>	27,28 (9,18)	27,26 (9,09)	27,44 (9,87)
Índice de envejecimiento <sup>1</sup>	74,8 (32,23-104,19)	72,43 (32,23-103,31)	83,98 (33,00-112,79)
Porcentaje de mujeres en edad fértil <sup>2</sup>	49,52 (5,24)	49,53 (5,24)	49,45 (5,25)
Porcentaje de población nacida en el extranjero <sup>1</sup>	6,59 (4,60-12,93)	6,59 (4,56-12,46)	8,47 (4,94-16,14)
Tasa de analfabetismo <sup>1</sup>	0,70 (0,32-1,64)	0,70 (0,33-1,63)	0,68 (0,27-1,77)
Proporción de personas que nunca asistió a la escuela <sup>1</sup>	1,39 (0,75-2,64)	1,39 (0,75-2,64)	1,48 (0,75-2,63)
Porcentaje de personas con educación terciaria/superior <sup>1</sup>	20,75 (8,16-34,67)	20,75 (8,16-34,67)	21,12 (8,92-34,95)

Porcentaje de población que usa computadora <sup>2</sup>	61,38 (12,65)	61,30 (12,53)	62,03 (13,50)
Porcentaje de hogares con hacinamiento crítico <sup>1</sup>	1,77 (0,63-5,32)	1,68 (0,63-5,32)	1,77 (0,63-5,32)
Porcentaje de hogares con agua de red en el hogar <sup>1</sup>	97,65 (88,37-99,23)	97,65 (88,37-99,23)	97,65 (88,37-99,26)
Porcentaje de hogares sin desagüe de inodoro a red pública <sup>1</sup>	8,11 (0,77-93,23)	9,49 (0,85-94,35)	3,7 (0,45-72,22)
Porcentaje de hogares con necesidades básicas insatisfechas <sup>1</sup>	5,63 (1,91-19,27)	5,63 (1,91-19,27)	5,75 (1,62-19,27)
Índice de dependencia potencial <sup>2</sup>	51,42 (6,7)	51,42 (6,67)	51,43 (7,06)
Tasa de actividad <sup>2</sup>	70,23 (4,37)	70,21 (4,38)	70,41 (4,31)
Tasa de desocupación <sup>2</sup>	5,85 (2,81)	5,87 (2,84)	5,77 (2,48)
Tasa de empleo <sup>2</sup>	66,14 (4,92)	66,12 (4,96)	66,35 (4,62)
<b>Características del clima</b>			
Temperatura máxima diaria en °C <sup>2</sup>	24,23 (5,41)	24,16 (5,49)	24,76 (4,70)
Temperatura mínima diaria en °C <sup>2</sup>	15,16 (4,54)	14,58 (5,55)	15,16 (4,54)
Temperatura media diaria en °C <sup>2</sup>	19,29 (5,10)	19,22 (5,19)	19,82 (4,26)
Sensación térmica máxima diaria en °C <sup>2</sup>	24,21 (5,73)	24,15 (5,83)	24,66 (4,95)
Sensación térmica mínima diaria en °C <sup>2</sup>	14,85 (5,68)	14,78 (5,80)	15,4 (4,62)
Precipitación diaria en mm <sup>1</sup>	0,00 (0,00-0,10)	0,00 (0,00-0,10)	0,00 (0,00-0,30)
Presión barométrica diaria en hPa <sup>2</sup>	1012,90 (5,81)	1012,88 (5,89)	1013,10 (5,15)
Humedad relativa del aire diaria en % <sup>2</sup>	0,65 (0,13)	0,65 (0,13)	0,66 (0,12)
<b>Características de la pandemia</b>			
Tipo de aislamiento			
ASPO	49,18 % (1642)	49,73 % (1472)	44,85 % (170)
DISPO	50,82 % (1697)	50,27 % (1488)	55,15 % (209)

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, HIS: historia integral de salud, Hospital: Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, ASPO: aislamiento social preventivo y obligatorio, DISPO: distanciamiento social preventivo y obligatorio.

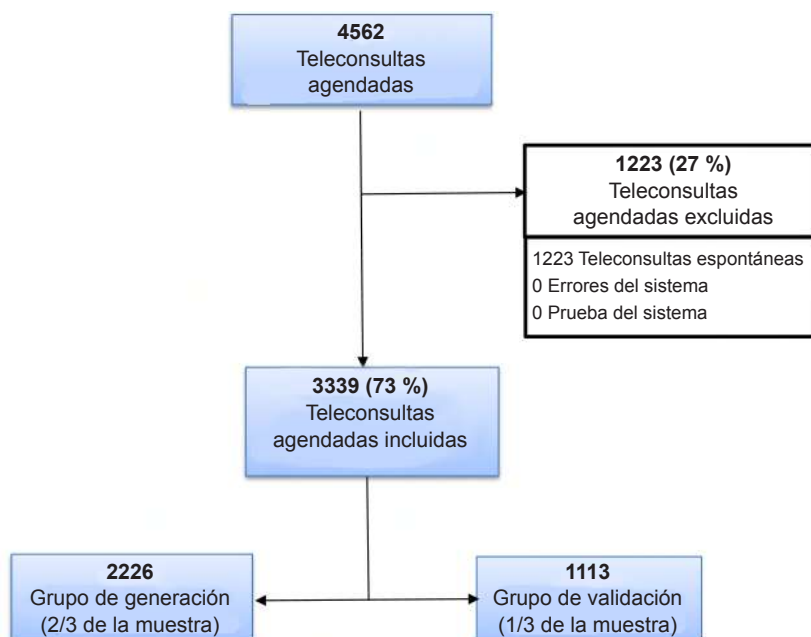
Variables categóricas: % (N).

Variables continuas: 1. mediana (intervalo intercuartílico); 2. media (desviación estándar) según la distribución observada.

fuera de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) (mediana de distancia al HGNPE de 21 km) y cobertura de salud pública exclusiva.

En la *Tabla 1* se detallan las características de las teleconsultas. En material complementario *Tabla S-1*, se describen las características

FIGURA 1. Flujo de inclusión de teleconsultas



basales de los pacientes.

De las 3339 teleconsultas incluidas, 379 no fueron realizadas (ausentismo 11,35 %, IC95% 10,32-12,47).

La cobertura de salud pública exclusiva, residir fuera de CABA, nacionalidad extranjera y tener otro turno agendado en el mismo día se asociaron con mayor riesgo de ausentismo. Identificamos como factores protectores tener una condición crónica, la cantidad de turnos previos de teleconsulta y la solicitud del turno en persona. En la *Figura 2* se presentan los principales predictores evaluados. En la *Tabla S-2* en material complementario, se describen todos los predictores evaluados.

El modelo predictivo final incluyó 19 variables, 1996 observaciones de 2226 posibles, un AIC de 1244,9 y un ABC de 0,77 (IC95% 0,74-0,81). La modalidad de teleconsulta fue excluida debido a un 50 % de datos perdidos. En la *Tabla 2* se

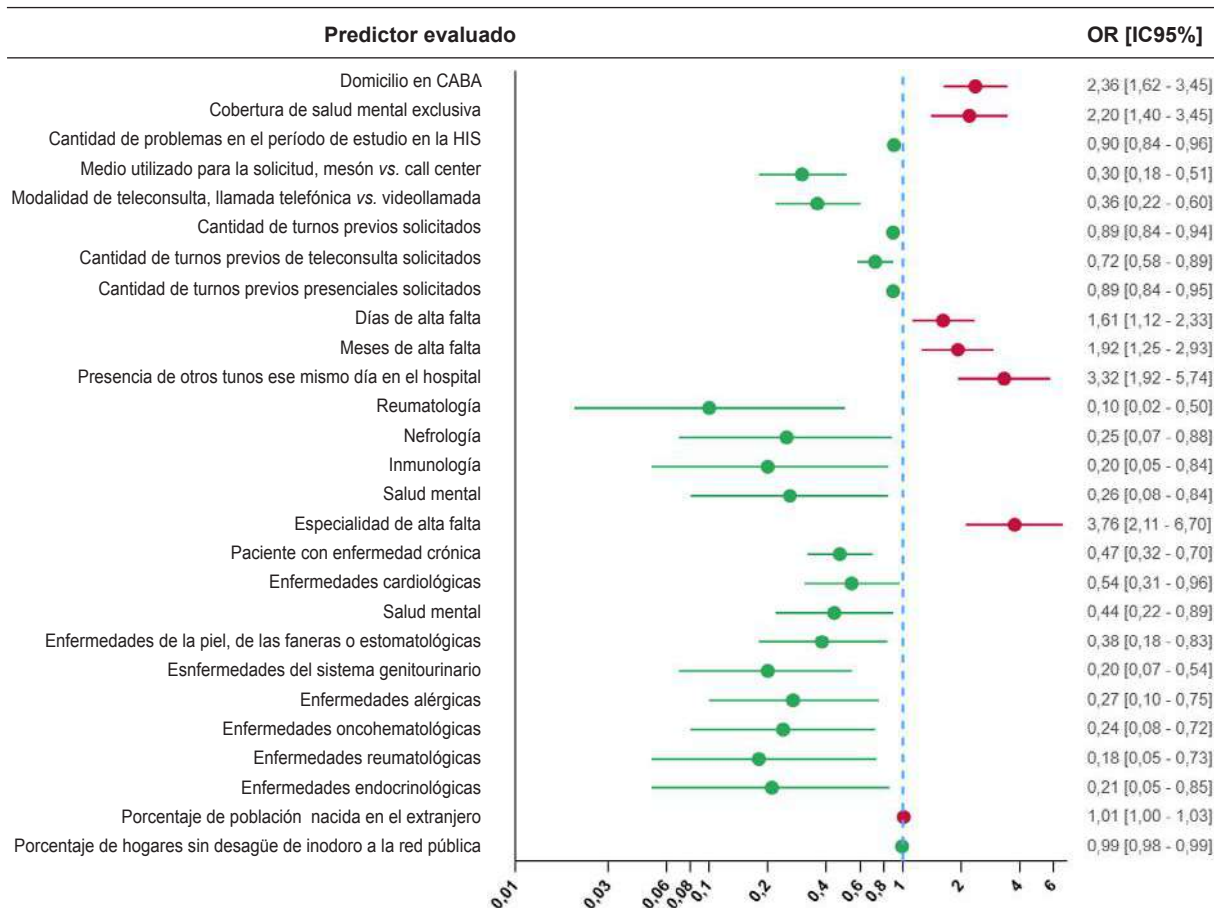
presenta el modelo predictivo final.

Con respecto a la discriminación, el área bajo la curva ROC en el grupo de turnos de generación fue de 0,77 (IC95% 0,74-0,81), y de 0,72 (IC95% 0,67-0,77) en el grupo de turnos de validación. En la *Figura 3* se presentan las curvas ROC para los grupos de generación y validación.

Con respecto a la calibración, la comparación entre los valores observados y predichos se presenta en la *Figura 3*. En el grupo de validación, CITL fue -0,39 (IC95% -0,79-0,01) y la pendiente de calibración fue 0,78 (IC95% 0,59-0,97).

Finalmente, en la *Tabla 3* se presenta la performance diagnóstica del modelo para diferentes puntos de corte de probabilidad predicha. Exploramos tres escenarios hipotéticos potencialmente útiles aplicando el modelo predictivo de ausentismo, y proporcionamos una breve descripción en el material complementario "Aplicaciones del modelo".

**FIGURA 2. Representación gráfica de la medida de efecto de los principales predictores evaluados**



La línea punteada azul representa el no efecto. En verde se observan los factores protectores y en rojo los factores de riesgo. CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; HIS: historia integral de salud.

**TABLA 2. Modelo predictivo final. Se presentan las variables y los términos de interacción incluidos junto con los OR y sus *p* valores**

	OR	IC95%	<i>p</i>
<b>Variables</b>			
Domicilio en CABA	0,36	0,13-1,05	0,062
Medio utilizado para la obtención del turno	0,30	0,17-0,54	<0,001
Cobertura de salud pública exclusiva	0,77	0,44-1,35	0,371
Paciente con enfermedad crónica	0,28	0,12-0,64	0,003
Cantidad de problemas en el período de estudio en la HIS	0,84	0,71-0,99	0,042
Cantidad de turnos previos de teleconsulta solicitados a cada turno de teleconsulta	0,76	0,59-0,97	0,030
Cantidad de turnos previos solicitados a cada turno de teleconsulta	1,03	0,97-1,09	0,378
Porcentaje de turnos previos perdidos a cada turno de teleconsulta	2,14	0,95-4,82	0,065
Presencia de otros turnos ese mismo día en el hospital	4,34	2,87-6,57	<0,001
Días de alta falta	1,31	0,96-1,80	0,090
Horas de alta falta	1,30	0,92-1,82	0,134
Mes de la teleconsulta			
febrero	1,55	0,87-2,77	0,134
marzo	0,95	0,47-1,91	0,883
abril	0,52	0,23-1,19	0,120
agosto	0,17	0,07-0,43	<0,001
septiembre	0,15	0,06-0,38	<0,001
octubre	0,71	0,35-1,44	0,343
noviembre	0,67	0,31-1,41	0,288
diciembre	0,96	0,48-1,91	0,901
Servicio o especialidad pediátrica			
Adolescencia	0,71	0,36-1,49	0,364
Reumatología	0,10	0,01-0,77	0,027
Nefrología	0,46	0,15-1,47	0,192
Inmunología	0,43	0,11-1,61	0,210
Neumonología	0,92	0,50-1,69	0,793
Otorrinolaringología	0,41	0,21-0,78	0,007
Dermatología	0,61	0,25-1,48	0,273
Salud Mental	0,24	0,08-0,76	0,015
Otro	0,47	0,14-1,53	0,209
Enfermedades del sistema genitourinario	0,48	0,19-1,16	0,103
Enfermedades alérgicas	0,43	0,18-1,05	0,065
Porcentaje de mujeres en edad fértil	0,96	0,91-1,00	0,074
Proporción de personas que nunca asistió a la escuela	1,13	0,96-1,33	0,146
Índice de dependencia potencial	1,01	0,98-1,04	0,692
Temperatura mínima diaria en °C	0,94	0,89-0,99	0,014
<b>Términos de interacción</b>			
Domicilio en CABA * Medio utilizado para la obtención del turno	2,82	1,25-6,40	0,012
Domicilio en CABA * Cobertura de salud pública exclusiva	2,19	0,88-5,46	0,092
Paciente con enfermedad crónica * Cobertura de salud pública exclusiva	2,50	1,10-5,73	0,030
Paciente con enfermedad crónica * Cantidad de problemas en el período de estudio en la HIS	1,16	0,97-1,39	0,097

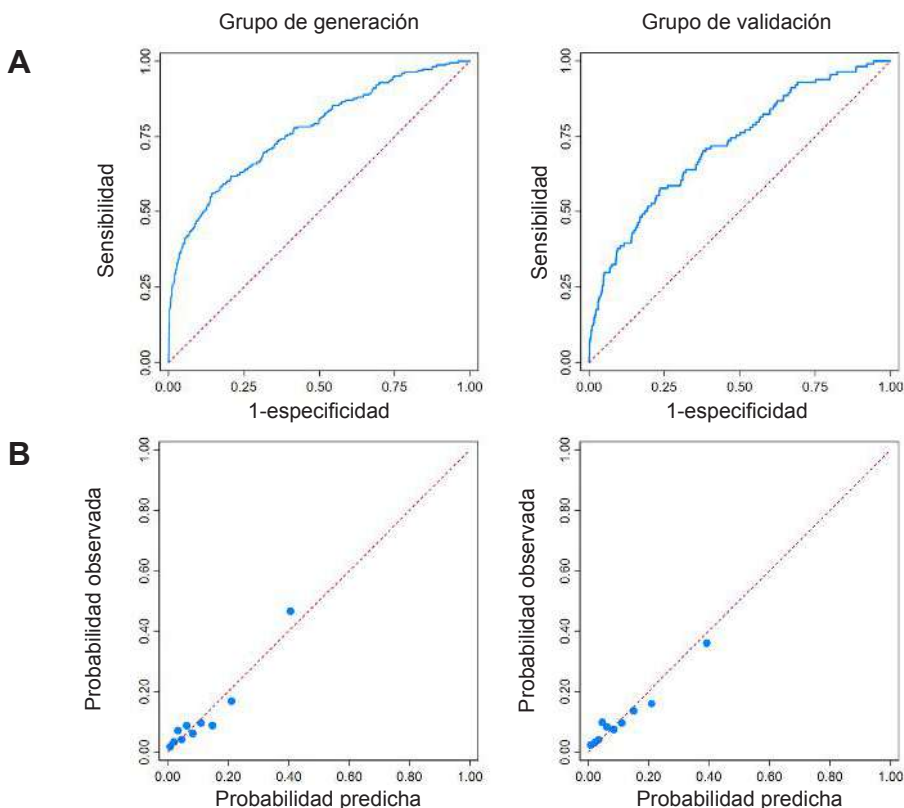
OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confianza del 95 %, CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, HIS: historia integral de salud.

## DISCUSIÓN

En este estudio analizamos el ausentismo a teleconsultas pediátricas durante la pandemia por COVID-19 en un hospital pediátrico de la red de efectores públicos de CABA. Estimamos una tasa de ausentismo del 11,35 %, similar a la reportado por Howie *et al.* (8,1 %) <sup>20</sup> y menor a lo reportado

por Chakawa *et al.* (25,8 %) <sup>21</sup> ambos estudios realizados en Estados Unidos. La variabilidad en la tasa de ausentismo es un fenómeno conocido en las consultas presenciales que pareciera repetirse en las teleconsultas. <sup>9</sup> La tasa de ausentismo a teleconsultas en pandemia podría haber sido menor a la reportada pre-pandemia. <sup>22</sup>

**FIGURA 3. A: curvas ROC de probabilidad predichas para los grupos de generación y validación. B: gráficos de calibración del modelo predictivo para los grupos de generación y validación**



Drerup *et al.* mostraron que la tasa de ausentismo en Ohio a teleconsultas en pandemia fue del 7,5 %, menor al 29,8 % reportado para consultas presenciales prepandemia en la misma población.<sup>23</sup> La tasa estimada en este estudio está dentro de las más bajas descritas.<sup>9</sup>

La cobertura de salud pública exclusiva es un marcador de vulnerabilidad social y se comportó como factor de riesgo para ausentismo, lo que coincide con los hallazgos reportados en la literatura en consultas presenciales.<sup>24</sup> No encontramos asociación entre el historial de faltas del paciente y ausentismo a teleconsultas aunque es un factor que se relaciona con ausentismo en consultas presenciales.<sup>25</sup> Una explicación posible es que la implementación de la teleconsulta era nueva en nuestro entorno y la información sobre el historial previo de faltas de los pacientes era limitada.

La cantidad de turnos previos solicitados, la cantidad de problemas registrados en la HCE y presencia de enfermedad crónica se comportaron como factores protectores de ausentismo. En consonancia con nuestros hallazgos, Yang *et al.*<sup>26</sup>

observaron una disminución en la tasa de ausentismo en pacientes con condiciones médicas más graves en Nueva Zelanda. Esto sugiere que la gravedad de la condición médica de un paciente podría influir en su adherencia a las teleconsultas.

La regresión logística es la estrategia más utilizada para desarrollar modelos predictivos de ausentismo.<sup>27,28</sup> Decidimos utilizar un modelo de regresión logística de efectos mixtos porque este enfoque considera que los turnos de un mismo paciente se parecen entre sí más que al resto de los turnos. Para abordar en forma integral los objetivos de estudio, incorporamos datos administrativos, sociales, clínicos y del clima. Priorizamos fuentes de datos de alta disponibilidad en la mayoría de los entornos de atención médica para facilitar la potencial generalización y aplicación en el mundo real de nuestros hallazgos.

Nuestro modelo presenta un ABC de 0,77, similar a lo reportado para consultas presenciales en niños<sup>29</sup> y adultos.<sup>30</sup> Al evaluar la validación del modelo, el valor para CITL incluyó al 0,

**TABLA 3. Performance diagnóstica para diferentes puntos de corte de probabilidad predicha por el modelo**

Probabilidad predicha	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
<b>0,01</b>	99,1 % (95,2-100)	5,8 % (4,4-7,5)	11,6 % (9,7-13,8)	98,1 % (90,1-100)
<b>0,03</b>	93,9 % (87,8-97,5)	21,1 % (18,5-23,9)	12,9 % (10,7-15,4)	96,5 % (92,9-98,6)
<b>0,05</b>	82,5 % (74,2-88,9)	40,7 % (37,5-44,0)	14,8 % (12,1-17,8)	94,9 % (92,9-96,9)
<b>0,10</b>	64,0 % (54,5-72,8)	65,1 % (61,9-68,2)	18,6 % (14,9-22,8)	93,6 % (91,4-95,3)
<b>0,15</b>	52,6 % (43,1-62,1)	78,9 % (76,1-81,5)	23,7 % (18,6-29,4)	93,0 % (91,0-94,7)
<b>0,20</b>	39,5 % (30,4-49,1)	88,0 % (85,7-90,0)	29,0 % (22,0-36,9)	92,1 % (90,1-93,8)
<b>0,25</b>	32,5 % (24,0-41,9)	92,5 % (90,5-94,1)	34,9 % (25,9-44,8)	91,6 % (89,7-93,4)
<b>0,30</b>	26,3 % (18,5-35,4)	95,3 % (93,7-96,6)	41,4 % (29,7-53,2)	91,2 % (89,2-92,9)
<b>0,40</b>	16,7 % (10,3-24,8)	97,8 % (96,6-98,7)	48,7 % (32,4-65,2)	90,4 % (88,4-92,2)
<b>0,50</b>	9,7 % (4,9-16,6)	99,3 % (98,6-99,8)	64,7 % (38,3-85,8)	89,8 % (87,8-91,6)
<b>0,60</b>	5,3 % (1,9-11,1)	99,9 % (99,4-100)	85,7 % (42,1-99,6)	89,4 % (87,4-91,2)
<b>0,70</b>	1,75 % (0,2-6,2)	99,9 % (99,4-100)	66,7 % (9,43-99,2)	89,1 % (87,0-90,9)

Se presentan los valores sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %.

indicando que las probabilidades predichas por el modelo fueron similares a las observadas en el grupo de validación. La pendiente de calibración fue ligeramente menor a 1 indicando un sobreajuste del modelo en el grupo de validación. Lamentablemente, no podemos comparar estos resultados en forma directa con otros trabajos por la falta de modelos predictivos de ausentismo a teleconsultas en pediatría.<sup>27</sup>

Este estudio tiene limitaciones. En primer lugar, no estudiamos las causas del ausentismo. Esto podría restringir la aplicabilidad práctica del modelo, ya que las intervenciones efectivas deben orientarse a resolver las causas de ausentismo. En segundo lugar, no contamos con información sobre las familias. El fenómeno de ausentismo en pediatría tiene relación con las características familiares y de los cuidadores.<sup>31,32</sup> En tercer lugar, no evaluamos el efecto de la modalidad de comunicación por falta de información. En cuarto lugar, el tamaño muestral es pequeño en relación con otros estudios.<sup>25</sup> Esto se debe a que el modelo se desarrolló durante la implementación del sistema, mientras que los

estudios que figuran en la bibliografía suelen abarcar períodos de varios años.<sup>27</sup> Si bien con un tamaño muestral relativamente pequeño la selección de predictores podría ser inestable, la discriminación y calibración de nuestro modelo son adecuadas.

La población de estudio tenía en su mayoría cobertura de salud pública exclusiva, por lo tanto, representa a los estratos más vulnerables de nuestra sociedad. Si bien esto podría ser un sesgo de selección, pensamos que es precisamente la población menos estudiada y más vulnerable. Considerando que las implementaciones basadas en tecnologías de la información y comunicación pueden perpetuar la inequidad en el acceso a la salud,<sup>33,34</sup> este estudio aporta información valiosa para el diseño, implementación y evaluación de políticas de salud pública basadas en tecnologías de la información y la comunicación.

Por último, para ilustrar el impacto potencial de nuestro modelo en la gestión de turnos, exploramos tres aplicaciones prácticas en el material complementario. Específicamente, el modelo podría ser utilizado para dirigir

recordatorios únicamente a pacientes con alto riesgo de falta (maximizando la sensibilidad), hacer visibles solo los turnos con alta probabilidad de asistencia (maximizando el valor predictivo negativo de ausentismo) y asignar sobretornos preferentemente a los turnos con mayor probabilidad de ausentismo (maximizando el valor predictivo positivo de ausentismo).

## CONCLUSIÓN

Durante la pandemia por COVID-19, la tasa de ausentismo a teleconsultas fue baja. Desarrollamos y validamos un modelo predictivo para identificar a los pacientes con alto riesgo de faltar a teleconsultas utilizando datos administrativos, clínicos, sociales y climáticos. Este modelo puede ser utilizado para guiar estrategias destinadas a mejorar la adherencia a los turnos y optimizar la utilización de la teleconsulta. ■












El material complementario que acompaña este artículo se presenta tal como ha sido remitido por los autores. Se encuentra disponible en: [https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2026/10749\\_AO\\_Ibarra\\_Anexo.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2026/10749_AO_Ibarra_Anexo.pdf)

## REFERENCIAS

- Wang NJ, Aspelund GO. Children who break dental appointments. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2009;10(1):11-4. doi: 10.1007/BF03262660.
- Jarvis S, Livingston J, Childs AM, Fraser L. Outpatient appointment non-attendance and unplanned health care for children and young people with neurological conditions: a retrospective cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(7):840-6.
- McGovern CM, Redmond M, Arcoleo K, Stukus DR. A missed primary care appointment correlates with a subsequent emergency department visit among children with asthma. *J Asthma*. 2017;54(9):977-82. doi: 10.1080/02770903.2017.1283697.
- Perez FD, Xie J, Sin A, Tsai R, Sanders L, Cox K, et al. Characteristics and direct costs of academic pediatric subspecialty outpatient no-show events. *J Healthc Qual*. 2014;36(4):32-42. doi: 10.1111/jhq.12007.
- Triemstra JD, Lowery L. Prevalence, Predictors, and the Financial Impact of Missed Appointments in an Academic Adolescent Clinic. *Cureus*. 2018;10(11):e3613. doi: 10.7759/cureus.3613.
- Brociner E, Yu KH, Kohane IS, Crowley M. Association of Race and Socioeconomic Disadvantage with Missed Telemedicine Visits for Pediatric Patients During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr*. 2022;176(9):933-5. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.1510.
- Haynes SC, Marcin JP. Pediatric Telemedicine: Lessons Learned During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic and Opportunities for Growth. *Adv Pediatr*. 2022;69(1):1-11. doi: 10.1016/j.yapd.2022.04.002.
- Curfman A, McSwain SD, Chuo J, Yeager-McSwain B, Schinasi DA, Marcin J, et al. Pediatric Telehealth in the COVID-19 Pandemic Era and Beyond. *Pediatrics*. 2021;148(3):e2020047795. doi:10.1542/peds.2020-047795.
- Dantas LF, Fleck JL, Cyrino Oliveira FL, Hamacher S. No-shows in appointment scheduling - a systematic literature review. *Health Policy*. 2018;122(4):412-21. doi: 10.1016/j.healthpol.2018.02.002.
- Penzias R, Sanabia V, Shreeve KM, Bhaumik U, Lenz C, Woods ER, et al. Personal Phone Calls Lead to Decreased Rates of Missed Appointments in an Adolescent/Young Adult Practice. *Pediatr Qual Saf*. 2019;4(4):e192. doi: 10.1097/pq9.000000000000192.
- Margham T, Williams C, Steadman J, Hull S. Reducing missed appointments in general practice: evaluation of a quality improvement programme in East London. *Br J Gen Pract*. 2021;71(702):e31-8. doi: 10.3399/bjgp20X713909.
- Huang Y, Hanauer DA. Patient no-show predictive model development using multiple data sources for an effective overbooking approach. *Appl Clin Inform*. 2014;5(3):836-60. doi: 10.4338/ACI-2014-04-RA-0026.
- da Silva RBZ, Fogliatto FS, Krindges A, Cecconello MDS. Dynamic capacity allocation in a radiology service considering different types of patients, individual no-show probabilities, and overbooking. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):968. doi: 10.1186/s12913-021-06918-y.
- DNU 297/2020. Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio. Boletín Oficial de la República Argentina, Ciudad de Buenos Aires, 19 de marzo de 2020. [Consulta: 20 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/decreto-297-2020-335741>
- DNU 875/2020. Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio y Distanciamiento Social Preventivo y Obligatorio. Boletín Oficial de la República Argentina, Ciudad de Buenos Aires, 11 de julio de 2020. [Consulta: 20 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primer/237062/20201107>
- Servicio Meteorológico Nacional. En: Portal oficial del Servicio Meteorológico Nacional. [Consulta: 1 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.smn.gob.ar/>
- Hatef E, Rouhizadeh M, Tia I, Lasser E, Hill-Briggs F, Marsteller J, et al. Assessing the Availability of Data on Social and Behavioral Determinants in Structured and Unstructured Electronic Health Records: A Retrospective Analysis of a Multilevel Health Care System. *JMIR Med Inform*. 2019;7(3):e13802. doi: 10.2196/13802.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 en REDATAM. 2013. [Consulta: 20 de septiembre de 2025]. Disponible en: [https://redatam.indec.gob.ar/argbin/RpWebEngine.exe/Por%20Action?&MODE=MAIN&BASE=CPV2010B&MAIN=WebServerMain.inl&\\_ga=2.21101491.90544209.1643716152-883570496.1643004992](https://redatam.indec.gob.ar/argbin/RpWebEngine.exe/Por%20Action?&MODE=MAIN&BASE=CPV2010B&MAIN=WebServerMain.inl&_ga=2.21101491.90544209.1643716152-883570496.1643004992)
- Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J*. 2014;35(29):1925-31. doi: 10.1093/eurheartj/ehu207.
- Howie F, Kreofsky BL, Ravi A, Lokken T, Hoff MD, Fang JL. Rapid Rise of Pediatric Telehealth During COVID-19 in a Large Multispecialty Health System. *Telemed J E Health*. 2021;28(1):3-10. doi: 10.1089/tmj.2020.0562.
- Chakawa A, Belzer LT, Perez-Crawford T, Yeh HW. COVID-19, Telehealth, and Pediatric Integrated Primary Care: Disparities in Service Use. *J Pediatr Psychol*. 2021;46(9):1063-75. doi: 10.1093/jpepsy/jsab077.
- Greenup EP, Best D. Systematic review and meta-analysis of no show or non-attendance rates among telehealth and in-person models of care. *BMC Health Serv Res*. 2025;25(1):663. doi: 10.1186/s12913-025-12826-2.
- Drerup B, Espenschied J, Wiedemer J, Hamilton L. Reduced

- No-Show Rates and Sustained Patient Satisfaction of Telehealth During the COVID-19 Pandemic. *Telemed J E Health*. 2021;27(12):1409-15. doi: 10.1089/tmj.2021.0002.
24. Yoon EY, Davis MM, Van Cleave J, Maheshwari S, Cabana MD. Factors associated with non-attendance at pediatric subspecialty asthma clinics. *J Asthma*. 2005;42(7):555-9. doi: 10.1080/02770900500215798.
  25. Giunta D, Briatore A, Baum A, Luna D, Waisman G, González Bernaldo de Quiros F. Factors associated with nonattendance at clinical medicine scheduled outpatient appointments in a university general hospital. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:1163-70. doi: 10.2147/PPA.S51841.
  26. Yang Y, Madanian S, Parry D. Enhancing Health Equity by Predicting Missed Appointments in Health Care: Machine Learning Study. *JMIR Med Inform*. 2024;12:e48273. doi: 10.2196/48273.
  27. Carreras-García D, Delgado-Gómez D, Llorente-Fernández F, Arribas-Gil A. Patient No-Show Prediction: A Systematic Literature Review. *Entropy (Basel)*. 2020;22(6):675. doi: 10.3390/e22060675.
  28. Chen J, Goldstein IH, Lin W-C, Chiang MF, Hribar MR. Application of Machine Learning to Predict Patient No-Shows in an Academic Pediatric Ophthalmology Clinic. *AMIA Annu Symp Proc*. 2020;2020:293-302.
  29. Topuz K, Uner H, Oztekin A, Yildirim MB. Predicting pediatric clinic no-shows: a decision analytic framework using elastic net and Bayesian belief network. *Ann Oper Res*. 2018;263:479-99.
  30. Lenzi H, Ben ÂJ, Stein AT. Development and validation of a patient no-show predictive model at a primary care setting in Southern Brazil. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214869. doi: 10.1371/journal.pone.0214869.
  31. Kirby J, Harris JC. Development and evaluation of a «was not brought» pathway: a team approach to managing children's missed dental appointments. *Br Dent J*. 2019;227(4):291-7.
  32. Powell C, Appleton JV. Children and young people's missed health care appointments: reconceptualising 'Did Not Attend' to 'Was Not Brought' – a review of the evidence for practice. *J Res Nurs*. 2012;17(2):181-92. doi:10.1177/1744987112438158.
  33. van Deursen AJA, Helsper EJ. The Third-Level Digital Divide: Who Benefits Most from Being Online? In Robinson L, Cotton SR, Schulz J, Williams A, Hale TM. *Communication and Information Technologies Annual*. Bingley, UK: Emerald Group Publishing Limited; 2015:29-52.
  34. Kontos E, Blake KD, Chou WYS, Prestin A. Predictors of eHealth usage: insights on the digital divide from the Health Information National Trends Survey 2012. *J Med Internet Res*. 2014;16(7):e172. doi: 10.2196/jmir.3117.

# Identification of children at risk of missing telemedicine appointments: Development of a predictive model during the COVID-19 pandemic

Mariano E. Ibarra<sup>1</sup> , Agustina del R. Sbruzzi<sup>1</sup> , Emiliano Gigliotti<sup>1</sup> , Romina A. Ledesma<sup>1</sup> , Pablo G. Domínguez<sup>1</sup>, Manuel Rodríguez Tablado<sup>2</sup> , Cecilia Palermo<sup>2</sup> , Guillermo Rojas<sup>2</sup> , Adrián R. Gómez<sup>3</sup> , María L. Peroni<sup>3</sup> , Analía J. Baum<sup>4</sup> , Diego H. Giunta<sup>3,5,6</sup> 

## ABSTRACT

**Introduction.** Although the use of telemedicine appointments has grown exponentially since the COVID-19 pandemic, missed telemedicine appointments remain a relatively understudied topic. We set out to develop and validate a predictive model to identify patients at high risk of missing telemedicine appointments.

**Methods.** Retrospective cohort. We included telemedicine appointments from August 1, 2020, to March 31, 2021. We included as predictors the clinical characteristics of the patients, missed appointment history, appointment characteristics, social determinants of health, and weather conditions. We developed a predictive model using multivariate mixed-effects logistic regression

**Results.** We included 3339 telemedicine appointments, with a missed appointment rate of 11.35% (95%CI 10.3-12.5). Among the risk factors for missing telemedicine appointments, we found that public health coverage (OR 2.2) and having other appointments on the same day (OR 3.2) increased the likelihood of missing telemedicine appointments. On the other hand, having a chronic condition (OR 0.5) and the number of previous appointments requested (OR 0.7) acted as protective factors. The final predictive model included 19 variables and 4 interactions, with an area under the ROC curve of 0.72 (95%CI 0.7-0.8) and a calibration slope of 0.78 (95%CI 0.6-0.9), indicating slight overfitting.

**Conclusion.** In this study, we developed and validated a predictive model that identifies children at high risk of missing telemedicine appointments. This model helps guide strategies aimed at reducing missed telemedicine appointments.

**Keywords:** telemedicine; prediction algorithms; missed appointment; no-show; children; covid-19.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10749.eng>

**To cite:** Ibarra ME, Sbruzzi A del R, Gigliotti E, Ledesma RA, Domínguez PG, Rodríguez Tablado M, et al. Identification of children at risk of missing teleconsultations: Development of a predictive model during the COVID-19 pandemic. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510749.

<sup>1</sup> Hospital General de Niños Pedro Elizalde, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup> Information and Statistics Management Department, Ministry of Health, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup> Universidad Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; <sup>4</sup> General Directorate of Health Information Systems, Ministry of Health, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; <sup>5</sup> National Council for Scientific and Technical Research, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; <sup>6</sup> Center for Pharmacoepidemiology, Division of Clinical Epidemiology, Department of Medicine, Solna, Karolinska Institutet, Sweden.

**Correspondence to** Mariano E. Ibarra: [marianoestebanibarra@gmail.com](mailto:marianoestebanibarra@gmail.com)

**Funding:** This study was funded by a Health Research Grant from the Argentine Ministry of Health, Call for Proposals 2020-2021, awarded to Mariano E. Ibarra and Diego H. Giunta.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 5-12-2025

**Accepted:** 9-26-2025



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

## INTRODUCTION

Missed appointments in pediatrics poses a significant challenge, as it is associated with poorer patient health outcomes<sup>1-3</sup> and contributes to increased healthcare costs, primarily due to lost income.<sup>4,5</sup> Furthermore, it perpetuates existing inequalities in access to health care because patients from disadvantaged socioeconomic backgrounds are more likely to miss their scheduled appointments.<sup>6</sup>

Since the COVID-19 pandemic, telemedicine appointments have experienced a significant increase. Although their integration into pediatric practice is expected to continue growing,<sup>7,8</sup> research on missed telemedicine appointments is still scarce. This knowledge gap contrasts with the extensive evidence on in-person appointments, where missed appointment rates average 23%.<sup>9</sup> Understanding the phenomenon in the virtual context is therefore essential.

While strategies exist to reduce missed appointments, their universal implementation (e.g., sending reminders to each patient) is costly and inefficient.<sup>10,11</sup> This is where predictive models emerge as a tool with high potential. These models enable appointments to be identified and stratified according to their probability of no-show,<sup>12,13</sup> facilitating the implementation of targeted and cost-effective interventions aimed solely at patients at higher risk of no-show.

Considering the increase in pediatric telemedicine appointments since the COVID-19 pandemic and the lack of information on the results of their implementation, our objective was to estimate the no-show rate for telemedicine appointments during the COVID-19 pandemic at the Hospital General de Niños Pedro Elizalde (HGNPE), identify whether there were any associated explanatory factors, and to develop and validate a predictive model missed appointment telemedicine appointments.

## METHODS

Retrospective cohort study. We included all pediatric telemedicine appointments scheduled for patients aged 1 month to 18 years at the HGNPE between August 1, 2020, and March 31, 2021. We excluded spontaneous telemedicine appointments. The HGNPE, a pediatric center in the City of Buenos Aires, primarily serves patients from the Metropolitan Area of Buenos Aires. For outpatient care, it uses an electronic medical record (EMR) system. During the COVID-19 pandemic, telemedicine (utilizing only video

calls or phone calls) was implemented to ensure continuity of care. The unit of analysis was the scheduled telemedicine appointment. The outcome variable was missed appointment. We categorized all scheduled telemedicine appointments that did not take place as missed, regardless of the reason for non-attendance. Cancellations could not be distinguished, as the appointment system did not have a cancellation option.

We evaluated potential predictors of missed telemedicine appointments from the following domains:

- 1. Baseline characteristics of patients:** Includes demographic and administrative variables that construct an initial risk profile for the patient.
- 2. Appointment request process:** Includes variables related to appointment management, such as the time frame in which the request was made. A more extended period between the request and the appointment is a known risk factor that increases the likelihood of forgetfulness.
- 3. Patient appointment history:** Describes the patient's historical behavior regarding previous appointments (in-person and telemedicine). A patient's previous behavior is a strong predictor of future behavior.
- 4. Characteristics of the scheduled telemedicine appointment:** Contains specific information about the appointment, such as the day, time, and specialty. Its inclusion allows the model to identify temporal and logistical patterns, as specific schedules or overlaps with other appointments can create scheduling conflicts that increase the risk of no-show.
- 5. Clinical characteristics and comorbidities of the patient:** Summarizes the patient's health condition, highlighting the presence of chronic diseases.
- 6. Social determinants of health:** Incorporates socioeconomic and demographic population indicators to contextualize the environment of patients and their families. We decided to evaluate variables such as the proportion of older adults or women of childbearing age because, in the absence of individual data on family structure in the medical record, these indicators serve as proxies for the patient's environment.
- 7. Weather characteristics:** Includes meteorological variables on the day of the

appointment to explore whether weather conditions influence telemedicine appointment attendance.

- 8. Social isolation:** Periods of isolation (ASPO, by its Spanish acronym)<sup>14</sup> and social distancing (DISPO, by its Spanish acronym)<sup>15</sup> during the pandemic. Provides information on changes in social behavior and access to healthcare.

We include as supplementary material the complete and detailed operationalization of all study variables.

We extracted administrative and clinical information from the EMR. We requested weather variables from the National Weather Service.<sup>16</sup> Retrospective data on social determinants of health are often absent from medical records.<sup>17</sup> To overcome this problem, we constructed predictors of social determinants using data from the 2010 National Population, Household, and Housing Census<sup>18</sup> aggregated at the smallest geographical unit available which groups an average of 300 households. We assigned the corresponding geographical unit to each patient using georeferencing.

### Statistical analysis

We randomly divided the sample into two groups: a generation group (comprising two-thirds of the sample) and a validation group (comprising one-third of the sample). In the generation group, we evaluated the univariate association between each potential predictor and no-show using a mixed-effects logistic regression model, considering the natural grouping of scheduled telemedicine appointments for the same patient. We used a random intercept (random effect) and each factor as a fixed effect. We estimated the odds ratios (ORs) along with their 95% confidence intervals (95% CIs) and *p*-values for missed telemedicine appointments.

We incorporated the significant variables identified in the univariate analysis, along with all those considered relevant, to generate several alternative models. We evaluated the collinearity between predictors graphically and with Pearson's correlation coefficient. We assessed the presence of interaction using interaction terms only for combinations of two variables that showed clinical significance, as determined by the research team. We excluded collinear variables and considered only interactions that were significant for inclusion in the models. We evaluated the reliability of the model quadrature estimate and considered only models with relative differences of less than 0.01

for each estimated parameter as candidates. We compared the different alternative predictive models using the Akaike information criterion (AIC) and the diagnostic performance of the model using ROC curves. Finally, we selected the model with the most significant area under the ROC curve and the lowest AIC.

We validated the selected model by estimating discrimination (area under the ROC curve) and calibration (calibration in the large [CITL] and calibration slope) in both the generation and validation datasets.<sup>19</sup> CITL compares the mean predicted probabilities with the mean observed probabilities. When CITL >0, the model underestimates the probability of no-show (the observed probability of no-show is greater than that predicted by the model). When CITL <0, the model overestimates the probability of no-show (the probability predicted by the model is greater than that observed). The calibration slope indicates whether calibration is maintained across the entire range of observations. A slope <1 indicates overfitting. Conversely, a slope greater than 1 suggests underfitting.

We considered a *p*-value <0.05 to be significant. Statistical analysis was performed using STATA<sup>®</sup> software, version 16 (StataCorp, Texas, USA).

### Ethical considerations

The data were anonymized to protect patient privacy and confidentiality. The protocol was approved by the Institutional Research Ethics Committee (registration number 2392) and registered at ClinicalTrials.gov (NCT04736680).

### RESULTS

We included 3339 scheduled telemedicine appointments from 2378 patients, with an average of 1.4 scheduled telemedicine appointments per patient. We randomly assigned 2226 telemedicine appointments to the generation group and 1113 to the validation group. The flow of telemedicine appointments inclusion is shown in *Figure 1*.

The median age of the patients was 6.37 years, with no predominance of biological sex. Most patients were residents outside the Autonomous City of Buenos Aires (CABA, by its Spanish acronym) (median distance to HGNPE of 21 km) and had exclusive public health insurance.

*Table 1* details the characteristics of the telemedicine appointments. *Table S-1* in the supplementary material provides an overview of the baseline characteristics of patients.

TABLE 1. Characteristics of telemedicine appointments

	Total (n = 3339)	Attended (n = 2960)	Missed (n = 379)
<b>Patient baseline characteristics</b>			
Age, years <sup>a</sup>	6.4 (2.7-11.3)	6.3 (2.6-11.4)	6.5 (2.9-10.6)
Female sex	1668 (49.9%)	1490 (50.3%)	178 (46.9%)
Address in CABA	1045 (31.3%)	882 (29.8%)	163 (43.1%)
Public health insurance	2436 (72.9%)	2122 (71.6%)	314 (82.9%)
Number of medical conditions in the Electronic Medical Record <sup>a</sup>	2 (1-4)	2 (1-5)	1(1-3)
Distance from the patient's home to hospital, kilometers <sup>a</sup>	21 (7-28)	21 (7-28)	16 (6-27)
Travel time from the patient's home to hospital, minutes <sup>a</sup>	25 (14-37)	25 (14-37)	22 (13-37)
<b>Appointment request process</b>			
Telemedicine appointment requested in -person	3063 (91.7%)	2745 (92.7%)	318 (83.9%)
Lead time to the telemedicine appointment <sup>a</sup>	1.81 (0.16-5.81)	1.75 (0.11-5.44)	2.00 (1.00-6.85)
Communication modality requested			
Phone call	1455 (85.9%)	1299 (87.5%)	156 (74.6%)
Video call	239 (14.1%)	186 (12.5%)	53 (25.4%)
<b>Patient appointment history</b>			
Number of previously requested appointments for each telemedicine appointment <sup>a</sup>	1 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-2)
Percentage of previous missed appointments for each telemedicine appointment <sup>a</sup>	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Number of previous telemedicine appointments requested to each telemedicine appointment <sup>a</sup>	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)
Percentage of previous missed telemedicine appointments to each telemedicine appointment <sup>a</sup>	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Number of previous in-person appointments requested for each telemedicine appointment <sup>a</sup>	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-2)
Percentage of previous in-person missed appointments to each telemedicine appointment <sup>a</sup>	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Hospitalization during scheduled telemedicine appointment	41 (1.2%)	38 (1.3%)	3 (0.8%)
Hospitalization prior to scheduled telemedicine appointment	546 (16.35%)	497 (16.8%)	49 (12.9%)
Death prior to scheduled telemedicine appointment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>Characteristics of the scheduled telemedicine appointment</b>			
First-time telemedicine appointment	2241 (67.1%)	1966 (66.4%)	275 (72.6%)
Hour of the day			
8	506 (15.2%)	456 (15.4%)	50 (13.2%)
9	636 (19.1%)	558 (18.9%)	78 (20.6%)
10	590 (17.7%)	528 (17.8%)	62 (16.4%)
11	715 (21.4%)	637 (21.5%)	78 (20.6%)
12	336 (10.1%)	300 (10.1%)	36 (9.5%)
13	344 (10.3%)	303 (10.2%)	41 (10.8%)
14 or later	212 (6.4%)	178 (6.0%)	34 (8.9%)
High missed appointment hours	817 (24.5%)	705 (23.8%)	112 (29.6%)
Day of the week			
Monday	800 (23.9%)	699 (23.6%)	101 (26.7%)
Tuesday	540 (16.2%)	495 (16.7%)	45 (11.9%)
Wednesday	764 (22.9%)	692 (23.4%)	72 (19.0%)
Thursday	636 (19.1%)	554 (18.7%)	82 (21.6%)
Friday	599 (17.9%)	520 (17.6%)	79 (20.8%)
High missed appointment days	2035 (60.9%)	1773 (59.9%)	262 (69.1%)
Month			
January	420 (12.6%)	371 (12.5%)	49 (12.9%)
February	344 (10.3%)	279 (9.4%)	65 (17.2%)
March	254 (7.6%)	226 (7.6%)	28 (7.4%)
April	273 (8.2%)	251 (8.5%)	22 (5.8%)
August	545 (16.3%)	515 (17.4%)	30 (7.9%)
September	587 (17.6%)	549 (18.6%)	38 (10.0%)
October	444 (13.3%)	353 (11.9%)	91 (24.0%)

November	202 (6.1%)	171 (5.8%)	31 (8.2%)
December	270 (8.1%)	245 (8.3%)	25 (6.6%)
High missed appointment month	546 (16.4%)	450 (15.2%)	96 (25.3%)
Another appointment on the same day at the hospital	478 (14.3%)	389 (13.1%)	89 (23.5%)
Another appointment on the same day at any medical office in X City	21 (0.6%)	18 (0.6%)	3 (0.8%)
Other visit at the same time and day at the hospital	8 (0.2%)	6 (0.2%)	2 (0.5%)
Other visit at the same time and day at any other medical office in X City	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>Pediatric subspecialty</b>			
General pediatrics	1917 (57.4%)	1662 (56.2%)	255 (67.3%)
Adolescence	149 (4.5%)	131 (4.4%)	18 (4.8%)
Rheumatology	120 (3.6%)	117 (3.9%)	3 (0.8%)
Nephrology	128 (3.8%)	122 (4.1%)	6 (1.6%)
Immunology	105 (3.1%)	102 (3.5%)	3 (0.8%)
Pneumology	216 (6.5%)	187 (6.3%)	29 (7.7%)
Otorhinolaryngology	279 (8.4%)	245 (8.3%)	34 (8.9%)
Dermatology	118 (3.5%)	104 (3.5%)	14 (3.7%)
Mental Health	138 (4.1%)	131 (4.4%)	7 (1.9%)
Other	169 (5.1%)	159 (5.4%)	10 (2.6%)
High missed appointment subspecialty	2605 (78.0%)	2263 (76.5%)	342 (90.2%)
<b>Clinical characteristics and comorbidities of the patient</b>			
Chronic disease	1723 (51.6%)	1574 (53.2%)	149 (39.3%)
Infectious disease	1345 (40.3%)	1216 (41.1%)	129 (34.0%)
Medical conditions related to COVID-19	1002 (30.0%)	900 (30.4%)	102 (26.9%)
Neurologic disease	533 (15.9%)	482 (16.3%)	52 (13.5%)
Respiratory system disease	485 (14.5%)	435 (14.7%)	50 (13.2%)
Cardiological disease	476 (14.3%)	439 (14.8%)	37 (9.8%)
Mental Health	330 (9.9%)	303 (10.2%)	27 (7.1%)
Dermatological diseases	314 (9.4%)	291 (9.8%)	23 (6.1%)
Neurodevelopmental disorders	237 (7.1%)	212 (7.2%)	25 (6.6%)
Genitourinary system disease	272 (8.2%)	260 (8.8%)	12 (3.2%)
Gastroenterological disease	240 (7.2%)	224 (7.6%)	16 (4.2%)
Social services follow-up	242 (7.3%)	220 (7.4%)	22 (5.8%)
Allergic disease	230 (6.9%)	222 (7.5%)	8 (2.1%)
Otorhinolaryngological disease	163 (4.9%)	152 (5.1%)	11 (2.9%)
Onco-hematological disease	179 (5.4%)	170 (5.7%)	9 (2.4%)
Trauma disease	136 (4.1%)	128 (4.3%)	8 (2.1%)
Rheumatological disease	131 (3.9%)	126 (4.3%)	5 (1.3%)
Immunological disease	135 (4.0%)	130 (4.4%)	5 (1.3%)
Endocrinological disease	133 (3.9%)	130 (4.4%)	3 (0.8%)
Gynecological disease	93 (2.8%)	87 (2.9%)	6 (1.6%)
Genetic disease	73 (2.2%)	70 (2.4%)	3 (0.8%)
<b>Social determinants of health</b>			
Percentage of population aged 65 years or above <sup>b</sup>	13.16 (6.56)	13.12 (6.55)	13.49 (6.65)
Percentage of the population aged 80 years or above <sup>a</sup>	3.53 (1.68-5.30)	3.48 (1.68-5.30)	3.89 (1.68-5.30)
Percentage of the population under 5 years old <sup>b</sup>	27.28 (9.18)	27.26 (9.09)	27.44 (9.87)
Aging index <sup>a</sup>	74.8 (32.23-104.19)	72.43 (32.23-103.31)	83.98 (33.00-112.79)
Percentage of women of childbearing age <sup>b</sup>	49.52 (5.24)	49.53 (5.24)	49.45 (5.25)
Percentage of foreign-born population <sup>a</sup>	6.59 (4.60-12.93)	6.59 (4.56-12.46)	8.47 (4.94-16.14)
Illiteracy rate <sup>a</sup>	0.70 (0.32-1.64)	0.70 (0.33-1.63)	0.68 (0.27-1.77)
Proportion of the population who has never attended school <sup>a</sup>	1.39 (0.75-2.64)	1.39 (0.75-2.64)	1.48 (0.75-2.63)
Proportion of the population with tertiary/higher education <sup>a</sup>	20.75 (8.16-34.67)	20.75 (8.16-34.67)	21.12 (8.92-34.95)
Proportion of the population that uses a computer <sup>b</sup>	61.38 (12.65)	61.30 (12.53)	62.03 (13.50)
Percentage of households with critical overcrowding <sup>a</sup>	1.77 (0.63-5.32)	1.68 (0.63-5.32)	1.77 (0.63-5.32)
Percentage of households with running water <sup>a</sup>	97.65 (88.37-99.23)	97.65 (88.37-99.23)	97.65 (88.37-99.26)
Percentage of households without toilets connected to a public sewerage network <sup>a</sup>	8.11 (0.77-93.23)	9.49 (0.85-94.35)	3.7 (0.45-72.22)
Percentage of households with unsatisfied basic needs <sup>a</sup>	5.63 (1.91-19.27)	5.63 (1.91-19.27)	5.75 (1.62-19.27)

Potential dependence index <sup>b</sup>	51.42 (6.7)	51.42 (6.67)	51.43 (7.06)
Activity rate <sup>b</sup>	70.23 (4.37)	70.21 (4.38)	70.41 (4.31)
Unemployment rate <sup>b</sup>	5.85 (2.81)	5.87 (2.84)	5.77 (2.48)
Employment rate <sup>b</sup>	66.14 (4.92)	66.12 (4.96)	66.35 (4.62)
<b>Weather conditions</b>			
Maximum daily temperature in °C <sup>b</sup>	24.23 (5.41)	24.16 (5.49)	24.76 (4.70)
Minimum daily temperature in °C <sup>b</sup>	15.16 (4.54)	14.58 (5.55)	15.16 (4.54)
Average daily temperature in °C <sup>b</sup>	19.29 (5.10)	19.22 (5.19)	19.82 (4.26)
Maximum daily thermal sensation in °C <sup>b</sup>	24.21 (5.73)	24.15 (5.83)	24.66 (4.95)
Minimum daily thermal sensation in °C <sup>b</sup>	14.85 (5.68)	14.78 (5.80)	15.4 (4.62)
Daily precipitations in mm <sup>a</sup>	0.00 (0.00-0.10)	0.00 (0.00-0.10)	0.00 (0.00-0.30)
Daily barometric pressure in hPa <sup>b</sup>	1012.90 (5.81)	1012.88 (5.89)	1013.10 (5.15)
Daily relative humidity in % <sup>b</sup>	0.65 (0.13)	0.65 (0.13)	0.66 (0.12)
<b>Social isolation period</b>			
Social isolation	1642 (49.2%)	1472 (49.7%)	170 (44.9%)
Social distancing	1697 (50.8%)	1488 (50.3%)	209 (55.2%)

<sup>a</sup> Median and interquartile range.

<sup>b</sup> Mean and standard deviation.

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

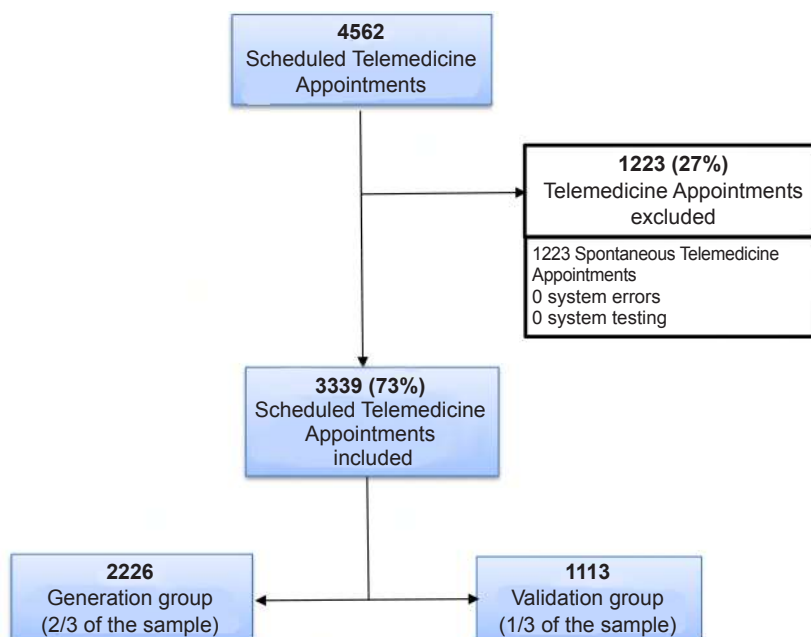
Of the 3339 telemedicine appointments included, 379 were not attended (no-show rate: 11.35%, 95%CI: 10.32-12.47).

Exclusive public health insurance, address in CABA, foreign nationality, and having another appointment scheduled on the same day were associated with a higher risk of missed telemedicine appointment. We identified having a chronic condition, the number of previous telemedicine appointments, and requesting the

telemedicine appointment in person as protective factors. *Figure 2* shows the main predictors evaluated. *Table S-2* in the supplementary material describes all the predictors evaluated.

The final predictive model included 19 variables, 1996 observations out of 2226 possible, an AIC of 1244.9, and an AUC of 0.77 (95%CI 0.74-0.81). The communication modality was excluded due to 50% missing data. *Table 2* presents the final predictive model.

**FIGURE 1. Telemedicine Appointments inclusion flow**



Regarding discrimination, the area under the ROC curve was 0.77 (95%CI, 0.74-0.81) in the generation group and 0.72 (95%CI, 0.67-0.77) in the validation group. *Figure 3* shows the ROC curves for the generation and validation groups. Regarding calibration, the comparison between observed and predicted values is illustrated in *Figure 3*. In the validation group,

CITL was -0.39 (95%CI: -0.79-0.01), and the calibration slope was 0.78 (95%CI 0.59-0.97).

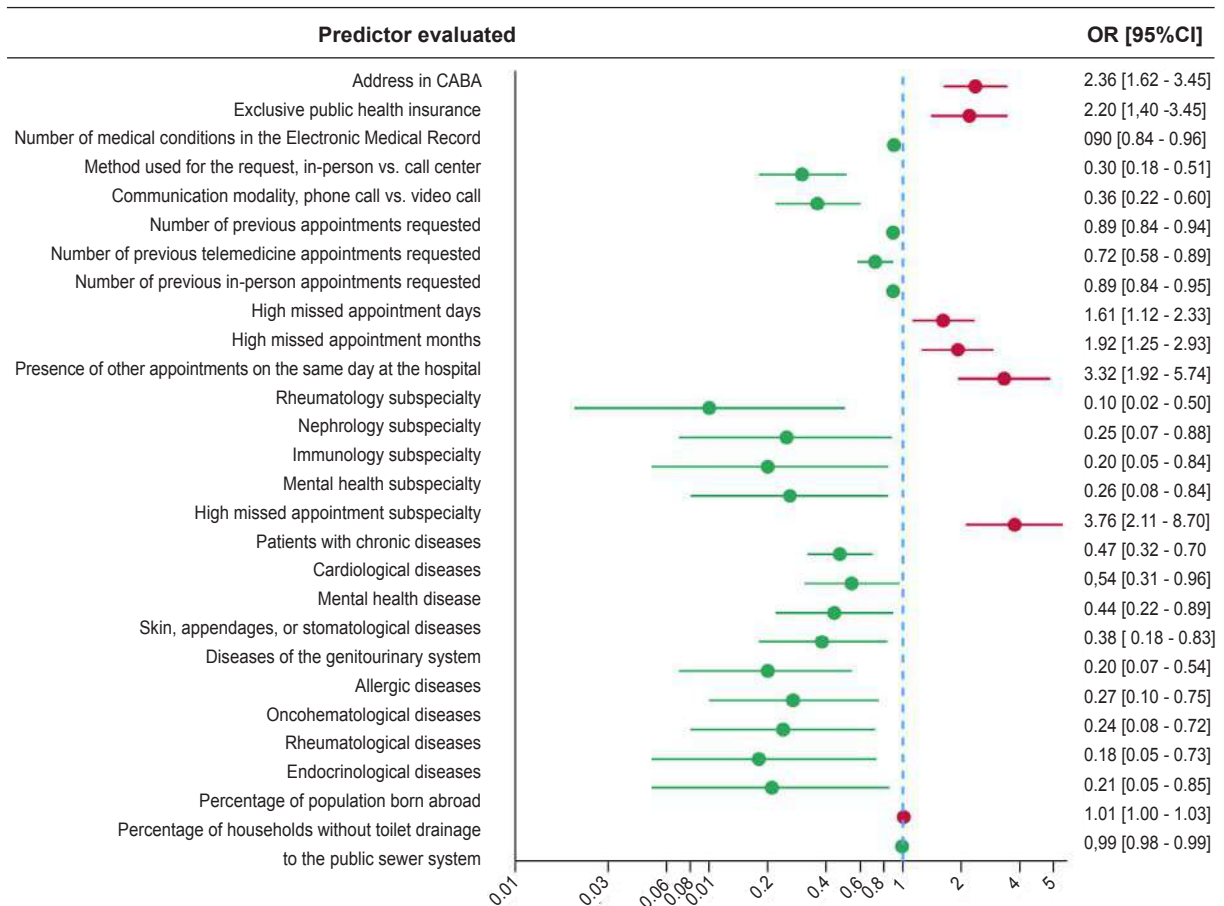
Finally, *Table 3* shows the diagnostic performance of the model for different predicted probability cutoff points. We explored three potentially functional hypothetical scenarios by applying the missed telemedicine appointment prediction model and provided a brief description of these scenarios in the supplementary material, "Model applications."

## DISCUSSION

In this study, we analyzed pediatric missed telemedicine appointments during the COVID-19 pandemic in a pediatric hospital in the public healthcare network of Buenos Aires. We estimated a no-show rate of 11.35%, which is similar to the rate reported by Howie et al. (8.1%)<sup>20</sup> and lower than the rate reported by Chakawa et al. (25.8%).<sup>21</sup> Both studies were conducted in the United States. Variability in missing rates for in-person appointments is a known phenomenon that seems to be replicated in telemedicine appointments.<sup>9</sup> The no-show rate for telemedicine appointments during the pandemic may have been lower than that reported before the pandemic.<sup>22</sup>

Drerup et al. showed that the no-show rate in Ohio for telemedicine appointments during

**FIGURE 2. Graphical representation of the effect measure of the main predictors evaluated**



The blue dotted line represents no effect. Protective factors are described in green, and risk factors are represented in red. CABA: Autonomous City of Buenos Aires; CMR: comprehensive medical record.

**TABLE 2. Final predictive model. The variables and interaction terms included are presented along with the ORs and their p-values**

Variables	O	IC 95%	p
Address in CABA	0.36	0.13-1.05	0.062
Telemedicine appointment requested in -person	0.30	0.17-0.54	<0.001
Public health insurance	0.77	0.44-1.35	0.371
Chronic condition	0.28	0.12-0.64	0.003
Number of medical conditions in the Electronic Medical Record	0.84	0.71-0.99	0.042
Number of previous telemedicine appointments requested to each telemedicine appointment	0.76	0.59-0.97	0.030
Number of previously requested appointments for each telemedicine appointment	1.03	0.97-1.09	0.378
Percentage of previous missed telemedicine appointments to each telemedicine appointment	2.14	0.95-4.82	0.065
Other visits on the same day at hospital	4.34	2.87-6.57	<0.001
High missed appointment days	1.31	0.96-1.80	0.090
High missed appointment hours	1.30	0.92-1.82	0.134
Month			
February	1.55	0.87-2.77	0.134
March	0.95	0.47-1.91	0.883
April	0.52	0.23-1.19	0.120
August	0.17	0.07-0.43	<0.001
September	0.15	0.06-0.38	<0.001
October	0.71	0.35-1.44	0.343
November	0.67	0.31-1.41	0.288
December	0.96	0.48-1.91	0.901
Pediatric subspecialty			
Adolescence	0.71	0.36-1.49	0.364
Rheumatology	0.10	0.01-0.77	0.027
Nephrology	0.46	0.15-1.47	0.192
Immunology	0.43	0.11-1.61	0.210
Pneumology	0.92	0.50-1.69	0.793
Otorhinolaryngology	0.41	0.21-0.78	0.007
Dermatology	0.61	0.25-1.48	0.273
Mental health	0.24	0.08-0.76	0.015
Other	0.47	0.14-1.53	0.209
Genitourinary system disease	0.48	0.19-1.16	0.103
Allergic disease	0.43	0.18-1.05	0.065
Percentage of the population under 5 years old	0.96	0.91-1.00	0.074
Proportion of the population who have never attended school	1.13	0.96-1.33	0.146
Potential dependence index	1.01	0.98-1.04	0.692
Minimum daily temperature in °C	0.94	0.89-0.99	0.014
<b>Interaction terms</b>			
Address in X City * Telemedicine appointment requested in -person	2.82	1.25-6.40	0.012
Address in X City * Public health insurance	2.19	0.88-5.46	0.092
Chronic disease * Public health insurance	2.50	1.10-5.73	0.030
Chronic disease * Number of medical conditions in the Electronic Health Record	1.16	0.97-1.39	0.097

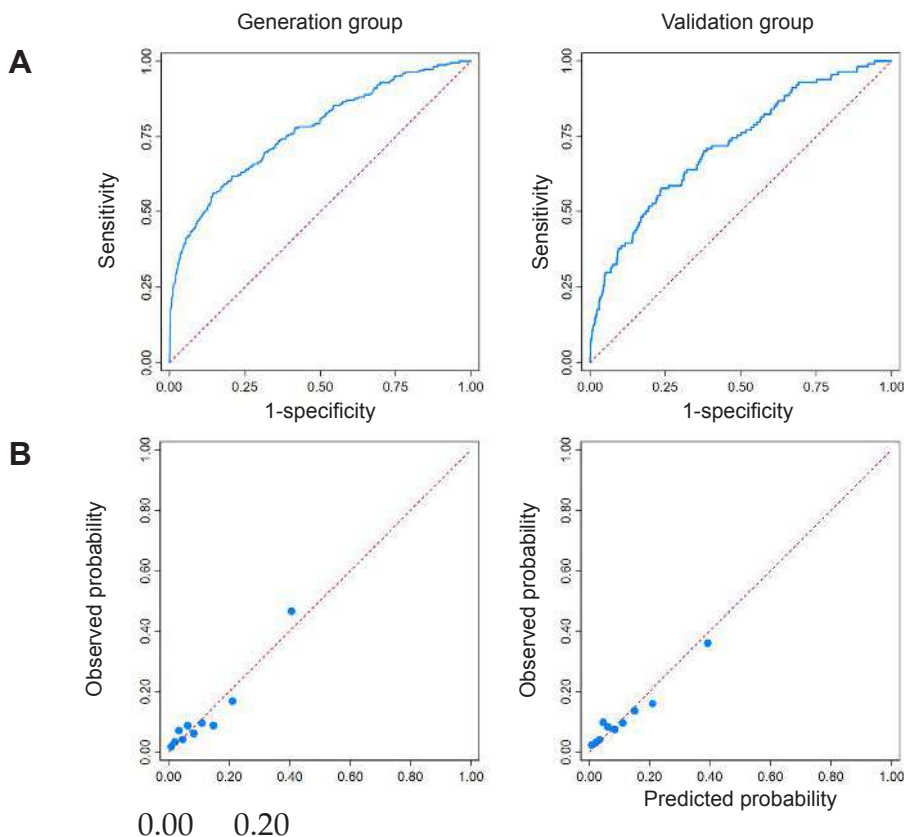
OR: odds ratio; 95%CI: 95% confidence interval; CABA: Autonomous City of Buenos Aires.

the pandemic was 7.5%, lower than the 29.8% reported for in-person appointments before the pandemic in the same population.<sup>23</sup> The estimated rate in this study is among the lowest described.<sup>9</sup>

Exclusive public health insurance serves as a marker of social vulnerability. It acts as a risk factor for no-show, which aligns with the

findings reported in the literature for in-person appointments.<sup>24</sup> Although previous studies have reported an association between a history of missed appointments and a higher risk of future missed appointments, our study did not observe this association in the context of telemedicine appointments.<sup>25</sup> One possible explanation is that

**FIGURE 3. A: Predicted probability ROC curves for the generation and validation groups. B: Calibration graphs of the predictive model for the generation and validation groups**



the implementation of telemedicine was new in our setting, and information on patients' previous no-show history was limited.

The number of previous appointments requested, the number of problems recorded in the EMR, and the presence of chronic disease acted as protective factors against no-show. In line with our findings, Yang et al.<sup>26</sup> observed a decrease in the no-show rate in patients with more serious medical conditions in New Zealand. This suggests that the severity of a patient's medical condition could influence their adherence to telemedicine appointments.

Logistic regression is the most widely used strategy for developing no-show predictive models.<sup>27,28</sup> We opted for a mixed-effects logistic regression model because this approach acknowledges that appointments for an individual are likely to be more similar to each other than those from different patients. To comprehensively address the study objectives, we incorporated administrative, social, clinical, and weather data. We prioritized data sources that are highly available in most healthcare settings to facilitate

the potential generalization and real-world application of our findings.

Our model has an AUC of 0.77, which is similar to that reported for in-person visits in children<sup>29</sup> and adults.<sup>30</sup> When evaluating the validation of the model, the value for CITL included 0, indicating that the probabilities predicted by the model were similar to those observed in the validation group. The calibration slope was slightly less than 1, suggesting potential overfitting of the model to the validation group. Unfortunately, direct comparisons of our findings with existing literature were limited due to the scarcity of published predictive models for missed telemedicine appointments in pediatrics.<sup>27</sup>

This study has limitations. First, we did not study the causes of non-attendance. This could limit the practical applicability of the model, as effective interventions must be targeted at addressing the causes of non-attendance. Second, we do not have information about families. The no-show phenomenon in pediatrics is related to family and caregiver characteristics.<sup>31,32</sup> Third, we did not evaluate

**TABLE 3. Diagnostic performance for different cutoff points of probability predicted by the model**

Predicted probability	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
0.01	99.1 (95.2-100)	5.8 (4.4-7.5)	11.6 (9.7-13.8)	98.1 (90.1-100)
0.03	93.9 (87.8-97.5)	21.1 (18.5-23.9)	12.9 (10.7-15.4)	96.5 (92.9-98.6)
0.05	82.5 (74.2-88.9)	40.7 (37.5-44.0)	14.8 (12.1-17.8)	94.9 (92.9-96.9)
0.10	64.0 (54.5-72.8)	65.1 (61.9-68.2)	18.6 (14.9-22.8)	93.6 (91.4-95.3)
0.15	52.6 (43.1-62.1)	78.9 (76.1-81.5)	23.7 (18.6-29.4)	93.0 (91.0-94.7)
0.20	39.5 (30.4-49.1)	88.0 (85.7-90.0)	29.0 (22.0-36.9)	92.1 (90.1-93.8)
0.25	32.5 (24.0-41.9)	92.5 (90.5-94.1)	34.9 (25.9-44.8)	91.6 (89.7-93.4)
0.30	26.3 (18.5-35.4)	95.3 (93.7-96.6)	41.4 (29.7-53.2)	91.2 (89.2-92.9)
0.40	16.7% (10.3-24.8)	97.8 (96.6-98.7)	48.7 (32.4-65.2)	90.4 (88.4-92.2)
0.50	9.7 (4.9-16.6)	99.3 (98.6-99.8)	64.7 (38.3-85.8)	89.8 (87.8-91.6)
0.60	5.3 (1.9-11.1)	99.9 (99.4-100)	85.7 (42.1-99.6)	89.4 (87.4-91.2)
0.70	1.75 (0.2-6.2)	99.9 (99.4-100)	66.7 (9.43-99.2)	89.1 (87.0-90.9)

*Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value are presented with their respective 95% confidence intervals.*

the effect of the modality of communication due to a lack of information. Fourth, the sample size is small compared to other studies.<sup>25</sup> This is because the model was developed during the implementation of the system, while the studies in the literature tend to cover periods of several years.<sup>27</sup> Although the selection of predictors could be unstable due to a relatively small sample size, the discrimination and calibration of our model are adequate.

The study population mostly had exclusive public health insurance, therefore representing the most vulnerable strata of our society. Although this could be a selection bias, it is precisely the least studied and most vulnerable population. Considering that implementations based on information and communication technologies can perpetuate inequality in access to healthcare,<sup>33,34</sup> this study provides valuable insights for the design, implementation, and evaluation of public health policies that leverage information and communication technologies.

Finally, to illustrate the potential impact of our model on appointment management, we explore

three practical applications in the supplementary material. Specifically, the model could be used to target reminders to patients at high risk of non-attendance (maximizing sensitivity), displaying only appointments with a high probability of attendance (maximizing the negative predictive value of non-attendance), and overbooking appointments preferably to those with the highest likelihood of non-attendance (maximizing the positive predictive value of non-attendance).

## CONCLUSION

During the COVID-19 pandemic, the no-show rate for telemedicine appointments was low. We developed and validated a predictive model to identify patients at high risk of missing telemedicine appointments using administrative, clinical, social, and weather data. This model can be used to guide strategies aimed at improving adherence to appointments and optimizing the use of telemedicine. ■

The supplementary material provided with this article is presented as submitted by the authors.

It is available at: [https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2026/10749\\_AO\\_lbarra\\_Anexo.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2026/10749_AO_lbarra_Anexo.pdf)

## REFERENCES

- Wang NJ, Aspelund GO. Children who break dental appointments. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2009;10(1):11-4. doi: 10.1007/BF03262660.
- Jarvis S, Livingston J, Childs AM, Fraser L. Outpatient appointment non-attendance and unplanned health care for children and young people with neurological conditions: a retrospective cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(7):840-6.
- A missed primary care appointment correlates with a subsequent emergency department visit among children with asthma. *J Asthma*. 2017;54(9):977-82. doi: 10.1080/02770903.2017.1283697.
- Perez FD, Xie J, Sin A, Tsai R, Sanders L, Cox K, et al. Characteristics and direct costs of academic pediatric subspecialty outpatient no-show events. *J Healthc Qual*. 2014;36(4):32-42. doi: 10.1111/jhq.12007.
- Triemstra JD, Lowery L. Prevalence, Predictors, and the Financial Impact of Missed Appointments in an Academic Adolescent Clinic. *Cureus*. 2018;10(11):e3613. doi: 10.7759/cureus.3613.
- Brociner E, Yu KH, Kohane IS, Crowley M. Association of Race and Socioeconomic Disadvantage with Missed Telemedicine Visits for Pediatric Patients During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr*. 2022;176(9):933-5. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.1510.
- Haynes SC, Marcin JP. Pediatric Telemedicine: Lessons Learned During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic and Opportunities for Growth. *Adv Pediatr*. 2022;69(1):1-11. doi: 10.1016/j.yapd.2022.04.002.
- Curfman A, McSwain SD, Chuo J, Yeager-McSwain B, Schinasi DA, Marcin J, et al. Pediatric Telehealth in the COVID-19 Pandemic Era and Beyond. *Pediatrics*. 2021;148(3):e2020047795. doi:10.1542/peds.2020-047795.
- Dantas LF, Fleck JL, Cyrino Oliveira FL, Hamacher S. No-shows in appointment scheduling - a systematic literature review. *Health Policy*. 2018;122(4):412-21. doi: 10.1016/j.healthpol.2018.02.002.
- Penzias R, Sanabia V, Shreeve KM, Bhaumik U, Lenz C, Woods ER, et al. Personal Phone Calls Lead to Decreased Rates of Missed Appointments in an Adolescent/Young Adult Practice. *Pediatr Qual Saf*. 2019;4(4):e192. doi: 10.1097/pq9.000000000000192.
- Margham T, Williams C, Steadman J, Hull S. Reducing missed appointments in general practice: evaluation of a quality improvement programme in East London. *Br J Gen Pract*. 2021;71(702):e31-8. doi: 10.3399/bjgp20X713909.
- Huang Y, Hanauer DA. Patient no-show predictive model development using multiple data sources for an effective overbooking approach. *Appl Clin Inform*. 2014;5(3):836-60. doi: 10.4338/ACI-2014-04-RA-0026.
- da Silva RBZ, Fogliatto FS, Krindges A, Ceconello MDS. Dynamic capacity allocation in a radiology service considering different types of patients, individual no-show probabilities, and overbooking. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):968. doi: 10.1186/s12913-021-06918-y.
- DNU 297/2020. Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio. Boletín Oficial de la República Argentina, Ciudad de Buenos Aires, 19 de marzo de 2020. [Accessed on September 20, 2025]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/decreto-297-2020-335741>
- DNU 875/2020. Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio y Distanciamiento Social Preventivo y Obligatorio. Boletín Oficial de la República Argentina, Ciudad de Buenos Aires, 11 de julio de 2020. [Accessed on: September 20, 2025]. Available from: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primer/237062/20201107>
- Servicio Meteorológico Nacional. En: Portal oficial del Servicio Meteorológico Nacional. [Accessed on: February 1, 2022]. Available from: <https://www.smn.gob.ar/>
- Hatef E, Rouhizadeh M, Tia I, Lasser E, Hill-Briggs F, Marsteller J, et al. Assessing the Availability of Data on Social and Behavioral Determinants in Structured and Unstructured Electronic Health Records: A Retrospective Analysis of a Multilevel Health Care System. *JMIR Med Inform*. 2019;7(3):e13802. doi: 10.2196/13802.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 en REDATAM. 2013. [Accessed on September 20, 2025]. Available from: [https://redatam.indec.gob.ar/argbin/RpWebEngine.exe/PortalAction?&MODE=MAIN&BASE=CPV2010B&MAIN=WebServerMain.ini&\\_ga=2.21101491.90544209.1643716152-883570496.1643004992](https://redatam.indec.gob.ar/argbin/RpWebEngine.exe/PortalAction?&MODE=MAIN&BASE=CPV2010B&MAIN=WebServerMain.ini&_ga=2.21101491.90544209.1643716152-883570496.1643004992)
- Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J*. 2014;35(29):1925-31. doi: 10.1093/eurheartj/ehu207.
- Howie F, Kreofsky BL, Ravi A, Lokken T, Hoff MD, Fang JL. Rapid Rise of Pediatric Telehealth During COVID-19 in a Large Multispecialty Health System. *Telemed J E Health*. 2021;28(1):3-10. doi: 10.1089/tmj.2020.0562.
- Chakawa A, Belzer LT, Perez-Crawford T, Yeh HW. COVID-19, Telehealth, and Pediatric Integrated Primary Care: Disparities in Service Use. *J Pediatr Psychol*. 2021;46(9):1063-75. doi: 10.1093/jpepsy/jsab077.
- Greenup EP, Best D. Systematic review and meta-analysis of no show or non-attendance rates among telehealth and in-person models of care. *BMC Health Serv Res*. 2025;25(1):663. doi: 10.1186/s12913-025-12826-2.
- Drerup B, Espenschied J, Wiedemer J, Hamilton L. Reduced No-Show Rates and Sustained Patient Satisfaction of Telehealth During the COVID-19 Pandemic. *Telemed J E Health*. 2021;27(12):1409-15. doi: 10.1089/tmj.2021.0002.
- Yoon EY, Davis MM, Van Cleave J, Maheshwari S, Cabana MD. Factors associated with non-attendance at pediatric subspecialty asthma clinics. *J Asthma*. 2005;42(7):555-9. doi: 10.1080/02770900500215798.
- Giunta D, Briatore A, Baum A, Luna D, Waisman G, González Bernaldo de Quiros F. Factors associated with nonattendance at clinical medicine scheduled outpatient appointments in a university general hospital. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:1163-70. doi: 10.2147/PPA.S51841.
- Yang Y, Madanian S, Parry D. Enhancing Health Equity by Predicting Missed Appointments in Health Care: Machine Learning Study. *JMIR Med Inform*. 2024;12:e48273. doi: 10.2196/48273.
- Carreras-García D, Delgado-Gómez D, Llorente-Fernández F, Arribas-Gil A. Patient No-Show Prediction: A Systematic Literature Review. *Entropy (Basel)*. 2020;22(6):675. doi: 10.3390/e22060675.
- Chen J, Goldstein IH, Lin W-C, Chiang MF, Hribar MR. Application of Machine Learning to Predict Patient No-Shows in an Academic Pediatric Ophthalmology Clinic. *AMIA Annu Symp Proc*. 2020;2020:293-302.
- Topuz K, Uner H, Oztekin A, Yildirim MB. Predicting pediatric clinic no-shows: a decision analytic framework using elastic net and Bayesian belief network. *Ann Oper Res*. 2018;263:479-99.
- Lenzi H, Ben AJ, Stein AT. Development and validation of a patient no-show predictive model at a primary care setting

- in Southern Brazil. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214869. doi: 10.1371/journal.pone.0214869.
31. Kirby J, Harris JC. Development and evaluation of a «was not brought» pathway: a team approach to managing children's missed dental appointments. *Br Dent J*. 2019;227(4):291-7.
32. Powell C, Appleton JV. Children and young people's missed health care appointments: reconceptualising 'Did Not Attend' to 'Was Not Brought' – a review of the evidence for practice. *J Res Nurs*. 2012;17(2):181-92. doi:10.1177/1744987112438158.
33. van Deursen AJA, Helsper EJ. The Third-Level Digital Divide: Who Benefits Most from Being Online? In Robinson L, Cotton SR, Schulz J, Williams A, Hale TM. *Communication and Information Technologies Annual*. Bingley, UK: Emerald Group Publishing Limited; 2015:29-52.
34. Kontos E, Blake KD, Chou WYS, Prestin A. Predictors of eHealth usage: insights on the digital divide from the Health Information National Trends Survey 2012. *J Med Internet Res*. 2014;16(7):e172. doi: 10.2196/jmir.3117.1

# Impacto de la implementación de un pase de pacientes estructurado sobre la comunicación en un programa de residencia de pediatría

Oscar Gómez Lund<sup>1</sup> , Facundo Jorro Barón<sup>2</sup> , Cristian García Roig<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** Los traspasos de pacientes entre profesionales de distintos turnos constituyen una circunstancia muy sensible a la hora de cometer errores y omisiones. Nuestro objetivo fue evaluar el impacto de la implementación de un pase estructurado (I-PASS) sobre la omisión de datos en el traspaso de pacientes entre residentes de pediatría.

**Población y métodos.** El estudio se realizó en un hospital público de la provincia de Salta, Argentina, desde 14/11/2020 hasta el 14/12/2020 (preintervención) y del 15/03/21 al 15/04/21 (posintervención). El diseño fue cuasiexperimental, antes-después, no controlado. Se evaluaron los traspasos de guardia pre- y posintervención. La intervención incluyó la capacitación de los médicos residentes en un pase estructurado cuya regla mnemotécnica era I-PASS, entrenamiento en trabajo en equipo, pase escrito digitalizado. Se evaluó la calidad del traspaso a través de observación directa.

**Resultados.** Se realizaron 233 evaluaciones preintervención y 245 posintervención. La comparación pre- y posintervención mostró una mejoría significativa en la mayoría de los datos clave del pase de guardia. Las distracciones se redujeron del 40,8 % al 24,1 % ( $p = 0,001$ ); la comunicación de gravedad pasó de un 36,8 % a un 63,2 % ( $p = 0,001$ ).

**Conclusión.** La introducción del programa I-PASS redujo la omisión de datos sensibles y las interrupciones, sin prolongar la duración de los traspasos.

**Palabras clave:** comunicación; pase de guardia.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10845>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10845.eng>

**Cómo citar:** Gómez Lund O, Jorro Barón F, García Roig C. Impacto de la implementación de un pase de pacientes estructurado sobre la comunicación en un programa de residencia de pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510845.

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Público Materno Infantil de Salta S. E., Salta, Argentina; <sup>2</sup> Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup> Sanatorio Mater Dei, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para** Oscar Gómez Lund: [oscarlund63@gmail.com](mailto:oscarlund63@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

**Recibido:** 3-8-2025

**Aceptado:** 1-10-2025



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

## INTRODUCCIÓN

La seguridad del paciente es un aspecto importante de la calidad de la atención sanitaria y garantizarla es una prioridad para los sistemas de salud.<sup>1</sup> Dado que la falta de comunicación es una de las principales causas de eventos adversos en los hospitales, optimizar el proceso de transferencia es esencial para la seguridad del paciente.<sup>2</sup> La transferencia se refiere al proceso de transferir el rol y la responsabilidad de brindar cuidados de una persona a otra, asegurando así la continuidad de la atención;<sup>1</sup> esta se produce a diario, por ejemplo, cambios de turno o traslado de un paciente de un lugar a otro en el hospital.

Varios estudios han descrito que, a menudo, hay poca estandarización en el proceso o contenido de los traspasos y que la mayoría de los médicos residentes reciben una capacitación formal inadecuada,<sup>3,4</sup> a pesar del énfasis en su importancia por parte de la Academia Nacional de Medicina de los Estados Unidos, el ACGME (Consejo de Acreditación para la Educación Médica de Posgrado de Estados Unidos, por sus siglas en inglés) y otros.<sup>5,6</sup>

La duración del horario de las guardias en algunos lugares de trabajo se ha reducido, por lo que el número de pases entre médicos se ha incrementado.<sup>7,8</sup> Esta situación aumenta el riesgo de errores en la comunicación.

La herramienta de transferencia I-PASS (I: gravedad de la enfermedad [*Illness severity*], P: resumen del paciente [*Patient summary*], A: lista de acciones [*Action list*], S: conciencia de la situación y planificación de contingencias [*Situation awareness and contingency planning*], S: síntesis por el receptor [*Synthesis by receiver*], por sus siglas en inglés) es un proceso estandarizado para las transiciones de atención, enfatiza la gravedad de la enfermedad y la planificación de contingencias, elementos que faltan en muchas discusiones de traspaso.<sup>7</sup> La implementación de I-PASS redujo un 30 % los efectos adversos prevenibles en un estudio de 9 programas pediátricos.<sup>8</sup> Stamer y col. descubrieron que la implementación del Programa de Transferencia I-PASS en 32 hospitales se asoció con una mayor inclusión de elementos clave de datos de transferencia, mejoras en la calidad de la comunicación y una reducción significativa en las tasas reportadas de eventos adversos.<sup>9</sup>

Estudios previos han demostrado que cuatro de cada cinco hojas de transferencia contienen al menos un error; el error más común es la omisión de medicación. Además, la mitad de

los documentos de transferencia de pacientes se vuelven inexactos o quedan obsoletos en un plazo de seis horas en un turno de noche promedio, principalmente como consecuencia de cambios en la medicación. A la mañana siguiente, solo el 40 % de los documentos seguían vigentes.<sup>10</sup> La estandarización de estos documentos tiene el potencial de reducir la omisión de datos clave durante las transiciones de atención al paciente, lo que puede disminuir el riesgo de errores médicos posteriores.<sup>11</sup>

En 2006, la *Joint Commission International* estableció el requisito de implementar un enfoque de transferencia estandarizado.<sup>12</sup>

Hasta el presente, en nuestro país, son varios los estudios que evalúan programas de mejora en los pases.<sup>1,13,14</sup> El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la implementación de un sistema estandarizado de traspaso médico I-PASS sobre la calidad de la información transmitida durante los traspasos médicos entre residentes en una sala de internación pediátrica.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Servicio de Clínica Pediátrica de una institución pública entre el 14 de noviembre de 2020 y el 14 de diciembre de 2020 (preintervención), y del 15 de marzo de 2021 al 15 de abril de 2021 (posintervención). Los residentes de pediatría comparten la atención de los pacientes con los médicos responsables del servicio. Los traspasos se desarrollaban a las 8:00 y a las 20:00 de lunes a viernes, y a las 8:00 los fines de semana, en una habitación de uso exclusivo para los médicos del servicio. El diseño del estudio fue cuasiexperimental, antes-después, no controlado. Se desarrolló en dos etapas.

Las mediciones se hicieron basales (primera etapa) desde el 14/11/2020 al 14/12/2020 y posintervención (segunda etapa) del 15/03/2021 al 15/04/2021. En la preintervención, se realizaron observaciones del pase verbal y escrito sin intervenir. Durante la observación, se utilizó una herramienta de verificación con 15 puntos clave (*Anexo*). En esta planilla, se determinó si, en el pase oral y escrito, se incluían todos los aspectos concernientes a un traspaso adecuado, además de la correcta identificación del paciente, si hubo distracciones o interrupciones, se registraron las medidas utilizadas para minimizarlas (cierre de la puerta mientras duraba el pase, colocación de cartel en la puerta para alertar que se llevaba adelante el pase, descolgar el teléfono previo aviso a enfermería y asignación de un

responsable ante urgencias, colocar los celulares en un ámbito apartado y en silencio, etc.) y la duración del pase de cada paciente. Para ello, se definieron operativamente las variables de la siguiente manera:

**-Duración:** el tiempo de la transferencia de información entre profesionales de la salud, se expresa en minutos y segundos empleados. Es el tiempo dedicado a cada paciente.

**-Identificación:** se refiere a si los datos que permiten asegurar la filiación del paciente (nombre y apellido completo, nro. de historia clínica) fueron registrados.

**-Distracciones:** interrupciones y elementos que desvían la atención durante una comunicación importante, como ruido general, llamadas telefónicas, conversaciones irrelevantes o la búsqueda de información, las cuales pueden llevar a la omisión de datos cruciales y afectar la calidad de la transferencia del paciente.

**-Gravedad:** el grado de compromiso del estado general del paciente mencionado: leve, moderado o grave.

**-Diagnósticos:** los asignados al paciente referido en el pase.

**-Antecedentes de la enfermedad actual:** la información clave y detallada sobre el motivo de la consulta, la cronología de los síntomas, y los tratamientos recibidos, explicados de forma clara y cronológica (utilizando las propias palabras del paciente cuando sea posible), y que se documentan en la historia clínica.

**-Antecedentes:** todos aquellos datos personales, familiares y socioculturales que formen parte de la historia vital del paciente.

**-Eventos críticos o complicaciones:** fallas en la comunicación o errores en la información transmitida que pueden causar daño al paciente, como diagnósticos erróneos, falta de atención a síntomas importantes o una planificación de cuidados inadecuada.

**-Vías:** la presencia o no de cualquier acceso venoso o arterial, su identificación en cuanto a fecha de colocación, así como presencia de sondas (vesical y/o nasogástrica), drenajes, tubo de avenamiento, etc.

**-Estado actual:** la condición clínica del paciente al momento del traspaso de información.

**-Exámenes:** todos aquellos exámenes complementarios relevantes para la patología; se consigna su interpretación y no solo los valores absolutos.

**-Fecha de admisión:** la fecha de ingreso a la institución.

**-Acciones:** todas aquellas conductas para seguir luego del traspaso, las cuales deben ser explicadas por el emisor.

**-Situación:** todas aquellas conductas para seguir ante eventuales contingencias de salud, previstas según la situación clínica actual del paciente.

**-Síntesis:** el médico receptor realiza una adecuada síntesis del paciente una vez finalizado el traspaso entre profesionales.

La recolección de los datos fue llevada adelante por los instructores y jefes de residentes involucrados, los que recibieron entrenamiento práctico en la institución, entrenamiento en trabajo en equipo, la mejora del pase escrito mediante su digitalización. Parte del entrenamiento fue asistido mediante recursos audiovisuales compartidos por el Dr. García Roig. Se evaluó la calidad del traspaso a través de la observación directa.

Durante un mes, se realizaron dos pases diarios (a las 8:00 y a las 20:00) durante una semana. El mismo patrón se repitió cada 7 días.

### Análisis estadístico

Los datos fueron recogidos en una base de datos de Excel. Las variables continuas se calcularon como medias y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico según su distribución. Las variables categóricas se calcularon como número y porcentaje. Se utilizaron, para la comparación de las variables continuas, la prueba de la *t* de Student no pareada en variables paramétricas y la prueba de la *U* de Mann-Whitney en no paramétricas, y la prueba de chi-cuadrado para la comparación de las variables categóricas. Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo. Los datos fueron analizados con el programa Stata/IC 13.0 for Mac (StataCorp LP).

### Consideraciones éticas

El Comité de Ética Institucional aprobó el estudio y recomendó su implementación para la capacitación de todos los profesionales de pediatría de la institución (9 de noviembre de 2020). Asimismo, se obtuvo el consentimiento verbal de todos los residentes que participaron del estudio.

### RESULTADOS

Se hicieron 233 evaluaciones preintervención y 245 posintervención. La comparación mostró una mejoría significativa en los siguientes datos: duración del pase

4,8 ± 4,2 minutos preintervención y 3,6 ± 2,6 minutos posintervención. En lo que respecta a las distracciones, se redujeron del 40,8 % al 24,1 %. El reporte de gravedad mejoró del 36,8 % al 63,2 %. El reporte de vías colocadas y funcionantes mejoró del 34,7 % al 57,4 %; la fecha de admisión, del 30,9 % al 74,3 %; las situaciones, del 11,6 % al 42 %; y las acciones, del 53,9 % al 82,9 %. Como excepción, se observó que, en el resumen de la enfermedad del paciente, no hubo un buen cumplimiento en ambos períodos (*Tabla 1*).

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio pudo mostrar una mejora en los trasposos entre profesionales residentes luego de la implementación del pase estructurado, siguiendo la metodología I-PASS. La intervención permitió mejorar la trasmisión de datos esenciales para asegurar la continuidad del cuidado de los pacientes internados. La estandarización aportó mayor eficacia y objetividad a las transferencias, aumentó la cantidad y la calidad de la información transmitida, y logró atraer la atención hacia los puntos más importantes. Además, permitió lograr una reducción significativa en el tiempo empleado en los trasposos, maximizando la eficiencia del proceso.

Las medidas para minimizar las interrupciones resultaron de gran utilidad, en coincidencia con lo evidenciado en estudios previos.<sup>15</sup> La implementación exitosa del proyecto colaborativo I-PASS en múltiples entornos y la mejora

comprobada de la seguridad del paciente lo convierten en una herramienta práctica y eficaz.<sup>16,17</sup>

La reducción sustantiva en el tiempo empleado en cada traspaso luego de la implementación del pase estructurado se percibió como un aspecto de gran trascendencia en el ámbito de la residencia médica, en particular por el volumen de pacientes atendidos a diario. Asimismo, se observó un mayor reporte de eventos críticos o complicaciones, seguramente como producto de una mayor atención.

La disminución del tiempo empleado en los trasposos no tuvo un impacto negativo en la calidad de la información compartida. Por el contrario, la utilización de una síntesis efectiva favoreció la precisión de los datos. La implementación de un pase digitalizado permitió evitar los errores derivados de la ilegibilidad y optimizar la actualización en tiempo real de las actuaciones sobre los pacientes y sus variaciones evolutivas, así como generar un modelo discursivo y mental común en el ámbito de la residencia, que permitió comparar esta nueva metodología con la anterior, aún en ejercicio por los profesionales ajenos a la residencia.

Una de las fortalezas de nuestro estudio es que se realizaron observaciones en todos los pases y con residentes de todos los años involucrados, incorporándose la metodología I-PASS en todos los pases de sala de la residencia.

La principal limitación de nuestro estudio

**TABLA 1. Resultados comparados de la observación del pase pre- y posintervención**

	Preintervención (n = 233)	Posintervención (n = 245)	p
Duración, minutos	4,8 ± 4,2	3,6 ± 2,6	0,001
Identificación	231/233 (99,1 %)	244/245 (99,6 %)	0,533
Distracciones	93/228 (40,8 %)	59/245 (24,1 %)	0,001
Gravedad	120/220 (36,8 %)	206/244 (63,2 %)	0,001
Diagnóstico	221/233 (94,8 %)	244/245 (99,6 %)	0,001
Antecedentes enfermedad actual	117/221 (52,9 %)	153/233 (65,7 %)	0,006
Antecedentes	105/214 (49,1 %)	125/230 (54,3 %)	0,266
Eventos críticos	112/228 (49,1 %)	161/239 (67,4 %)	0,001
Vías	76/219 (34,7 %)	139/242 (57,4 %)	0,001
Estado actual	215/232 (92,7 %)	238/245 (97,1 %)	0,026
Exámenes	170/229 (74,2 %)	184/241 (76,3 %)	0,595
Medicamentos	143/228 (62,7%)	195/245 (79,6%)	0,001
Fecha de admisión	67/217 (30,9 %)	182/245 (74,3 %)	0,001
Acciones	125/232 (53,9 %)	203/245 (82,9 %)	0,001
Situación	27/233 (11,6 %)	103/245 (42 %)	0,001
Síntesis	3/232 (1,3 %)	0/245 (0 %)	0,074

es ser un centro único; el diseño no permite establecer causalidad. Además, no pudo lograrse una síntesis adecuada del paciente, lo que quizá pudiera explicar la mejora en el tiempo empleado en cada traspaso. Otro de los puntos para destacar es que no pudo extenderse el uso del pase estructurado a todos los servicios pediátricos, motivado quizá, por modelos mentales y culturales aún muy arraigados, que impiden apreciar la utilidad probada de una herramienta práctica, sin costo alguno y estandarizada en el mejor cuidado de nuestros pacientes. Este quizá es el desafío más grande para afrontar.

## CONCLUSIÓN

Se pudo adaptar la herramienta I-PASS a nuestro medio, logrando la mejora en los trasposos, en consonancia con los hallazgos de trabajos locales que muestran una mejora sustancial en las transferencias.<sup>1,13</sup> Se redujo la omisión de datos sensibles y las interrupciones, sin prolongar la duración de los trasposos. ■

## Agradecimientos

A nuestros residentes que aceptaron el desafío del cambio.

El material complementario que acompaña este artículo se presenta tal como ha sido remitido por los autores. Se encuentra disponible en: [https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2026/10845\\_AO\\_Gomez\\_Lund\\_Anexo.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2026/10845_AO_Gomez_Lund_Anexo.pdf)

## REFERENCIAS

- Jorro Barón F, Diaz Pumara C, Tittarelli MAJ, Raimondo A, Urtasun M, Valentini L. Improved handoff quality and reduction in adverse events following implementation of a Spanish-language version of the I-PASS bundle for pediatric hospitalized patients in Argentina. *J Patient Saf Risk Manag.* 2020;25(6):225-32. doi: 10.1177/2516043520961708.
- Starmer AJ, Spector ND, Srivastava R, Allen AD, Landrigan CP, Sectish TC, et al. I-pass, a mnemonic to standardize verbal handoffs. *Pediatrics.* 2012;129(2):201-4. doi: 10.1542/peds.2011-2966.
- Horwitz LI, Krumholz HM, Green ML, Huot SJ. Transfers of patient care between house staff on internal medicine wards: a national survey. *Arch Intern Med.* 2006;166(11):1173-7. doi: 10.1001/archinte.166.11.1173.
- Vidyarthi AR, Arora V, Schnipper JL, Wall SD, Wachter RM. Managing discontinuity in academic medical centers: strategies for a safe and effective resident sign-out. *J Hosp Med.* 2006;1(4):257-66. doi: 10.1002/jhm.103.
- O'Toole JK, Stevenson AT, Good BP, Guiot AB, Solan LG, Tse LL, et al. Closing the gap: a needs assessment of medical students and handoff training. *J Pediatr.* 2013;162(5):887-8.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.01.045.
- Sectish TC, Starmer AJ, Landrigan CP, Spector ND; I-PASS Study Group. Establishing a multisite education and research project requires leadership, expertise, collaboration, and an important aim. *Pediatrics.* 2010;126(4):619-22. doi: 10.1542/peds.2010-1793.
- Nasca TJ, Day SH, Amis ES Jr; ACGME Duty Hour Task Force. The new recommendations on duty hours from the ACGME Task Force. *N Engl J Med.* 2010;363(2):e3. doi: 10.1056/NEJMs1005800.
- DeRienzo CM, Frush K, Barfield ME, Gopwani PR, Griffith BC, Jiang X, et al. Handoffs in the era of duty hours reform: a focused review and strategy to address changes in the Accreditation Council for Graduate Medical Education Common Program Requirements. *Acad Med.* 2012;87(4):403-10. doi: 10.1097/ACM.0b013e318248e5c2.
- Starmer AJ, Spector ND, O'Toole JK, Bismilla Z, Calaman S, Campos ML, et al. Implementation of the I-PASS handoff program in diverse clinical environments: A multicenter prospective effectiveness implementation study. *J Hosp Med.* 2023;18(1):5-14. doi: 10.1002/jhm.12979.
- Rosenbluth G, Jacolbia R, Milev D, Auerbach AD. Half-life of a printed handoff document. *BMJ Qual Saf.* 2016;25(5):324-8. doi: 10.1136/bmjqs-2015-004585.
- Rosenbluth G, Bale JF, Starmer AJ, Spector ND, Srivastava R, West DC, et al. Variation in printed handoff documents: Results and recommendations from a multicenter needs assessment. *J Hosp Med.* 2015;10(8):517-24. doi: 10.1002/jhm.2380.
- Joint Commission Center for Transforming Healthcare releases targeted solutions tool for hand-off communications. *Jt Comm Perspect.* 2012;32(8):1, 3.
- Jorro-Barón F, Suarez-Anzorena I, Burgos-Pratx R, De Maio N, Penazzi M, Rodríguez AP, et al. Handoff improvement and adverse event reduction program implementation in pediatric intensive care units in Argentina: a stepped-wedge trial. *BMJ Qual Saf.* 2021;30(10):782-91. doi: 10.1136/bmjqs-2020-012370.
- Shahian D. I-PASS handover system: a decade of evidence demands action. *BMJ Qual Saf.* 2021;30(10):769-74. doi: 10.1136/bmjqs-2021-013314.
- Starmer AJ, Sectish TC, Simon DW, Keohane C, McSweeney ME, Chung EY, et al. Rates of medical errors and preventable adverse events among hospitalized children following implementation of a resident handoff bundle. *JAMA.* 2013;310(21):2262-70. doi: 10.1001/jama.2013.281961.
- Starmer AJ, Spector ND, West DC, Srivastava R, Sectish TC, Landrigan CP, et al. Integrating research, quality improvement, and medical education for better handoffs and safer care: disseminating, adapting, and implementing the I-PASS program. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2017;43(7):319-29. doi: 10.1016/j.jcjq.2017.04.001.
- Starmer AJ, Spector ND, Srivastava R, West DC, Rosenbluth G, Allen AD, et al. Changes in medical errors after implementation of a handoff program. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1803-12. doi: 10.1056/NEJMs1405556.

# Impact of implementing a structured patient handoff on communication in a pediatrics residency program

Oscar Gómez Lund<sup>1</sup> , Facundo Jorro Barón<sup>2</sup> , Cristian García Roig<sup>3</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** Patient information transfers between professionals on different shifts are a particularly sensitive area for errors and omissions. Our objective was to evaluate the impact of implementing a structured handover (I-PASS) on data omission in patient information transfers between pediatric residents.

**Population and methods.** The study was conducted in a public hospital in the province of Salta, Argentina, from November 14, 2020, to December 14, 2020 (pre-intervention) and from March 15, 2021, to April 15, 2021 (post-intervention). The design was quasi-experimental, before-and-after, uncontrolled. Pre- and post-intervention shift handovers were evaluated. The intervention included training resident physicians in a structured handover using the mnemonic rule I-PASS, teamwork training, and digitized written handover. The quality of the handover was evaluated through direct observation.

**Results.** There were 233 pre-intervention and 245 post-intervention evaluations. The pre- and post-intervention comparison showed a significant improvement in most key handover data. Distractions were reduced from 40.8% to 24.1% ( $p = 0.001$ ); communication of severity increased from 36.8% to 63.2% ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion.** The introduction of the I-PASS program reduced the omission of sensitive data and interruptions, without prolonging handover duration.

**Keywords:** communication; shift handover.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10845>

**To cite:** Gómez Lund O, Jorro Barón F, García Roig C. Impact of implementing a structured patient handoff on communication in a pediatrics residency program. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510845.

<sup>1</sup> Pediatrics Department, Hospital Público Materno Infantil de Salta S. E., Salta, Argentina; <sup>2</sup> Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup> Sanatorio Mater Dei, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

**Correspondence to** Oscar Gómez Lund: [oscarlund63@gmail.com](mailto:oscarlund63@gmail.com)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 8-3-2025

**Accepted:** 10-1-2025



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

## INTRODUCTION

Patient safety is an essential aspect of healthcare quality, and healthcare systems must prioritize it.<sup>1</sup> Miscommunication is one of the leading causes of adverse events in hospitals. Hence, optimizing the transfer process is essential for patient safety.<sup>2</sup> Transfer refers to the process of transferring the role and responsibility of providing care from one person to another, thus ensuring continuity of care;<sup>1</sup> this occurs daily, for example, shift changes or transferring a patient from one location to another in the hospital.

Several studies have reported that there is often little standardization in the process or content of handovers and that most resident physicians receive inadequate formal training,<sup>3,4</sup> despite the emphasis on its importance by the US National Academy of Medicine, the Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME), and others.<sup>5,6</sup>

The length of shifts in some workplaces has been reduced, leading to more handovers between physicians.<sup>7,8</sup> This situation increases the risk of communication errors.

The I-PASS transfer tool (where **I** means Illness severity; **P**: Patient summary; **A**: Action list; **S**: Situation awareness and contingency planning; and **S**: Synthesis by receiver) is a standardized process for care transitions that emphasizes illness severity and contingency planning, elements that are often missing from handover discussions.<sup>7</sup> Implementation of I-PASS reduced preventable adverse events by 30% in a study of nine pediatric programs.<sup>8</sup> Starmer et al. found that implementation of the I-PASS Transfer Program in 32 hospitals was associated with increased inclusion of key transfer data elements, improvements in communication quality, and a significant reduction in reported adverse event rates.<sup>9</sup>

Previous studies have shown that 4 out of 5 transfer sheets contain at least one error; the most common is the omission of medication. In addition, half of the patient transfer documents become inaccurate or obsolete within 6 hours of an average night shift, mainly due to medication changes. By the following morning, only 40% of the documents were still current.<sup>10</sup> Standardizing these documents has the potential to reduce the omission of key data during patient care transitions, which may decrease the risk of subsequent medical errors.<sup>11</sup>

In 2006, the Joint Commission International established the requirement to implement a standardized handover approach.<sup>12</sup>

To date, several studies have been conducted in our country to evaluate programs aimed at improving handovers.<sup>1,13,14</sup> The objective of this study was to evaluate the impact of implementing a standardized medical handover system (I-PASS) on the quality of information transmitted during medical handovers between residents in a pediatric ward.

## POPULATION AND METHODS

The study was conducted in the Pediatric Clinic Service of a public institution between November 14, 2020, and December 14, 2020 (pre-intervention), and from March 15, 2021, to April 15, 2021 (post-intervention). Pediatric residents share patient care with the physicians responsible for the service. Handoffs took place at 8:00 a.m. and 8:00 p.m., Monday through Friday, and at 8:00 a.m. on weekends, in a room reserved exclusively for the on-duty physicians. The study design was a quasi-experimental, before-and-after, uncontrolled design. It was conducted in two stages.

Baseline measurements (first stage) were taken from November 14, 2020, to December 14, 2020, and post-intervention measurements (second stage) were taken from March 15, 2021, to April 15, 2021. During the pre-intervention, observations of verbal and written handovers were made without intervention. During the observation, a verification tool with 15 key points was used (*Appendix*). This form was used to determine whether the oral and written handover included all aspects concerning an adequate transfer, in addition to the correct identification of the patient, whether there were distractions or interruptions, and the measures used to minimize them (closing the door while the handover was taking place, placing a sign on the door to alert that the handover was taking place, disconnecting the telephone after notifying the nursing staff, and assigning a person in charge of emergencies, placing cell phones in a separate area and on silent mode, etc.) and the duration of the handover for each patient. To this end, the variables were defined operationally as follows:

- **Duration:** the time taken to transfer information between healthcare professionals, expressed in minutes and seconds. This is the time spent on each patient.
- **Identification:** refers to whether the data that allows the patient's affiliation to be verified (full name and surname, medical record number) was recorded.

- **Distractions:** interruptions and elements that divert attention during important communication, such as general noise, phone calls, irrelevant conversations, or searching for information, which can lead to the omission of crucial data and affect the quality of patient transfer.
- **Severity:** the degree of compromise of the patient's general condition, as mentioned: mild, moderate, or severe.
- **Diagnoses:** those assigned to the patient referred in the handover.
- **History of the current illness:** key and detailed information about the reason for the consultation, the chronology of symptoms, and treatments received, explained clearly and chronologically (using the patient's own words when possible), and documented in the medical record.
- **Background:** all personal, family, and sociocultural data that form part of the patient's life history.
- **Critical events or complications:** communication failures or errors in the information transmitted that may cause harm to the patient, such as misdiagnosis, failure to address significant symptoms, or inadequate care planning.
- **Access routes:** the presence or absence of any venous or arterial access, its identification in terms of date of placement, as well as the presence of catheters (bladder and/or nasogastric), drains, drainage tubes, etc.
- **Current status:** the patient's clinical condition at the time of information transfer.
- **Tests:** all complementary tests relevant to pathology; their interpretation is recorded, not just the absolute values.
- **Admission date:** the date of admission to the institution.
- **Actions:** all actions to be taken after the transfer, which the sender must explain.
- **Situation:** all actions to be taken in the event of possible health contingencies, as predicted based on the patient's current clinical situation.
- **Summary:** The receiving physician provides an adequate summary of the patient once the transfer between professionals has been completed.

Data collection was carried out by the instructors and resident supervisors involved, who received practical training at the institution, teamwork training, and training in improving the written handover through digitization. Part

of the training was assisted by audiovisual resources shared by Dr. García Roig. The quality of the handover was evaluated through direct observation.

For one month, two rounds were conducted daily (at 8:00 a.m. and 8:00 p.m.) for one week. The same pattern was repeated every seven days.

### Statistical analysis

The data was collected in an Excel database. Continuous variables were reported as means and standard deviations, or medians and interquartile ranges, depending on their distribution. Categorical variables were reported as numbers and percentages. To compare continuous variables, the unpaired Student's T-test was used for parametric variables, the Mann-Whitney U test for nonparametric variables, and the chi-square test was used to compare categorical variables. A *p*-value of <0.05 was considered statistically significant. The data were analyzed using Stata/IC 13.0 for Mac (StataCorp LP™).

### Ethical considerations

The Institutional Ethics Committee approved the study and recommended its implementation for the training of all pediatric professionals at the institution (November 9, 2020). Verbal consent was also obtained from all residents who participated in the study.

### RESULTS

There were 233 pre-intervention and 245 post-intervention evaluations. The comparison showed a significant improvement in the following data: duration of the pass,  $4.8 \pm 4.2$  minutes pre-intervention and  $3.6 \pm 2.6$  minutes post-intervention. Distractions were reduced from 40.8% to 24.1%. Severity reporting improved from 36.8% to 63.2%. The reporting of placed and functioning lines improved from 34.7% to 57.4%; the date of admission, from 30.9% to 74.3%; situations, from 11.6% to 42%; and actions, from 53.9% to 82.9%. As an exception, it was observed that, in the summary of the patient's illness, there was poor compliance in both periods (*Table 1*).

### DISCUSSION

Our study showed improvements in handovers between resident professionals after implementing structured handovers following the I-PASS methodology. The intervention improved

the transmission of essential data, ensuring the continuity of care for hospitalized patients. Standardization made transfers more efficient and objective, increased the quantity and quality of information transmitted, and highlighted the most critical points. It also significantly reduced transfer time, thereby maximizing the process's efficiency.

Measures to minimize interruptions proved very useful, consistent with previous studies' findings.<sup>15</sup> The successful implementation of the I-PASS collaborative project in multiple settings and the improvement in proven patient safety make it a practical and effective tool.<sup>16,17</sup>

The substantial reduction in time spent on each handover after implementing the structured handover was perceived as a highly significant aspect in medical residency, particularly given the volume of patients seen daily. Likewise, there was an increase in the reporting of critical events or complications, most likely due to greater attention.

The reduction in handover time did not negatively affect the quality of the information shared. On the contrary, effective summaries improved data accuracy. The implementation of a digitalized handover prevented errors due to illegibility and optimized real-time updates on patient actions and their evolutionary variations, as well as generating a standard discursive and mental model in the residency setting, which allowed this new methodology to be compared with the previous one, still in use by professionals outside the residency.

One of the strengths of our study is that observations were made in all rounds and with

residents from all years involved, incorporating the I-PASS methodology in all ward rounds of the residency.

The main limitation of our study is that it is a single-center study; the design does not allow for causal inference. In addition, it was not possible to achieve an adequate synthesis of the patient, which may have contributed to the improvement in the time spent on each transfer. Another point to highlight is that the structured handover could not be extended to all pediatric services, perhaps due to deeply rooted mental and cultural models that prevent the proven usefulness of a practical, cost-free, and standardized tool for the best care of our patients from being recognized. This is the greatest challenge.

## CONCLUSION

The I-PASS tool was successfully adapted to our environment, achieving improvements in transfers, in line with local studies that show substantial gains.<sup>1,13</sup> The omission of sensitive data and interruptions was reduced, without prolonging the duration of transfers. ■

## Acknowledgments

To our residents who accepted the challenge of change.

The supplementary material provided with this article is presented as submitted by the authors. It is available at: [https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2026/10845\\_AO\\_Gomez\\_Lund\\_Anexo.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2026/10845_AO_Gomez_Lund_Anexo.pdf)

**TABLE 1. Comparative results of pre- and post-intervention handover observations**

	Pre-intervention (n = 233)	Post-intervention (n = 245)	p-value
Duration, minutes	4.8 ± 4.2	3.6 ± 2.6	0.001
Identification	231/233 (99.1%)	244/245 (99.6%)	0.533
Distractions	93/228 (40.8%)	59/245 (24.1%)	0.001
Severity	120/220 (36.8%)	206/244 (63.2%)	0.001
Diagnosis	221/233 (94.8%)	244/245 (99.6%)	0.001
Current medical history	117/221 (52.9%)	153/233 (65.7%)	0.006
History	105/214 (49.1%)	125/230 (54.3%)	0.266
Critical events	112/228 (49.1%)	161/239 (67.4%)	0.001
Access routes	76/219 (34.7%)	139/242 (57.4%)	0.001
Current status	215/232 (92.7%)	238/245 (97.1%)	0.026
Medical studies	170/229 (74.2%)	184/241 (76.3%)	0.595
Medications	143/228 (62.7%)	195/245 (79.6%)	0.001
Date of admission	67/217 (30.9%)	182/245 (74.3%)	0.001
Actions	125/232 (53.9%)	203/245 (82.9%)	0.001
Status	27/233 (11.6%)	103/245 (42%)	0.001
Summary	3/232 (1.3%)	0/245 (0%)	0.074

## REFERENCES

- Jorro Barón F, Díaz Pumara C, Tittarelli MAJ, Raimondo A, Urtasun M, Valentini L. Improved handoff quality and reduction in adverse events following implementation of a Spanish-language version of the I-PASS bundle for pediatric hospitalized patients in Argentina. *J Patient Saf Risk Manag*. 2020;25(6):225-32. doi: 10.1177/2516043520961708.
- Starmer AJ, Spector ND, Srivastava R, Allen AD, Landrigan CP, Sectish TC, et al. I-pass, a mnemonic to standardize verbal handoffs. *Pediatrics*. 2012;129(2):201-4. doi: 10.1542/peds.2011-2966.
- Horwitz LI, Krumholz HM, Green ML, Huot SJ. Transfers of patient care between house staff on internal medicine wards: a national survey. *Arch Intern Med*. 2006;166(11):1173-7. doi: 10.1001/archinte.166.11.1173.
- Vidyarthi AR, Arora V, Schnipper JL, Wall SD, Wachter RM. Managing discontinuity in academic medical centers: strategies for a safe and effective resident sign-out. *J Hosp Med*. 2006;1(4):257-66. doi: 10.1002/jhm.103.
- O'Toole JK, Stevenson AT, Good BP, Guiot AB, Solan LG, Tse LL, et al. Closing the gap: a needs assessment of medical students and handoff training. *J Pediatr*. 2013;162(5):887-8.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.01.045.
- Sectish TC, Starmer AJ, Landrigan CP, Spector ND; I-PASS Study Group. Establishing a multisite education and research project requires leadership, expertise, collaboration, and an important aim. *Pediatrics*. 2010;126(4):619-22. doi: 10.1542/peds.2010-1793.
- Nasca TJ, Day SH, Amis ES Jr; ACGME Duty Hour Task Force. The new recommendations on duty hours from the ACGME Task Force. *N Engl J Med*. 2010;363(2):e3. doi: 10.1056/NEJMsb1005800.
- DeRienzo CM, Frush K, Barfield ME, Gopwani PR, Griffith BC, Jiang X, et al. Handoffs in the era of duty hours reform: a focused review and strategy to address changes in the Accreditation Council for Graduate Medical Education Common Program Requirements. *Acad Med*. 2012;87(4):403-10. doi: 10.1097/ACM.0b013e318248e5c2.
- Starmer AJ, Spector ND, O'Toole JK, Bismilla Z, Calaman S, Campos ML, et al. Implementation of the I-PASS handoff program in diverse clinical environments: A multicenter prospective effectiveness implementation study. *J Hosp Med*. 2023;18(1):5-14. doi: 10.1002/jhm.12979.
- Rosenbluth G, Jacolbia R, Milev D, Auerbach AD. Half-life of a printed handoff document. *BMJ Qual Saf*. 2016;25(5):324-8. doi: 10.1136/bmjqs-2015-004585.
- Rosenbluth G, Bale JF, Starmer AJ, Spector ND, Srivastava R, West DC, et al. Variation in printed handoff documents: Results and recommendations from a multicenter needs assessment. *J Hosp Med*. 2015;10(8):517-24. doi: 10.1002/jhm.2380.
- Joint Commission Center for Transforming Healthcare releases targeted solutions tool for hand-off communications. *Jt Comm Perspect*. 2012;32(8):1, 3.
- Jorro-Barón F, Suarez-Anzorena I, Burgos-Pratx R, De Maio N, Penazzi M, Rodríguez AP, et al. Handoff improvement and adverse event reduction program implementation in pediatric intensive care units in Argentina: a stepped-wedge trial. *BMJ Qual Saf*. 2021;30(10):782-91. doi: 10.1136/bmjqs-2020-012370.
- Shahian D. I-PASS handover system: a decade of evidence demands action. *BMJ Qual Saf*. 2021;30(10):769-74. doi: 10.1136/bmjqs-2021-013314.
- Starmer AJ, Sectish TC, Simon DW, Keohane C, McSweeney ME, Chung EY, et al. Rates of medical errors and preventable adverse events among hospitalized children following implementation of a resident handoff bundle. *JAMA*. 2013;310(21):2262-70. doi: 10.1001/jama.2013.281961.
- Starmer AJ, Spector ND, West DC, Srivastava R, Sectish TC, Landrigan CP, et al. Integrating research, quality improvement, and medical education for better handoffs and safer care: disseminating, adapting, and implementing the I-PASS program. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2017;43(7):319-29. doi: 10.1016/j.jcjq.2017.04.001.
- Starmer AJ, Spector ND, Srivastava R, West DC, Rosenbluth G, Allen AD, et al. Changes in medical errors after implementation of a handoff program. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1803-12. doi: 10.1056/NEJMsa1405556.

# Factores de riesgo sociodemográficos y clínicos en adolescentes con intento de suicidio no violento: estudio prospectivo

Gökalp Cengiz<sup>1</sup> , Yakup Yeşil<sup>1</sup> , Abdurrahman Avar Özdemir<sup>1</sup> 

## RESUMEN

**Introducción.** El suicidio es una grave preocupación para la salud pública mundial y la cuarta causa de muerte entre individuos de 15-29 años. En Turquía, la tasa cruda de suicidio ha mostrado un aumento consistente en los años recientes. Este estudio tuvo como objetivo evaluar las características sociodemográficas y clínicas de pacientes atendidos en un departamento de emergencias pediátrico luego de un intento no violento de suicidio e identificar los factores de riesgo asociados.

**Métodos.** Estudio prospectivo de pacientes de menos de 18 años atendidos por un intento no violento de suicidio. Se registraron las características demográficas y clínicas, los antecedentes psiquiátricos de los niños y sus familias, las dinámicas familiares y el uso de sustancias. Se utilizaron instrumentos estandarizados: escala de evaluación familiar, subescala de comunicación (Family Assessment Device–Communication subscale), escala de vínculos de amistad de los adolescentes (Adolescent Friendship Attachment Scale), escala de estilo parental (Parenting Style Scale) y escala de Beck para ideación suicida (Beck Scale for Suicide Ideation).

**Resultados.** De 101 pacientes, el 82,2 % fueron mujeres, con edad media de 15,5 ± 1,3 años. El 44,6 % utilizaron su propia medicación; las drogas antiinflamatorias no esteroideas (19,6 %) fueron las más frecuentes. Se identificaron diagnósticos psiquiátricos en el 31,6 %, intentos anteriores de suicidio en el 43,6 % y uso de tabaco o alcohol en el 35,5 %. La mala comunicación familiar se observó en el 73,3 % de las familias y el estilo parental autoritario en el 35,6 %. El uso de sustancias predijo la ideación suicida recurrente, mientras que los intentos anteriores y la mala comunicación familiar predijeron una mayor gravedad de la ideación suicida (OR: 3,093; p: 0,025), (OR: 4,267; p: 0,003), (OR: 3,218; p: 0,011).

**Conclusión.** Los adolescentes que usan sustancias, los intentos anteriores de suicidio y la mala comunicación familiar representan un riesgo aumentado en forma significativa de ideación suicida grave o recurrente.

**Palabras clave:** niño; suicidio; intento de suicidio; factores de riesgo; trastornos relacionados con sustancias.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10855>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10855>

**Cómo citar:** Cengiz G, Yeşil Y, Özdemir AA. Factores de riesgo sociodemográficos y clínicos en adolescentes con intento de suicidio no violento: estudio prospectivo. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510855.

<sup>1</sup> Departamento de Pediatría, Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital, Estambul, Turquía.

**Correspondencia para** Yakup Yeşil: [yakyes2934@gmail.com](mailto:yakyes2934@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de Intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 13-8-2025

**Aceptado:** 3-11-2025



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 suicidio, definido como el acto intencional de terminar con la propia vida, es un tema importante para la salud pública mundial; causa cerca de 703 000 muertes por año y se encuentra entre las 10 primeras causas de muerte en todo el mundo.<sup>1</sup> La conducta suicida se relaciona con factores complejos como desesperación, necesidades insatisfechas, problemas de salud mental y física, y eventos estresantes de la vida. Nunca es causado por un solo factor por lo cual su explicación y predicción son altamente desafiantes.<sup>2,3</sup>

Los intentos de suicidio en general se pueden categorizar como violentos (ahorcamiento, uso de armas de fuego, salto desde la altura o autoinmolación) y no violentos (ingestión de drogas, químicos o gas). Los métodos no violentos son más frecuentes entre los adolescentes y con frecuencia reflejan una conducta impulsiva asociada con factores psicosociales y familiares.<sup>4</sup> Los intentos de suicidio son infrecuentes antes de los 15 años, pero cada vez más prevalentes durante la adolescencia y la adultez. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el suicidio es la cuarta causa principal de muerte entre los adolescentes de 15-19 años.<sup>1</sup> Informes de Estados Unidos de América indican un aumento importante de los índices de suicidio entre adolescentes y adultos jóvenes.<sup>5</sup> En Turquía, en particular en la última década, el suicidio afectó con la mayor frecuencia al grupo de individuos entre 15-24 años.<sup>6</sup> La aparición de intentos y grupos de suicidios entre niños y adolescentes ha colocado al frente de las estrategias de salud pública la prevención del suicidio entre los jóvenes, lo que ha impulsado el desarrollo de intervenciones específicas e iniciativas políticas.

El objetivo de este estudio fue evaluar las características sociodemográficas y clínicas, las dinámicas familiares y los factores de riesgo asociados, en adolescentes atendidos en el departamento pediátrico de emergencias luego de un intento no violento de suicidio.

## MÉTODOS

Este estudio prospectivo se desarrolló entre mayo de 2023 y noviembre de 2024 en el Departamento Pediátrico de Emergencias del Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital, en Estambul, Turquía. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital (KAEK/2023.04.46), y se obtuvo el

consentimiento informado de las familias de todos los pacientes.

En este estudio, los pacientes que fueron atendidos por intentos no violentos de suicidio se evaluaron en forma prospectiva. Los criterios de inclusión fueron, tener menos de 18 años, presentar un intento no violento de suicidio, tener un informe forense oficial y poseer una historia clínica completa.

Los datos registrados fueron la edad del paciente, sexo, estado laboral y educacional, nivel socioeconómico, número de hermanos, nivel educacional de los padres, estado civil, antecedentes de intentos previos de suicidio, enfermedades psiquiátricas en la familia, uso de tabaco y alcohol, nombre y cantidad de los medicamentos ingeridos, si las medicaciones eran del paciente, tiempo hasta el ingreso al hospital, necesidad de cuidados intensivos, resultados del tratamiento y diagnósticos.

## Evaluación de factores de riesgo

Se utilizaron varios instrumentos estandarizados para identificar los factores de riesgo asociados con la conducta suicida. El dispositivo de evaluación familiar (Family Assessment Device, FAD) se utilizó para evaluar la comunicación. Es una herramienta designada para medir cuán bien funciona una familia a través de varios dominios.<sup>7</sup> Los padres completaron 9 preguntas de la subescala de comunicación. Los puntajes oscilaron entre un mínimo de 9 y un máximo de 36. Según los puntajes totales, las familias se categorizaron en las que tenían una comunicación saludable (9-18 puntos) o no saludable (19-36 puntos). La escala de vínculos de amistad de los adolescentes (Adolescent Friendship Attachment Scale, AFAS) se empleó para medir la calidad de las relaciones con los pares en términos de estilos de apego. La escala incluye 23 ítems y consiste en 3 subdimensiones: apego seguro, apego evitativo y apego ansioso o ambivalente.<sup>8</sup> Los estilos parentales se midieron con la escala de estilo parental (Parenting Style Scale); se reconocen 4 grupos: permisivo/negligente, democrático, protector y autoritario.<sup>9,10</sup> Para medir la gravedad de la ideación suicida se utilizó la escala Beck para ideación suicida (Beck Scale for Suicide Ideation, BSI). La escala oscila entre 0 y 38, con valores más altos para los pensamientos suicidas graves.<sup>11</sup> Los pacientes se agruparon según sus puntajes totales: grupo 1 (0-13 puntos), grupo 2 (14-26 puntos) y grupo 3 (27-38 puntos). Todos los instrumentos usados

en el estudio tienen una versión en idioma turco y propiedades psicométricas aceptables.<sup>12-15</sup>

### Análisis estadístico

El análisis de poder se realizó con el G\*Power 3.1. Suponiendo un tamaño de efecto medio ( $w = 0,3$ ), una potencia del 80 % y un nivel alfa de 0,05, el tamaño de muestra mínimo requerido se calculó como 88. El análisis estadístico se hizo con la versión SPSS 26.0. Las estadísticas descriptivas se presentaron como frecuencias y porcentajes en las variables categóricas y como medias y desviación estándar, y valores mínimos y máximos para las variables continuas. Para la comparación categórica se usaron los test de chi-cuadrado y exacto de Fisher. El test de Shapiro-Wilk se usó para evaluar la normalidad. La relación entre las variables se analizó con el test de regresión logística. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Se evaluaron 101 casos de intoxicación por intento de suicidio: 83 (82,2 %) fueron mujeres, 18 (17,8 %) fueron hombres, con edad media de  $15,5 \pm 1,3$  años. El 91 % eran estudiantes y 10 trabajaban. Luego de la presentación 8 (7,9 %) recibieron cuidados intensivos, 5 (4,9 %) se atendieron en la sala de pediatría y 88 (87,1 %) fueron tratados y egresaron de la unidad de emergencias.

En 45 casos (44,6 %) los pacientes usaron su propia medicación. Las más frecuentes fueron las drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINE) (n: 28; 19,6 %), analgésicos (n: 26; 18,2 %), antipsicóticos (n: 21; 14,7 %) y antidepresivos (n: 19; 13,3 %). El tiempo medio desde la ingestión hasta la llegada al hospital fue de  $3,8 \pm 4,8$  horas. Los síntomas se presentaron en 57 pacientes (56,7 %), principalmente náuseas/vómitos (n: 24; 42,2 %). El uso de tabaco y/o alcohol fue reportado en 38 casos (35,5 %). En 63 pacientes (62,4 %) no se encontraron patologías médicas; 32 (31,6 %) tenían diagnóstico psiquiátrico: trastorno depresivo mayor (n: 10), trastorno bipolar (n: 9), ansiedad (n: 8), trastornos por déficit de atención (n: 4) y anorexia nerviosa (n: 1). Otros diagnósticos (n: 6) incluyeron fiebre mediterránea familiar, arritmia, epilepsia y migraña. Los intentos anteriores de suicidio se registraron en 44 pacientes (43,6 %). El número de hermanos osciló entre 1 y 7. EL nivel socioeconómico fue bajo en 36 casos, moderado en 44 y alto en 21 (Tabla 1). El estrés

emocional y los problemas familiares fueron las razones más citadas para la autoagresión; los problemas financieros fueron menos mencionados (Tabla 2).

En 29 familias (24,8 %), los padres estaban divorciados. El 45,5 % de las madres y el 35,6 % de los padres tenía educación primaria completa o menor. En 59 familias (58,4 %), al menos uno de los padres fumaba o consumía alcohol. En 31 familias (30,7 %) se diagnosticó un trastorno psiquiátrico, al menos en uno de sus miembros, con mayor frecuencia, la madre (n: 18; 58 %). La mala comunicación familiar se registró en 74 casos (73,3 %). Los estilos parentales fueron autoritario (36; 35,6 %), protector (17; 16,8 %) y democrático (16; 15,8 %) (Tabla 3). La mala comunicación familiar fue más frecuente en el grupo autoritario (31; 86,1 %) seguido del protector (14; 82,3 %), permisivo/negligente (20; 62,5 %) y democrático (9; 56,2 %). Las diferencias entre los grupos fueron significativas para el estilo autoritario ( $p: 0,046$ ).

La gravedad de la ideación suicida se evaluó con la BSS: grupo 1 (baja, n: 28; 27,7 %), grupo 2 (moderada, n: 25; 24,8 %) y grupo 3 (alta, n: 48; 47,5 %). La AFAS no mostró diferencias significativas entre los estilos de vínculos de amistad evitativo (n: 24; 23,7 %), ansioso/ambivalente (n: 35; 34,7 %) y seguro (n: 42; 41,6 %) ( $p: 0,064$ ). No se encontraron diferencias significativas en relación con trastorno psiquiátrico, uso de sustancias, antecedentes familiares psiquiátricos, estado civil parental o nivel socioeconómico. La gravedad de la ideación suicida estuvo significativamente asociada con intentos previos de suicidio ( $p < 0,001$ ) y en el límite con la mala comunicación familiar ( $p: 0,05$ ) (Tabla 4). La regresión logística ordinal identificó los intentos previos (OR: 4,267;  $p: 0,003$ ) y la mala comunicación familiar (OR: 3,218;  $p: 0,011$ ) como predictores significativos.

La ideación suicida recurrente se observó en 27 pacientes (26,7 %) mientras que 74 (73,3 %) no la presentaron. La gravedad de la ideación suicida difirió en forma significativa entre ambos grupos ( $p: 0,022$ ). Entre los pacientes con ideación suicida, 2 (7,4 %) se clasificaron en el grupo 1 (baja gravedad), 9 (33,3 %) en el grupo 2 (gravedad moderada) y 16 (59,3 %) en el grupo 3 (alta gravedad). En contraste, entre los pacientes sin ideación suicida recurrente, 26 (35,2 %) fueron del grupo 1, 17 (22,9 %) del grupo 2 y 31 (41,9 %) del grupo 3. El consumo de tabaco o alcohol se presentó en 16 (59,3 %) de

**TABLA 1. Características clínicas, demográficas y toxicológicas de los pacientes**

		n (%) / media ± DE / (mín.-máx.)
Edad (años)		15,5 ± 1,3 (12-17)
Sexo		
	Masculino	18 (17,8)
	Femenino	83 (82,2)
Ocupación		
	Estudiante	91 (90,1)
	Empleado	10 (9,9)
Tiempo desde el intento de suicidio (horas)		3,8 ± 4,8 (1-33)
Prescripción de la medicación		
	Al paciente	45 (44,6)
	A otra persona	56 (55,4)
Clase de droga		
	Antiinflamatorio no esteroideo	28 (19,6)
	Analgésico	26 (18,2)
	Psicotrópico	40 (39,6)
	Antibiótico, antiparasitario	19 (18,8)
	Vitaminas, minerales	8 (7,9)
	Drogas neurológicas	17 (16,8)
	Agentes cardiovasculares	2 (1,4)
	Antidiabéticos	2 (1,4)
	Antirreumáticos	1 (0,7)
Presentación clínica		
	Sintomático	57 (56,5)
	Asintomático	44 (43,5)
Evolución		
	Egreso	88 (87,1)
	Hospitalización	13 (12,9)
Enfermedad psiquiátrica preexistente		
	Sí	32 (31,6)
	No	69 (68,4)
Intento previo de suicidio		
	Sí	44 (43,6)
	No	57 (56,4)
Consumo de tabaco/alcohol		
	Sí	38 (37,6)
	No	63 (62,4)
Nivel socioeconómico		
	Bajo	36 (35,6)
	Moderado	44 (43,6)
	Alto	21 (20,8)
Número de hermanos		2,8 ± 1,3 (1-7)

**TABLA 2. Motivos autoreportados y factores motivacionales para el intento de suicidio**

Motivaciones	Casos	
	n	%
Estrés emocional interno	31	30,7
Problemas familiares	28	27,7
Problemas con el sexo opuesto	15	14,9
Problemas con sus pares	11	10,9
Ansiedad por exámenes	10	9,9
Dificultades financieras	6	5,9
Total	101	100

**TABLA 3. Características sociodemográficas y psicológicas familiares de los adolescentes con intento de suicidio**

Característica	n (%)
Estado civil de los padres	
Casados	76 (75,2)
Divorciados	25 (24,8)
Nivel de educación de la madre	
Escolaridad primaria	46 (45,5)
Escolaridad secundaria	40 (39,6)
Universitaria	15 (14,9)
Nivel de educación del padre	
Escolaridad primaria	36 (35,6)
Escolaridad secundaria	52 (51,5)
Universitario	13 (12,9)
Consumo de tabaco/alcohol	
Sí	42 (41,6)
No	59 (58,4)
Enfermedad psiquiátrica en la familia	
Sí	31 (30,7)
No	70 (69,3)
Intento previo de suicidio en la familia	
Sí	23 (22,8)
No	78 (77,2)
Comunicación familiar	
Buena	27 (26,7)
Mala	74 (73,3)
Estilo parental	
Autoritario	36 (35,6)
Permisivo/negligente	32 (31,7)
Protector	17 (16,8)
Democrático	16 (15,8)

**TABLA 4. Factores de riesgo clínicos, conductuales y familiares asociados con la gravedad de la ideación suicida**

		Gravedad de la ideación suicida (n/%)				p
		Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total	
Intento previo de suicidio	Sí	4 (3,9)	11 (10,9)	29 (28,7)	44 (43,6)	<0,001
	No	24 (23,7)	14 (13,8)	19 (18,8)	57 (56,4)	
Enfermedad psiquiátrica preexistente	Sí	7 (6,9)	6 (5,9)	19 (18,8)	32 (31,7)	0,193
	No	21 (20,8)	20 (19,8)	28 (27,7)	69 (68,3)	
Consumo de tabaco/alcohol	Sí	7 (6,9)	8 (7,9)	23 (22,8)	38 (37,6)	0,158
	No	21 (20,8)	17 (16,8)	25 (24,7)	63 (62,4)	
Comunicación familiar	Buena	12 (11,9)	7 (6,9)	8 (7,9)	27 (26,7)	0,050
	Mala	16 (15,8)	18 (17,8)	40 (39,6)	74 (73,3)	
Enfermedad psiquiátrica en la familia	Sí	4 (3,9)	11 (11,9)	16 (15,8)	31 (30,6)	0,066
	No	24 (23,7)	15 (14,8)	31 (30,6)	70 (69,3)	
Estado civil de los padres	Casado	3 (2,9)	7 (6,9)	15 (14,8)	25 (24,7)	0,115
	Divorciado	25 (24,7)	18 (17,8)	33 (32,6)	76 (75,3)	
Nivel socioeconómico	Bajo	11 (10,9)	10 (9,9)	15 (14,8)	36 (35,6)	0,636
	Moderado	13 (12,8)	11 (11,9)	20 (19,8)	44 (43,6)	
	Alto	4 (3,9)	4 (3,9)	13 (12,8)	21 (20,8)	

los casos con ideación suicida recurrente versus 22 (29,7 %) de los casos sin ideación ( $p$ : 0,007). La ideación suicida recurrente se observó en 19 (43,2 %) de los 44 pacientes con antecedentes de intentos previos de suicidio, comparado con 8 de los 57 pacientes (14 %) de los que no tenían ese antecedente (OR: 3,093;  $p$ : 0,025).

Durante el seguimiento, 60 pacientes (59, %) concurren a las consultas ambulatorias; 20 tuvieron un diagnóstico psiquiátrico: 8 (40 %) trastorno depresivo mayor, 4 (20 %) trastorno bipolar, 4 (20 %) ansiedad, 2 (10 %) psicosis y 2 (10 %) trastorno de déficit de atención/hiperactividad.

## DISCUSIÓN

De acuerdo con datos de la OMS, el suicidio representó el 1,3 % de la mortalidad global en 2019.<sup>1</sup> En Turquía, el Instituto Turco de Estadística (TUIK) informó que las muertes por suicidio subieron de 1802 en 2000 a 4146 en 2022 con un índice crudo de suicidios del 2,8 al 4,88 por 100 000 habitantes.<sup>16</sup> Aunque es preocupante, los intentos de suicidio son 10-20 veces más frecuentes que los suicidios consumados.<sup>17</sup>

Mientras que la OMS informó un 36 % de descenso global de los índices de suicidio por edad desde 2000 a 2019, los índices en Estados Unidos aumentaron un 17 %. En 2019 el suicidio fue la segunda causa principal de muerte entre los 15-24 años.<sup>1,5</sup> En Australia representa el 31,8 % de las muertes entre los 15-17 años, el 33,1 % entre los 18 y 24 años y el 2 % en niños de menos de 14 años. Los índices de suicidio son bajos en niños de menos de 12 años, pero tienden a aumentar hasta los 15 años y se estabilizan después de los 17.<sup>1,17,18</sup> En Turquía, los datos de 2022 del TUIK muestran un 2 % de muertes por suicidio por debajo de los 15 años y un 9,9 % entre los 15-19 años.<sup>19</sup> Esta tendencia se alinea con nuestro estudio donde la edad media fue de  $15,5 \pm 1,3$  años.

En este grupo de edad, pueden contribuir a la conducta suicida el aumento de las psicopatologías en los adolescentes, el estrés académico, la incertidumbre de las carreras, las obligaciones militares en los hombres, la escasa experiencia de vida, el mal manejo de las crisis y los temas relacionados con los pares. Las diferencias de género en la conducta suicida, emergen típicamente durante la adolescencia. Mientras que los hombres tienen índices más altos de suicidio consumado, las mujeres tienen

intentos con mayor frecuencia.<sup>17,20,21</sup> En línea con investigaciones previas, el 82 % de nuestros casos fueron mujeres. Esta disparidad puede relacionarse con la reluctancia de los varones a expresar su estrés emocional, la preferencia por métodos más letales y las influencias sobre los roles tradicionales de los géneros. En Turquía, los métodos más comunes entre los que murieron por suicidio a los 15-19 años, fueron el ahorcamiento (30,2 %), las armas de fuego (25,6 %), el salto desde la altura (2,2 %) y la ingestión de químicos o drogas (15,9 %).<sup>19</sup> Los intentos no fatales incluyen con mayor frecuencia la intoxicación con drogas con medicamentos accesibles en el hogar, en particular antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol y antidepresivos.<sup>22,23</sup> En nuestro estudio los intentos de suicidio incluyen la ingestión de drogas, las más frecuentes, la medicación psicotrópica y los antiinflamatorios no esteroideos. Notablemente, el 44,6 % de los pacientes usaron su propia medicación. La facilidad de acceso a las drogas que deberían ser supervisadas por los padres es preocupante. Estudios previos han relacionado la baja educación parental con los casos de intoxicación.<sup>24</sup> En nuestra muestra, el 45,5 % de las madres y el 35,6 % de los padres completaron solamente la educación primaria. Esta alta proporción resalta la importancia crítica de la educación parental en la prevención de dichos incidentes.

En nuestro estudio, el 35,6 % de las familias tenían ingresos iguales o debajo del salario mínimo, aunque solo el 5,9 % de los pacientes relacionaron su autoagresión con dificultades financieras. No se encontró relación significativa entre el nivel de ingresos y la gravedad de la ideación suicida. De acuerdo con los informes de la OMS, aunque los índices de suicidio entre los jóvenes varían a través de los países, aproximadamente el 80 % de los suicidios ocurren en países de ingresos bajos o medios, en parte porque la mayoría de la población mundial vive en estas regiones.<sup>1</sup> Aunque la dificultad económica es un factor de riesgo en los países en desarrollo, los altos índices de suicidio en sociedades prósperas y diferentes resultados en investigaciones sugieren que la relación entre ingresos y suicidios es compleja y está modelada por una dinámica social más amplia.

Los factores de riesgo familiares conocidos son el divorcio de los padres, las enfermedades psiquiátricas y la mala relación padres-hijos.<sup>25,26</sup> En Turquía, el índice de divorcio es del

2,19/1000.<sup>27</sup> En nuestro estudio, el 24,8 % de los casos tenían padres divorciados, por encima del promedio nacional, y el índice de divorcios fue significativamente más alto en el grupo 3 donde la gravedad de la ideación suicida fue mayor. Los trastornos psiquiátricos dentro de la familia pueden deteriorar la cohesión emocional; la salud mental materna es la que más afecta el desarrollo psicossocial del niño.<sup>26</sup> En nuestro estudio, el 22,8 % tenía antecedentes de suicidio en la familia y las enfermedades psiquiátricas estaban presente en 31 familias (30,7 %) con el 58 % de las madres afectadas.

Las estructuras familiares autoritarias o negligentes son factores de riesgo reconocidos que contribuyen a vínculos inseguros.<sup>28</sup> En este estudio, los estilos autoritario y permisivo/negligente fueron los más prevalentes. Los problemas familiares fueron la razón referida con más frecuencia para la conducta suicida (27,7 %) y la mala comunicación familiar se identificó en el 73,3 % de los casos. En las familias con estilo parental autoritario, la mala comunicación y la mayor gravedad de la ideación suicida fueron significativamente más frecuentes en comparación con otros estilos parentales. Además, el análisis de regresión logística mostró que la mala comunicación familiar fue un predictor significativo de la gravedad de la ideación suicida (OR: 3,218). Estos hallazgos claramente resaltan la contribución de la problemática parental y la comunicación familiar disfuncional en el desarrollo de conductas suicidas.

Investigaciones previas mostraron que los trastornos psiquiátricos como la depresión, la ansiedad y la desregulación emocional, como también los antecedentes de intentos previos de suicidio, se asocian con frecuencia a la ideación suicida. Se encontró el antecedente de intento de suicidio en el 25-33 % de los individuos involucrados en conductas suicidas, y su presencia es un predictor fuerte de riesgo futuro.<sup>26,28,29</sup> En nuestro estudio, el 31,6 % de los pacientes tenían un trastorno psiquiátrico preexistente, el más frecuente la depresión, y el 43,6 % tenía al menos un antecedente de intento previo de suicidio. Los pacientes con una historia de intentos de suicidio eran significativamente más propensos a tener ideación suicida recurrente en comparación con aquellos sin esos antecedentes. Además, en forma similar a la mala comunicación familiar, el antecedente de intento previo de suicidio se identificó como un predictor significativo de la gravedad de la ideación suicida

(OR: 4,267). Estos hallazgos son consistentes con investigaciones previas que indican que los individuos con antecedentes de intentos de suicidio tienen un riesgo sustancialmente más alto y muestran una mayor gravedad en los pensamientos suicidas posteriores.

Entre los niños, las relaciones dificultosas con los pares se asocian con conductas problemáticas más tarde en la vida, como la agresión, el consumo de sustancias y la delincuencia. También las dificultades en la interacción con los pares y círculos sociales cercanos se han relacionado con conductas suicidas.<sup>30</sup> Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos una relación significativa entre la gravedad de la ideación suicida y los estilos de vínculos con los pares. Futuros estudios pueden considerar el uso de instrumentos alternativos enfocados en las relaciones para medir mejor los aspectos cualitativos de las interacciones entre pares en los adolescentes.

El consumo de sustancias dentro de la familia impacta en forma negativa en la comunicación y, a través del modelado de las conductas, puede llevar a incrementar el consumo de tabaco y alcohol entre los adolescentes. Los intentos repetidos de suicidio se reportaron con mayor frecuencia entre individuos que consumen sustancias.<sup>2,31</sup> En nuestro estudio, el consumo de tabaco y/o alcohol se identificó en el 37,6 % de los casos y en el 58,4 % de los padres. En pacientes con ideación suicida muy grave, el consumo de tabaco/alcohol se encontró en el 47,5 %. Tanto la ideación suicida recurrente como el intento previo de suicidio se asociaron con el consumo de tabaco/alcohol. En forma adicional, el análisis de regresión logística mostró que el consumo de tabaco/alcohol fue un predictor significativo de ideación suicida recurrente (OR: 3,093). Estos resultados confirman que, el consumo de una sustancia que puede aumentar la agresión alterando el proceso cognitivo y el juicio, es un factor importante de riesgo, especialmente en adolescentes con trastornos psiquiátricos subyacentes.

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer término, los hallazgos no pueden generalizarse a todos los segmentos socioculturales de la población. Segundo, el diseño transversal no permite un seguimiento a largo plazo del paciente.

## CONCLUSIONES

La mala comunicación familiar, el estilo parental autoritario, los trastornos psiquiátricos

y el consumo de sustancias están fuertemente asociados con la ideación suicida en los adolescentes. Además, los intentos previos de suicidio y la mala comunicación familiar surgen como factores de riesgo clave que aumentan su gravedad. Por eso, las intervenciones psiquiátricas precoces dirigidas a las dinámicas familiares disfuncionales y al consumo de sustancias se deberían considerar como componentes esenciales de las estrategias multidimensionales para prevenir las conductas suicidas en los jóvenes de riesgo. ■

## REFERENCIAS

- World Health Organization. Suicide Worldwide In 2019: Global Health Estimates. WHO; 2021. [Consulta: 4 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240026643>
- Pengpid S, Peltzer K. Factors associated with single and multiple suicide attempts in adolescents attending school in Argentina: national cross-sectional survey in 2018. *BJPsych Open*. 2022;8(4):e128. doi: 10.1192/bjo.2022.524.
- Prades-Caballero V, Navarro-Pérez JJ, Carbonell Á. Factors Associated with Suicidal Behavior in Adolescents: An Umbrella Review Using the Socio-Ecological Model. *Community Ment Health J*. 2025;61(4):612-28. doi: 10.1007/s10597-024-01368-2.
- Moradi A, Mosafarkhani E, Nikbakht F, Amiri Z, Vafae Najar A. Assessing the Risk Factors of Violent and Non-violent Suicide Attempt Methods: A Population-based Cross-sectional Study. *Iran J Med Sci*. 2024;49(12):761-8. doi:10.30476/ijms.2024.100382.3262.
- Curtin SC, Heron M. Death Rates Due to Suicide and Homicide Among Persons Aged 10-24: United States, 2000-2017. *NCHS Data Brief*. 2019;(352):1-8.
- Yıldırım E, Öztürk M. 2009-2018 arasında Türkiye'de intihar hızı ve ilişkili özellikler. *DEU Tıp Derg*. 2021;35:23-32. doi: 10.5505/deutfd.2021.52385.
- Epstein NB, Baldwin LM, Bishop DS. The McMaster Family Assessment Device. *J Marital Fam Ther*. 1983;9(2):171-80. doi: 10.1111/j.1752-0606.1983.tb01497.x.
- Baiocco R, Pallini S, Santamaria F. The development and validation of an Italian short form of the Adolescent Friendship Attachment Scale. *Meas Eval Couns Dev*. 2014;47(4):247-55. doi: 10.1177/0748175614538060.
- Maccoby EE, Martin JA. Socialization in the Context of the Family: Parent-Child Interaction. In: Mussen PH, Hetherington EM (Eds). *Handbook of Child Psychology: Vol 4*. New York: Wiley; 1983:1-101.
- Lamborn SD, Mounts NS, Steinberg L, Dornbusch SM. Patterns of competence and adjustment among adolescents from authoritative, authoritarian, indulgent and neglectful families. *Child Dev*. 1991;62(5):1049-65. doi: 10.1111/j.1467-8624.1991.tb01588.x.
- Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *J Consult Clin Psychol*. 1979;47(2):343-52. doi: 10.1037//0022-006x.47.2.343.
- Öngel Atar A, Yalçın Ö, Uygun E, Çiftçi Demirci A, Erdoğan A. The Assessment of Family Functions, Dyadic Adjustment, and Parental Attitude in Adolescents with Substance Use Disorder. *Noro Psikiyatr Ars*. 2016;53(1):38-44. doi:10.5152/npa.2015.8750.
- Ercan H. Ergenler için Arkadaşa Bağlanma Ölçeğinin psikometrik özellikleri ve uyarlama çalışması. *J Acad Soc Sci Stud*. 2016;(45):187-200. doi:10.9761/JASSS3054.
- Yılmaz A. Anne-baba tutum ölçeği'nin güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*. 2000;7(3):160-72.
- Özcelik HS, Özdel K, Dogan Bulut S, Orsel S. The reliability and validity of the Turkish version of the Beck Scale for Suicide Ideation (Turkish BSSI). *Bull Clin Psychopharmacol*. 2015;25(2):141-50. doi: 10.5455/bcp.20141214105009.
- TÜİK Veri Portalı. Nüfus ve demografi. [Consulta: 4 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=nufus-ve-demografi-109&dil=2>
- Suicide Prevention Resource Center. Suicidal Thoughts and Suicide Attempts. [Consulta: 4 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://sprc.org/about-suicide/scope-of-the-problem/suicidal-thoughts-and-suicide-attempts/>
- Australian Institute of Health and Welfare. Suicide and self-harm among young people – Suicide & self-harm monitoring. [Consulta: 19 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.aihw.gov.au/suicide-self-harm-monitoring/population-groups/young-people>
- TÜİK Kurumsal. Ölüm ve ölüm nedenleri. [Consulta: 4 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2022-49679>
- Barrigon ML, Cegla-Schvartzman F. Sex, Gender, and Suicidal Behavior. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;46:89-115. doi:10.1007/7854\_2020\_165.
- Öztürk M, Köylü R, Köylü Ö, Öztürk ENY. İntihar Girişimi Nedeniyle Takip Edilen Hastaların Sosyodemografik Özellikleri, Laboratuvar Bulguları ve Tıbbi Durumları ile Depresyon Skorunun Değerlendirilmesi. *Med Rec*. 2020;2(3):70-5. doi: 10.37990/medr.774851.
- Devrimci-Ozguven H, Sayil I. Suicide attempts in Turkey: results of the WHO-EURO Multicentre Study on Suicidal Behaviour. *Can J Psychiatry*. 2003;48(5):324-29. doi: 10.1177/070674370304800508.
- Dağ ÖO, Yeşil Y, Özdemir AA. Acute poisoning in the pediatric emergency department: A 5-year analysis. *Cerrahpaşa Med J*. 2024;48(3):201-6. doi: 10.5152/cjm.2024.23106.
- Kazanasmaz H, Kazanasmaz Ö, Çalık M. Epidemiological and sociocultural assessment of childhood poisonings. *Turk J Emerg Med*. 2019;19(4):127-31. doi: 10.1016/j.tjem.2019.06.001.
- Lindström M, Rosvall M. Parental separation in childhood, social capital, and suicide thoughts and suicide attempts: A population-based study. *Psychiatry Res*. 2015;229(1-2):206-13. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.034.
- Bratu EA, Moroianu LA, Isailă OM, Pleşea-Condratovici C, Avram OE, Drima E. Parental Mental Health and Suicidal Behavior as Predictors of Adolescent Suicidal Ideation and Attempts: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2025;14(19):6860. doi: 10.3390/jcm14196860.
- TÜİK Kurumsal. Evlenme ve Boşanma İstatistikleri. [Consulta: 4 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Evlenme-ve-Boşanma-Istatistikleri-2024-54194>
- Alvarez-Subiela X, Castellano-Tejedor C, Villar-Cabeza F, Vila-Grifoll M, Palao-Vidal D. Family Factors Related to Suicidal Behavior in Adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(16):9892. doi: 10.3390/ijerph19169892.
- Bilsen J. Suicide and Youth: Risk Factors. *Front Psychiatry*. 2018;9:540. doi: 10.3389/fpsy.2018.00540.
- Calear AL, Batterham PJ, Werner-Seidler A, Maston K, Torok M, O'Dea B, et al. Multilevel risk and protective factors for self-harm, suicidal ideation and suicide attempt in adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. Published online August 4, 2025. doi:10.1111/jcpp.70024.

31. Wang PW, Yen CF. Adolescent substance use behavior and suicidal behavior for boys and girls: a cross-sectional

study by latent analysis approach. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):392. doi: 10.1186/s12888-017-1546-1.

# Sociodemographic and clinical risk factors in adolescent non-violent suicide attempts: A prospective study

Gökalp Cengiz<sup>1</sup> , Yakup Yeşil<sup>1</sup> , Abdurrahman Avar Özdemir<sup>1</sup> 

## ABSTRACT

**Introduction:** Suicide is a major global public health concern and the fourth leading cause of death among individuals aged 15–29. In Turkey, the crude suicide rate has shown a consistent increase in recent years. This study aimed to evaluate the sociodemographic and clinical characteristics of patients presenting to the pediatric emergency department following non-violent suicide attempts, and to identify associated risk factors.

**Methods:** In this prospective study, patients under 18 years presenting with nonviolent suicide attempts were included. Data collected comprised demographic and clinical features, psychiatric history of children and families, family dynamics, and substance use. Standardized tools used included the Family Assessment Device–Communication subscale, Adolescent Friendship Attachment Scale, Parenting Style Scale, and Beck Scale for Suicide Ideation.

**Results:** Of 101 patients (82.2% female; mean age  $15.5 \pm 1.3$  years), 44.6% used their own medications, most frequently nonsteroidal anti-inflammatory drugs (19.6%). Psychiatric diagnoses were identified in 31.6%, prior suicide attempts in 43.6%, and tobacco/alcohol use in 35.5%. Poor family communication was observed in 73.3% of families, and authoritarian parenting in 35.6%. Substance use was found to predict recurrent suicidal ideation, while previous attempts and poor family communication predicted greater severity of suicidal ideation (OR = 3.093;  $p = 0.025$ ), (OR = 4.267;  $p = 0.003$ ), (OR = 3.218;  $p = 0.011$ ).

**Conclusion:** Adolescents with substance use, prior suicide attempts, and poor family communication are at significantly increased risk for severe or recurrent suicidal ideation.

**Keywords:** child; suicide; suicide attempted; risk factors; substance related disorders.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10855.eng>

**To cite:** Cengiz G, Yeşil Y, Özdemir AA. Sociodemographic and clinical risk factors in adolescent non-violent suicide attempts: A prospective study. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510855.

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital, Istanbul/Türkiye.

**Correspondence to** Yakup Yeşil: [yakyes2934@gmail.com](mailto:yakyes2934@gmail.com)

**Financing:** None.

**Conflict of Interest:** None.

**Received:** 8-13-2025

**Accepted:** 11-3-2025



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

Suicide, defined as the intentional act of ending one's own life, is a major global public health issue, causing about 703 000 deaths annually and ranking among the top ten causes of death worldwide.<sup>1</sup> Suicidal behavior is linked to complex factors such as hopelessness, unmet needs, mental and physical health problems, and stressful life events. It is never caused by a single factor, making its explanation and prediction highly challenging.<sup>2,3</sup>

Suicide attempts can generally be categorized as violent (e.g., hanging, use of firearms, jumping from height, or self-immolation) and non-violent (e.g., ingestion of drugs, chemicals, or gas). Non-violent methods are more frequent among adolescents and often reflect impulsive behavior associated with psychosocial and familial factors.<sup>4</sup> Suicide attempts are rare before the age of 15 but become increasingly prevalent during adolescence and adulthood. According to the World Health Organization (WHO), suicide is the fourth leading cause of death among adolescents aged 15-19.<sup>1</sup> Reports from the United States indicate a significant rise in suicide rates among adolescents and young adults.<sup>5</sup> In Turkey, particularly over the past decade, suicide has most frequently affected individuals in the 15-24 age group.<sup>6</sup> The emergence of suicide attempts and clusters among children and adolescents has brought suicide prevention among youth to the forefront of public health strategies, prompting the development of targeted interventions and policy initiatives.

The aim of this study was to evaluate the sociodemographic and clinical characteristics, family dynamics, and associated risk factors of adolescents admitted to the pediatric emergency department following non-violent suicide attempts.

## METHODS

This prospective study was conducted between May 2023 and November 2024 at the Pediatric Emergency Department of Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital in Istanbul, Turkey. The study protocol was approved by the hospital's ethics committee (KAEK/2023.04.46), and informed consent was obtained from the families of all patients.

In this study, patients who presented due to non-violent suicide attempts were prospectively evaluated. Being under the age of 18, presenting due to a non-violent suicide attempt, having an official forensic report, and possessing complete

medical records were considered inclusion criteria.

Data were collected on patients' age, sex, employment and educational status, socio-economic level, number of siblings, parental education levels, marital status, history of previous suicide attempts, psychiatric illness in the family, use of tobacco and alcohol, the names and duration of medications ingested, whether the medications belonged to the patient, time to hospital admission, need for intensive care, and treatment and diagnostic outcomes.

## Evaluation of risk factors

Several standardized instruments were used to identify risk factors associated with suicidal behavior. The Family Assessment Device (FAD) was used to evaluate family communication. It is a tool designed to assess how well a family functions across various domains.<sup>7</sup> Nine questions from the communication subscale were completed by parents. Scores ranged from a minimum of 9 to a maximum of 36. Based on total scores, families were categorized as having healthy communication (9-18 points) or unhealthy communication (19-36 points). The Adolescent Friendship Attachment Scale (AFAS) was employed to assess the quality of peer relationships in terms of attachment styles. The scale includes 23 items and consists of three subdimensions: secure attachment, avoidant attachment, and anxious/ambivalent attachment.<sup>8</sup> Parenting styles were assessed using the Parenting Style Scale in four groups: permissive/neglectful, democratic, protective, and authoritarian.<sup>9,10</sup> To assess the severity of suicidal ideation, the Beck Scale for Suicide Ideation (BSS) was used. The scale ranges from 0 to 38, with higher scores indicating more severe suicidal thoughts.<sup>11</sup> Participants were grouped based on their total scores: Group 1 (0-13 points), Group 2 (14-26 points), and Group 3 (27-38 points). All instruments used in our study have Turkish adaptations with acceptable psychometric properties.<sup>12-15</sup>

## Statistical analysis

G\*Power 3.1 was used to perform the power analysis. Assuming a medium effect size ( $w = 0.3$ ), 80% power, and a 0.05 alpha level, the minimum required sample size was calculated as 88. Statistical analyses were conducted using SPSS version 26.0. Descriptive statistics were presented as frequencies and percentages for

categorical variables, and as means, standard deviations, and minimum–maximum values for continuous variables. The Chi-square and Fisher's Exact tests were used for categorical comparisons. The Shapiro-Wilk test assessed normality. Logistic regression and ordinal logistic regression tests were used to understand the relationship between variables. A  $p$ -value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

A total of 101 poisoning cases from suicide attempts were evaluated: 83 (82.2%) female, 18 (17.8%) male, mean age  $15.5 \pm 1.3$  years. Ninety-one were students and 10 employed. Following presentation, 8 (7.9%) were admitted to intensive care, 5 (4.9%) to the pediatric ward, and 88 (87.1%) treated and discharged from the emergency unit.

In 45 cases (44.6%), patients used their own medications. The most frequent were nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ( $n = 28$ , 19.6%), analgesics ( $n = 26$ , 18.2%), antipsychotics ( $n = 21$ , 14.7%), and antidepressants ( $n = 19$ , 13.3%). Mean time from ingestion to hospital arrival was  $3.8 \pm 4.8$  hours. Symptoms occurred in 57 patients (56.5%), mainly nausea/vomiting ( $n = 24$ , 42.2%). Tobacco and/or alcohol use was reported in 38 cases (35.5%). Sixty-three patients (62.4%) had no medical conditions; 32 (31.6%) had psychiatric diagnoses: major depressive disorder ( $n = 10$ ), bipolar disorder ( $n = 9$ ), anxiety ( $n = 8$ ), attention deficit disorder ( $n = 4$ ), and anorexia nervosa ( $n = 1$ ). Other diagnoses ( $n = 6$ ) included familial Mediterranean fever, arrhythmia, epilepsy, and migraine. Previous suicide attempts were reported by 44 patients (43.6%). The number of siblings ranged from 1 to 7. Socioeconomic status was low in 36 cases, moderate in 44, and high in 21 (*Table 1*). Emotional distress and family-related problems were the most cited reasons for self-harm; financial issues were least reported (*Table 2*).

Twenty-five families (24.8%) had divorced parents. Primary school education or less was completed by 45.5% of mothers and 35.6% of fathers. In 59 families (58.4%), at least one parent used tobacco and/or alcohol. In 31 families (30.7%), a psychiatric disorder was diagnosed in at least one member, most often the mother ( $n = 18$ , 58%). Poor family communication was seen in 74 cases (73.3%). Parenting styles were authoritarian (36; 35.6%), permissive/neglectful (32; 31.7%), protective (17; 16.8%),

and democratic (16; 15.8%) (*Table 3*). Poor communication occurred most in the authoritarian group (31; 86.1%), followed by protective (14; 82.3%), permissive/neglectful (20; 62.5%), and democratic (9; 56.2%). Differences between groups were significant, due to the authoritarian style ( $p = 0.046$ ).

The severity of suicidal ideation was assessed using the BSS: group 1 (low,  $n = 28$ ; 27.7%), group 2 (moderate,  $n = 25$ ; 24.8%), and group 3 (high,  $n = 48$ ; 47.5%). AFAS showed no significant difference between avoidant ( $n = 24$ ; 23.7%), anxious/ambivalent ( $n = 35$ ; 34.7%), and secure ( $n = 42$ ; 41.6%) friendship attachment groups ( $p = 0.064$ ). No significant associations were found with psychiatric disorder, substance use, family psychiatric history, parental marital status, or socioeconomic status. The severity of suicidal ideation was significantly associated with previous suicide attempts ( $p < 0.001$ ) and borderline with poor family communication ( $p = 0.050$ ) (*Table 4*). Ordinal logistic regression identified previous attempts (OR = 4.267,  $p = 0.003$ ) and poor family communication (OR = 3.218,  $p = 0.011$ ) as significant predictors.

Recurrent suicidal ideation was observed in 27 patients (26.7%), while 74 (73.3%) did not. The severity of suicidal ideation differed significantly between these groups ( $p = 0.022$ ). Among patients with recurrent suicidal ideation, 2 (7.4%) were classified in Group 1 (low severity), 9 (33.3%) in Group 2 (moderate severity), and 16 (59.3%) in Group 3 (high severity). In contrast, among those without recurrent suicidal ideation, 26 patients (35.2%) were in Group 1, 17 (22.9%) in Group 2, and 31 (41.9%) in Group 3. Smoking or alcohol use was present in 16 (59.3%) with recurrent suicidal ideation versus 22 (29.7%) without such ideation ( $p = 0.007$ ). Recurrent suicidal ideation was observed in 19 (43.2%) of the 44 patients with a history of previous suicide attempts, compared to 8 of the 57 patients (14.0%) without such a history ( $p = 0.001$ ). Logistic regression showed substance use (cigarette/alcohol) as a significant predictor of recurrent suicidal ideation (OR = 3.093,  $p = 0.025$ ).

During follow-up, 60 patients (59.4%) attended outpatient visits; 20 received psychiatric diagnoses: 8 (40%) major depressive disorder, 4 (20%) bipolar disorder, 4 (20%) anxiety, 2 (10%) psychotic, and 2 (10%) attention-deficit/hyperactivity disorder.

**TABLE 1. Demographic, clinical, and toxicological features of adolescents**

		n (%) / mean $\pm$ SD / (min-max)
Age (years)		15.5 $\pm$ 1.3 (12-17)
Gender		
	Male	18 (17.8)
	Female	83 (82.2)
Employment status		
	Student	91 (90.1)
	Worker	10 (9.9)
Time of presentation since exposure (hours)		3.8 $\pm$ 4.8 (1-33)
Source of medication		
	Prescribed to self	45 (44.6)
	Prescribed to someone else	56 (55.4)
Drug class		
	Nonsteroidal anti-inflammatory	28 (19.6)
	Painkillers	26 (18.2)
	Psychotropics	40 (39.6)
	Antibiotics- antiparasitics	19 (18.8)
	Vitamins-minerals	8 (7.9)
	Nervous system drugs	17 (16.8)
	Cardiovascular agents	2 (1.4)
	Antidiabetics	2 (1.4)
	Antirheumatic	1 (0.7)
Clinical presentation		
	Symptomatic	57 (56.5)
	Asymptomatic	44 (43.5)
Outcome		
	Discharged	88 (87.1)
	Inpatient	13 (12.9)
Existing psychiatric condition		
	Yes	32 (31.6)
	No	69 (68.4)
Prior suicide attempt		
	Yes	44 (43.6)
	No	57 (56.4)
Smoking/Alcohol Consumption		
	Yes	38 (37.6)
	No	63 (62.4)
Socioeconomic status		
	Low	36 (35.6)
	Moderate	44 (43.6)
	High	21 (20.8)
Number of siblings		2.8 $\pm$ 1.3 (1-7)

**TABLE 2. Self-reported reasons and motivational factors for suicide attempts in adolescents**

Underlying motivations	Cases	
	n	%
Internal emotional distress	31	30.7
Family-related problems	28	27.7
Problems with opposite sex	15	14.9
Peer-related problems	11	10.9
Exam anxiety	10	9.9
Financial difficulties	6	5.9
Total	101	100

**TABLE 3. Sociodemographic and psychological characteristics of families with adolescent suicide attempts**

		n (%)
Marital status of parents	Married	76 (75.2)
	Divorced	25 (24.8)
Education level of mother	Elementary school	46 (45.5)
	High school	40 (39.6)
	University	15 (14.9)
Education level of father	Elementary school	36 (35.6)
	High school	52 (51.5)
	University	13 (12.9)
Smoking/Alcohol consumption	Yes	42 (41.6)
	No	59 (58.4)
Psychiatric condition in family	Yes	31 (30.7)
	No	70 (69.3)
Prior suicide attempt in family	Yes	23 (22.8)
	No	78 (77.2)
Family communication	Good	27 (26.7)
	Poor	74 (73.3)
Parenting styles	Authoritarian	36 (35.6)
	Permissive / Neglectful	32 (31.7)
	Protective	17 (16.8)
	Democratic	16 (15.8)

**TABLE 4. Clinical, behavioral, and family risk factors associated with the severity of suicidal ideation**

		Severity of self-harm ideation (n/%)				
		Group 1	Group 2	Group 3	Total	p
Previous suicide attempt	Yes	4 (3.9)	11 (10.9)	29 (28.7)	44 (43.6)	<0.001
	No	24 (23.7)	14 (13.8)	19 (18.8)	57 (56.4)	
Existing psychiatric condition	Yes	7 (6.9)	6 (5.9)	19 (18.8)	32 (31.7)	0.193
	No	21 (20.8)	20 (19.8)	28 (27.7)	69 (68.3)	
Smoking/Alcohol Consumption	Yes	7 (6.9)	8 (7.9)	23 (22.8)	38 (37.6)	0.158
	No	21 (20.8)	17 (16.8)	25 (24.7)	63 (62.4)	
Family communication	Good	12 (11.9)	7 (6.9)	8 (7.9)	27 (26.7)	0.050
	Poor	16 (15.8)	18 (17.8)	40 (39.6)	74 (73.3)	
Psychiatric condition in the family	Yes	4 (3.9)	11 (11.9)	16 (15.8)	31 (30.6)	0.066
	No	24 (23.7)	15 (14.8)	31 (30.6)	70 (69.3)	
Parental marital status	Divorced	3 (2.9)	7 (6.9)	15 (14.8)	25 (24.7)	0.115
	Married	25 (24.7)	18 (17.8)	33 (32.6)	76 (75.3)	
Socioeconomic status	Low	11 (10.9)	10 (9.9)	15 (14.8)	36 (35.6)	0,636
	Moderate	13 (12.8)	11 (11.9)	20 (19.8)	44 (43.6)	
	High	4 (3.9)	4 (3.9)	13 (12.8)	21 (20.8)	

## DISCUSSION

According to WHO data, suicide accounted for 1.3% of all global deaths in 2019.<sup>1</sup> In Turkey, the Turkish Statistical Institute (TUIK) reports that suicide-related deaths rose from 1802 in 2000 to 4146 in 2022, with the crude suicide rate increasing from 2.80 to 4.88 per 100 000 population.<sup>16</sup> Although concerning, suicide attempts are estimated to occur 10-20 times more frequently than completed suicides.<sup>17</sup>

While the WHO reported a 36% global decrease in age-standardized suicide rates from 2000 to 2019, rates in the United States rose by 17%. In 2019, suicide was the second leading cause of death in those aged 15–24.<sup>1,5</sup> In Australia, it accounted for 31.8% of deaths in ages 15–17, 33.1% in 18–24, and 2% in children under 14. Suicide rates are low under age 12 but tend to rise until age 15, then plateau after 17.<sup>1,17,18</sup> In Turkey, 2022 TUIK data show 2% of suicide deaths in those under 15 and 9.9% in ages 15–19.<sup>19</sup> This trend aligns with our study, where the mean age was  $15.5 \pm 1.3$  years.

Increased adolescent psychopathology, academic stress, career uncertainty, military duties for males, limited life experience, poor crisis management, and peer issues may contribute to suicidal behavior in this age group. Gender differences in suicidal behavior typically emerge during adolescence. While males have higher rates of completed suicide globally, females attempt more often.<sup>17,20,21</sup> In line with prior research, 82% of our cases were female. This disparity may relate to males' reluctance to express emotional distress, preference for more lethal methods, and traditional gender role influences. In Turkey, the most common methods among 15–19-year-olds who died by suicide were hanging (30.2%), firearms (25.6%), jumping (22.2%), and chemical or drug ingestion (15.9%).<sup>19</sup> Non-fatal attempts most often involve drug poisoning with accessible household drugs, particularly NSAIDs, paracetamol, and antidepressants.<sup>22,23</sup> In our study, all suicide attempts involved drug ingestion, most commonly psychotropic medications and NSAIDs. Notably, 44.6% of patients used their own medications. The ease of access to drugs that should be supervised by parents is concerning. Previous studies have linked low parental education to poisoning cases.<sup>24</sup> In our sample, 45.5% of mothers and 35.6% of fathers had only completed primary education. This high proportion underscores the critical importance of parental education in the prevention of such incidents.

In our study, 35.6% of families had income at or below the minimum wage, yet only 5.9% of patients linked self-harm to financial difficulties. No significant association was observed between income level and suicidal ideation severity. According to WHO reports, although youth suicide rates vary across countries, approximately 80% of all suicides occur in low- and middle-income countries, partly because the majority of the global population lives in these regions.<sup>1</sup> Although economic hardship is a risk factor in developing countries, high suicide rates in wealthy societies and varying study results suggest the link between income and suicide is complex and shaped by broader societal dynamics.

Parental divorce, psychiatric illness, and poor parent-child relationships are known familial risk factors.<sup>25,26</sup> In Turkey, the divorce rate is 2.19 per 1000.<sup>27</sup> In our study, 24.8% of cases had divorced parents—above the national average—and the divorce rate was higher in Group 3, where the severity of suicidal ideation was high. Psychiatric disorders within the family can undermine emotional cohesion, with maternal mental health most affecting a child's psychosocial development.<sup>26</sup> In our study, 22.8% had a family suicide history, and psychiatric conditions occurred in 31 families (30.7%), with mothers affected in 58%.

Authoritarian or neglectful family structures are recognized risk factors contributing to insecure attachment.<sup>28</sup> In our study, authoritarian and permissive/neglectful parenting styles were the most prevalent. Family-related problems were the most frequently reported reason for suicidal behavior (27.7%), and poor family communication was identified in 73.3% of cases. In the authoritarian family style, poor family communication and greater severity of suicidal ideation were significantly more common compared to other parenting styles. Additionally, ordinal logistic regression analysis demonstrated that poor family communication was a significant predictor of the severity of suicidal ideation (OR = 3.218). These findings clearly highlight the contribution of problematic parenting and dysfunctional family communication to the development of suicidal behavior.

Previous research has demonstrated that psychiatric disorders such as depression, anxiety, and emotional dysregulation, as well as a history of prior suicide attempts, are frequently associated with suicidal ideation. A history of suicide attempts is reported in 25–33% of

individuals who engage in suicidal behavior, and its presence is a strong predictor of future risk.<sup>26,28,29</sup> In our study, 31.6% of patients had a pre-existing psychiatric disorder—most commonly depression—and 43.6% had a history of at least one suicide attempt. Patients with a history of suicide attempts were significantly more likely to have recurrent suicidal ideation compared to those without such a history. Moreover, similar to poor family communication, a history of previous suicide attempts was identified as a significant predictor of the severity of suicidal ideation (OR = 4.267). These findings are consistent with prior research indicating that individuals with a history of suicide attempts are at substantially increased risk for, and exhibit greater severity of, subsequent suicidal thoughts.

Impaired peer relationships in children are associated with problematic behaviors later in life, such as aggression, substance use, and delinquency. Therefore, difficulties in interactions with peers and close social circles have also been linked to suicidal behavior.<sup>30</sup> However, in our study, no significant relationship was found between the severity of suicidal ideation and peer attachment styles. Future studies may consider using alternative relationship-focused instruments to better assess the qualitative aspects of peer interactions in adolescents.

Substance use within the family negatively impacts communication and, through behavioral modeling, can lead to increased tobacco and alcohol use among adolescents. Furthermore, repeated suicide attempts have been reported more frequently among individuals who use substances.<sup>2,31</sup> In our study, tobacco and/or alcohol use was identified in 37.6% of all cases, and 58.4% of parents. In patients with high suicidal ideation severity, tobacco/alcohol use was found to be 47.5%. Both recurrent suicidal ideation and a previous suicide attempt were associated with tobacco/alcohol use. Additionally, logistic regression analysis showed that tobacco/alcohol use was a significant predictor of recurrent suicidal ideation (OR = 3.093). These results confirm that substance use, which can increase aggression by impairing cognitive processes and judgment, is an important risk factor, especially for adolescents with underlying psychiatric disorders.

This study has several limitations. First, the findings may not be generalizable to all sociocultural segments of the population. Second, the cross-sectional design precluded long-term patient follow-up.

## CONCLUSIONS:













Poor family communication, authoritarian family style, psychiatric disorders, and substance use are closely associated with suicidal ideation in adolescents. In addition, previous suicide attempts and poor family communication emerge as key risk factors that increase its severity. Therefore, early psychiatric interventions targeting dysfunctional family dynamics and substance use should be considered essential components of multidimensional strategies to prevent suicidal behavior in at-risk youth. ■

## REFERENCES

1. World Health Organization. Suicide Worldwide In 2019: Global Health Estimates. WHO; 2021. [Accessed on: 2025 May 4]. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240026643>
2. Pengpid S, Peltzer K. Factors associated with single and multiple suicide attempts in adolescents attending school in Argentina: national cross-sectional survey in 2018. *BJPpsych Open*. 2022;8(4):e128. doi: 10.1192/bjo.2022.524.
3. Prades-Caballero V, Navarro-Pérez JJ, Carbonell Á. Factors Associated with Suicidal Behavior in Adolescents: An Umbrella Review Using the Socio-Ecological Model. *Community Ment Health J*. 2025;61(4):612-28. doi: 10.1007/s10597-024-01368-2.
4. Moradi A, Mosafarkhani E, Nikbakht F, Amiri Z, Vafae Najar A. Assessing the Risk Factors of Violent and Non-violent Suicide Attempt Methods: A Population-based Cross-sectional Study. *Iran J Med Sci*. 2024;49(12):761-8. doi:10.30476/ijms.2024.100382.3262.
5. Curtin SC, Heron M. Death Rates Due to Suicide and Homicide Among Persons Aged 10-24: United States, 2000-2017. *NCHS Data Brief*. 2019;(352):1-8.
6. Yıldırım E, Öztürk M. 2009-2018 arasında Türkiye'de intihar hızı ve ilişkili özellikler. *DEU Tıp Derg*. 2021;35:23-32. doi: 10.5505/deutfd.2021.52385.
7. Epstein NB, Baldwin LM, Bishop DS. The McMaster Family Assessment Device. *J Marital Fam Ther*. 1983;9(2):171-80. doi: 10.1111/j.1752-0606.1983.tb01497.x.
8. Baiocco R, Pallini S, Santamaria F. The development and validation of an Italian short form of the Adolescent Friendship Attachment Scale. *Meas Eval Couns Dev*. 2014;47(4):247-55. doi: 10.1177/0748175614538060.
9. Maccoby EE, Martin JA. Socialization in the Context of the Family: Parent-Child Interaction. In: Mussen PH, Hetherington EM (Eds). *Handbook of Child Psychology: Vol 4*. New York: Wiley; 1983:1-101.
10. Lamborn SD, Mounts NS, Steinberg L, Dornbusch SM. Patterns of competence and adjustment among adolescents from authoritative, authoritarian, indulgent and neglectful families. *Child Dev*. 1991;62(5):1049-65. doi: 10.1111/j.1467-8624.1991.tb01588.x.
11. Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *J Consult Clin Psychol*. 1979;47(2):343-52. doi: 10.1037//0022-006x.47.2.343.
12. Öngel Atar A, Yalçın Ö, Uygun E, Çiftçi Demirci A, Erdoğan A. The Assessment of Family Functions, Dyadic Adjustment, and Parental Attitude in Adolescents with Substance Use Disorder. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2016;53(1):38-44. doi:10.5152/npa.2015.8750.
13. Ercan H. Ergenler için Arkadaşa Bağlanma Ölçeğinin

- psikometrik özellikleri ve uyarılma çalışması. *J Acad Soc Sci Stud.* 2016;(45):187-200. doi:10.9761/JASSS3054.
14. Yılmaz A. Anne-baba tutum ölçeği'nin güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi.* 2000;7(3):160-72.
  15. Özcelik HS, Ozdel K, Dogan Bulut S, Orsel S. The reliability and validity of the Turkish version of the Beck Scale for Suicide Ideation (Turkish BSSI). *Bull Clin Psychopharmacol.* 2015;25(2):141-50. doi: 10.5455/bcp.20141214105009.
  16. TÜİK Veri Portalı. Nüfus ve demografi. [Accessed on: 2025 May 4]. Available at: <https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=nufus-ve-demografi-109&dil=2>
  17. Suicide Prevention Resource Center. Suicidal Thoughts and Suicide Attempts. [Accessed on: 2025 May 4]. Available at: <https://sprc.org/about-suicide/scope-of-the-problem/suicidal-thoughts-and-suicide-attempts/>
  18. Australian Institute of Health and Welfare. Suicide and self-harm among young people – Suicide & self-harm monitoring. [Accessed on: 2025 March 19]. Available at: <https://www.aihw.gov.au/suicide-self-harm-monitoring/population-groups/young-people>
  19. TÜİK Kurumsal. Ölüm ve ölüm nedenleri. [Accessed on: 2025 May 4]. Available at: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2022-49679>
  20. Barrigon ML, Cegla-Schvartzman F. Sex, Gender, and Suicidal Behavior. *Curr Top Behav Neurosci.* 2020;46:89-115. doi:10.1007/7854\_2020\_165.
  21. Öztürk M, Köylü R, Köylü Ö, Öztürk ENY. İntihar Girişimi Nedeniyle Takip Edilen Hastaların Sosyodemografik Özellikleri, Laboratuvar Bulguları ve Tıbbi Durumları ile Depresyon Skorunun Değerlendirilmesi. *Med Rec.* 2020;2(3):70-5. doi: 10.37990/medr.774851.
  22. Devrimci-Ozguven H, Sayil I. Suicide attempts in Turkey: results of the WHO-EURO Multicentre Study on Suicidal Behaviour. *Can J Psychiatry.* 2003;48(5):324-29. doi: 10.1177/070674370304800508.
  23. Dağ ÖO, Yeşil Y, Özdemir AA. Acute poisoning in the pediatric emergency department: A 5-year analysis. *Cerrahpaşa Med J.* 2024;48(3):201-6. doi: 10.5152/cjm.2024.23106.
  24. Kazanasmaz H, Kazanasmaz Ö, Çalık M. Epidemiological and sociocultural assessment of childhood poisonings. *Turk J Emerg Med.* 2019;19(4):127-31. doi: 10.1016/j.tjem.2019.06.001.
  25. Lindström M, Rosvall M. Parental separation in childhood, social capital, and suicide thoughts and suicide attempts: A population-based study. *Psychiatry Res.* 2015;229(1-2):206-13. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.034.
  26. Bratu EA, Moroianu LA, Isailă OM, Pleşea-Condratovici C, Avram OE, Drima E. Parental Mental Health and Suicidal Behavior as Predictors of Adolescent Suicidal Ideation and Attempts: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2025;14(19):6860. doi: 10.3390/jcm14196860.
  27. TÜİK Kurumsal. Evlenme ve Boşanma İstatistikleri. [Accessed on: 2025 May 4]. Available at: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Evlenme-ve-Bosanma-Istatistikleri-2024-54194>
  28. Alvarez-Subiela X, Castellano-Tejedor C, Villar-Cabeza F, Vila-Grifoll M, Palao-Vidal D. Family Factors Related to Suicidal Behavior in Adolescents. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(16):9892. doi: 10.3390/ijerph19169892.
  29. Bilsen J. Suicide and Youth: Risk Factors. *Front Psychiatry.* 2018;9:540. doi: 10.3389/fpsy.2018.00540.
  30. Caelear AL, Batterham PJ, Werner-Seidler A, Maston K, Torok M, O'Dea B, et al. Multilevel risk and protective factors for self-harm, suicidal ideation and suicide attempt in adolescents. *J Child Psychol Psychiatry.* Published online August 4, 2025. doi:10.1111/jcpp.70024.
  31. Wang PW, Yen CF. Adolescent substance use behavior and suicidal behavior for boys and girls: a cross-sectional study by latent analysis approach. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):392. doi: 10.1186/s12888-017-1546-1.

# Percentiles de longitud telomérica según la edad en población argentina: herramienta diagnóstica para desórdenes teloméricos

Alejandro Chaves<sup>1</sup> , Andrés Farall<sup>2</sup> , Lilian Díaz<sup>1</sup> , Agustina Albero<sup>1</sup> , Silvina Ruvinsky<sup>1</sup> ,  
María E. Masegosa<sup>1</sup> , Berenice Milanesio<sup>1</sup> , Marianella Galli<sup>1</sup> , Mirta Hepner<sup>1</sup> ,  
Gabriela Sciuccati<sup>1</sup> , Débora Chan<sup>3</sup> , Carolina Pepe<sup>1</sup> 

## RESUMEN

**Introducción.** La longitud telomérica (LT) es un biomarcador del envejecimiento celular. Su acortamiento excesivo se asocia a desórdenes de la biología de los telómeros (DBT), que pueden manifestarse desde la infancia con fallo medular y predisposición oncológica.

La interpretación clínica de la LT requiere curvas de referencia ajustadas por edad, específicas de cada población. En Argentina, no existe una curva propia. El objetivo del estudio fue construir una curva de referencia de longitud telomérica ajustada por edad representativa de la población argentina.

**Métodos.** Mediante la técnica Monochrome Multiplex Quantitative PCR (MMQPCR), se estimó la LT en 159 muestras de individuos sanos (0-50 años). La curva de percentiles se ajustó mediante un modelo lineal generalizado con distribución gamma. La validación se realizó con 19 controles (normales y patológicos) previamente evaluados por MMQPCR o Southern blot en laboratorios internacionales.

**Resultados.** La curva permitió estimar percentiles de LT ajustados por edad (P1-P95). Todas las muestras con diagnóstico clínico o molecular de DBT se ubicaron por debajo del P10, y los casos con fenotipos graves, debajo del P1. Los controles normales se hallaron por encima del P10. La técnica mostró buena reproducibilidad y adecuado ajuste del modelo estadístico.

**Conclusiones.** Se generó la primera curva de referencia de LT ajustada por edad en población argentina. Es una herramienta útil, aplicable en laboratorios locales que usen la misma metodología, para orientar el diagnóstico de DBT. Su integración con las técnicas de secuenciación de nueva generación aumenta la sensibilidad diagnóstica y permite un abordaje más preciso de estos síndromes.

**Palabras clave:** acortamiento del telómero; reacción en cadena de la polimerasa multiplex; telómero, patología.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10818>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10818.eng>

**Cómo citar:** Chaves A, Farall A, Díaz L, Albero A, Ruvinsky S, Masegosa E, et al. Percentiles de longitud telomérica según la edad en población argentina: herramienta diagnóstica para desórdenes teloméricos. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510818.

<sup>1</sup> Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup> Instituto de Cálculo, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. Instituto Cooperativo de Educación Superior (ICES), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup> Facultad de Ingeniería, Universidad Austral, Pilar, Argentina.

**Correspondencia para Alejandro Chaves:** [dchaves@garrahan.gov.ar](mailto:dchaves@garrahan.gov.ar)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

**Recibido:** 16-7-2025

**Aceptado:** 11-11-2025



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

## INTRODUCCIÓN

Los telómeros son repeticiones del hexanucleótido TTAGGG asociadas a proteínas localizadas en los extremos de los cromosomas para proteger su integridad. En células humanas, la longitud media de los 92 telómeros es un rasgo heredable influenciado por variantes de secuencia en genes encargados del mantenimiento telomérico.<sup>1,2</sup> La longitud telomérica (LT) constituye un marcador biológico de la edad celular, dado que los telómeros se acortan progresivamente con la edad de manera fisiológica.<sup>3-5</sup>

En los últimos años, se ha reportado un acortamiento telomérico acelerado en ciertas fallos medulares hereditarios (FMH) y en ciertas patologías asociadas generalmente al envejecimiento (enfermedad cardiovascular, diabetes *mellitus*, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, osteoporosis), lo que determina a su vez una mayor predisposición a ciertas enfermedades oncológicas.<sup>6-9</sup> La gravedad de la expresión clínica se suele correlacionar con la longitud de los telómeros.

Los desórdenes de la biología de los telómeros (DBT) son consecuencia de un excesivo acortamiento telomérico. En población pediátrica, pueden presentarse con gran heterogeneidad clínica y gravedad variable, desde citopenias aisladas o fallo medular progresivo hasta alteraciones mucocutáneas, anomalías esqueléticas, retraso del crecimiento, alteraciones neurológicas, anomalías dentales y oftalmológicas, y complicaciones multiorgánicas. La presencia de una LT menor al percentil 1 respecto de individuos sanos de la misma edad es altamente sensible (97 %) y específica (91 %) en el diagnóstico de DBT, orientando de esta forma el estudio molecular de genes asociados y un abordaje clínico diferente. La disqueratosis congénita (DC), el síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson (HH) y el síndrome de Revesz (RS) son formas de presentación clínica grave de DBT, y se caracterizan por presentar longitudes teloméricas extremadamente cortas, definidas como inferiores al primer percentil según la edad, en todos los tipos celulares.<sup>3,4,10-12</sup>

En los DBT, así como en muchos FMH, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es el único tratamiento curativo del fallo medular, la primera opción terapéutica si existe un donante histoiéntico. Un acortamiento excesivo de la LT sugiere un posible fallo medular constitucional, lo que

exige un acondicionamiento diferente previo al trasplante y la evaluación de los posibles donantes relacionados.<sup>13,14</sup>

Se han desarrollado diversas metodologías para la determinación de la LT: Southern blot, Flow-Fish, Q-Fish, HT-Stela y MMQPCR.<sup>15-17</sup> La MMQPCR es una técnica que permite la medición semicuantitativa de la LT. Esta medición se basa en la señal de amplificación obtenida de la región telomérica (T), la cual se relativiza con la señal de amplificación de un gen de copia única (S). Los valores de longitud telomérica con esta metodología se expresan mediante la relación T/S.<sup>18-20</sup>

Los valores de LT pueden verse afectados por aspectos metodológicos,<sup>21</sup> así como por factores étnicos y socioambientales, que impactan en la LT de las poblaciones de referencia.<sup>22-24</sup> Por ello, no es aconsejable utilizar curvas de percentiles elaboradas en poblaciones diferentes. La generación de una curva de percentiles de LT ajustada por edad para la población argentina resulta esencial para obtener un valor de LT orientador de DBT. La elaboración de una curva poblacional de referencia que represente los percentiles (P) del 1 al 100 implicaría el estudio de un gran número de muestras de individuos sanos, incluyendo neonatos y niños.

El objetivo de este estudio fue construir una curva de referencia de longitud telomérica ajustada por edad representativa de la población argentina.

## MÉTODOS

### Muestras

Para la elaboración de la curva de referencia de LT en función de la edad, se analizaron 159 muestras de individuos sanos, sin antecedentes personales ni familiares relacionados con DBT colectadas de niños en ocasión de estudios prequirúrgicos de cirugías traumatológicas o no relacionadas con patologías hematológicas y adultos donantes del centro de hemoterapia del hospital durante el período 2015-2020 (*Tabla 1*). El estudio fue aprobado por el Comité Revisor de Investigación del Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Los pacientes y/o sus progenitores firmaron el consentimiento informado para la realización de estudios genéticos y para la utilización de los resultados con fines científicos y académicos.

A partir de sangre entera anticoagulada con EDTA, se aisló ADN genómico de leucocitos totales utilizando columnas comerciales

**TABLA 1. Características de las muestras empleadas para la construcción de la curva poblacional de referencia de LT vs. edad y su distribución en función de sexo y edad**

Población de referencia		Total = 159
Individuos sanos	Pediátricos	125 (58 % M)
	Adultos	34 (59 % M)
Sexo	Masculino (M)	92 (58 %)
	Femenino (F)	67 (42 %)
Rango de edades	0 a 3 años	23
	4 a 6 años	26
	7 a 10 años	32
	11 a 15 años	27
	16 a 20 años	24
	21 a 25 años	10
	26 a 30 años	6
	31 a 50 años	11

M: masculino.

(QIAamp® DNA Mini Kit Qiagen). La cuantificación de cada muestra de ADN fue medida por espectrofotometría en NanoDrop 1000 *spectrophotometer* (Thermo Fisher Scientific, USA). La integridad de cada muestra fue evaluada con 100 ng de masa de ADN en un gel de agarosa al 1 %.

Se utilizó una muestra de referencia para la normalización entre ensayos, y un *pool* de muestras para la construcción de la curva estándar, con un rango dinámico de concentración de ADN de 2 a 0,0625 ng/μl.

Para la validación de la curva de percentiles de LT vs. edad, se evaluaron 19 muestras control de individuos sanos y con diagnóstico clínico y/o molecular de DBT.<sup>12</sup> Se incluyeron 11 controles sanos analizados por MMQPCR en el Hospital das Clinicas da Facultad de Medicina de Ribeirão Preto (Brasil) y 8 con diagnóstico de DBT evaluados por Southern blot y cedidas por el Centre for Genomics and Child Health, Blizard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London.

### PCR en tiempo real

La LT fue evaluada de manera semicuantitativa por la técnica MMQPCR descrita por Cawthon y col.<sup>18</sup> con modificaciones. Los *primers* Telg y Telc fueron utilizados para la amplificación de las secuencias teloméricas mientras que Hbgu y Hbgd se utilizaron para la amplificación del gen de copia única (GCU) β-globina. Se utilizó un volumen de reacción de 25 μl con 6 ng de ADN, 850 nM de Telg y Telc, 400 nM de Hbgu y Hbgd y 1X de IQTM SYBR Green Supermix (Bio-Rad) que contiene 0,625 U de Taq ADN polimerasa

(iTaq™ polimerasa), 3 mM de Cl<sub>2</sub>Mg, 0,2 mM de dNTPs, SYBR Green I y fluoresceína. Se utilizó el siguiente protocolo de ciclado: 15 min a 95 °C (1 ciclo); 15 seg a 94 °C (2 ciclos); 15 seg a 94 °C, 10 seg a 62 °C, 15 seg a 74 °C (32 ciclos con lectura de la señal a 74 °C); 10 seg a 84 °C y 15 seg a 88 °C con lectura de la señal. Los datos de las secuencias teloméricas y del GCU fueron analizados utilizando el *software* CFX Manager 3.0 de BioRad. Para las curvas estándar se estableció el *baseline* entre los ciclos 2-6 (telómero) y 2-15 (GCU). El umbral de fluorescencia se definió experimentalmente en 100 unidades para ambas curvas.

Se aceptaron solo los ensayos con R<sup>2</sup> ≥ 0,980, eficiencia entre 95 % y 105 %, y diferencia de eficiencia entre ambas curvas estándar menor al 5 %.

Las muestras de ADN de la población sana, de los controles, de la curva estándar y de la muestra de referencia fueron evaluadas en las condiciones de reacción descritas previamente. Solo se aceptaron las muestras que presentaron una integridad y concentración adecuada para el ensayo. Cada muestra fue evaluada por triplicado en tres ensayos independientes, aceptándose un coeficiente de variación porcentual interensayo (CV %) menor a 15.

### Construcción de la curva de percentiles

Según lo descrito por Cawthon en 2002, se calculó la relación (T/S) muestra / (T/S) muestra de referencia, que proporciona una medida semicuantitativa de la LT.<sup>25</sup> A partir de estos valores y de la edad de los donantes sanos, se desarrolló una curva de percentiles ajustada por edad para la población argentina.

El análisis de los resultados obtenidos se realizó utilizando un enfoque paramétrico basado en un modelo lineal generalizado que brinda percentiles con alta precisión. Estos modelos suponen una distribución paramétrica para la variable respuesta (LT); en nuestro caso, la distribución elegida fue gamma. Ambos parámetros de esta distribución,  $\mu$  (posición) y  $\sigma$  (escala) se modelan en forma independiente como función lineal de la edad a través de un *link* logarítmico para ambos parámetros.

La versatilidad de estos modelos lo constituye en una herramienta apropiada para situaciones cuyo contexto distribucional no es normal ni simétrico o cuando la variabilidad de los errores no es constante para todos los valores de la variable predictora, como sucede con los valores de LT-edad.<sup>26-28</sup>

La elección de la distribución gamma se fundamentó en la flexibilidad que esta ofrece y la adecuación del ajuste para la forma de distribución de estos datos.

## RESULTADOS

El CV % promedio de la técnica MMQPCR fue de 10,3 %, calculado a partir de 25 muestras analizadas en tres ensayos independientes. Se aceptaron únicamente los ensayos que cumplieron con los criterios de calidad establecidos: coeficiente de determinación ( $R^2$ )  $\geq 0,980$ , eficiencia de amplificación entre 95 % y 105 %, y diferencia de eficiencia entre las

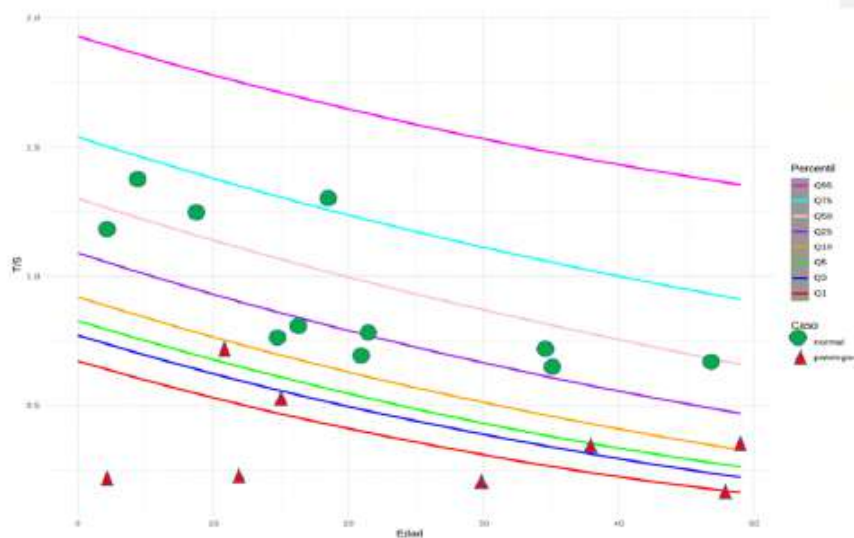
curvas estándar (telomérica y del GCU) menor al 5 %. Solo se incluyeron en la curva las muestras con integridad y concentración adecuadas, y un CV % interensayo menor al 15 %.

A partir de las 159 muestras de individuos sanos, se obtuvo una curva de LT (T/S) vs. edad entre los percentiles 95 hasta el 1 (*Figura 1*). En esta figura, se visualiza la distribución ajustada para la LT en función de la edad. Los percentiles de esta curva se calcularon con un menor número de muestras y con alta precisión a partir del modelo estadístico con distribución gamma detallado en la *Figura 2*. En la *Tabla 2*, se detalla la mediana de la LT y los intervalos de confianza del 95 % para cada grupo etario. Esta tabla se confeccionó tomando 1000 muestras Bootstrap de la muestra original y para cada una de ellas se aplicó la metodología GAMLSS (*Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape*) gamma. La técnica de muestreo por Bootstrap permite generar múltiples muestras simuladas a partir de una única muestra original. De esta manera, es posible obtener una estimación más precisa de la variabilidad en la estimación de los percentiles y tener una mayor confianza en sus resultados.

El modelo estadístico permitió estimar percentiles específicos por edad, desde el P1 al P95.

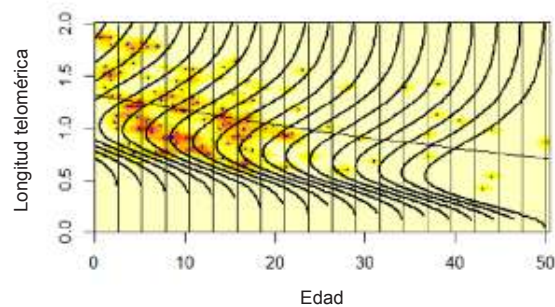
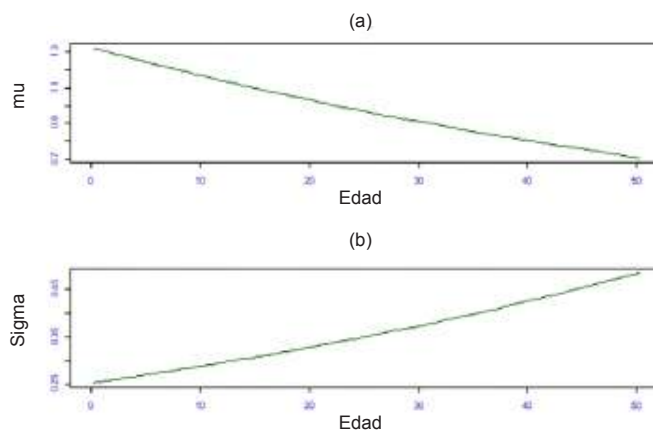
La edad resultó ser un factor significativo para la estimación de los parámetros de la distribución de la LT:  $\mu$  y  $\sigma$ , presentando una influencia

FIGURA 1. Curva de percentiles obtenida a partir de 159 muestras de donantes sanos



Longitud telomérica de 11 controles normales y 8 patológicos.

FIGURA 2. Distribución gamma ajustada para cada edad

FIGURA 3. Estimación de los parámetros en función de la edad (a) estimación para  $\mu$  (b) estimación para  $\sigma$ 

más notable para la estimación del parámetro de posición  $\mu$ . En la *Figura 3*, se aprecia la relación entre la edad y la estimación de ambos parámetros del modelo.

En la *Figura 1*, se observa el grado de ajuste de las curvas de LT (T/S) versus edad construidas a partir del modelo lineal generalizado. Los valores de LT de las 11 muestras de controles sanos y de las 8 con diagnóstico clínico/molecular de DBT fueron interpolados en la curva y utilizados para su validación. Las muestras controles patológicas se encontraron todas por debajo del P10, si bien las muestras asociadas a fenotipos más graves (DC y HH) se ubicaron por debajo del P1. Los controles de individuos sanos se encontraron todos por arriba del P10.

## DISCUSIÓN

Los telómeros desempeñan un papel crucial en la salud de la población.<sup>29-32</sup> La evidencia acumulada muestra que los pacientes con DBT presentan un mayor riesgo de desarrollar fallo medular, fibrosis pulmonar, patología hepática, tumores hematológicos y tumores sólidos.<sup>2</sup>

La medición de la LT complementa el estudio molecular de genes al revelar la importancia funcional de variantes de secuencia en genes implicados en el mantenimiento telomérico.

La determinación de la LT resulta también de gran utilidad para la evaluación pre TCPH de donantes relacionados de pacientes con diagnóstico clínico de DBT, sin una alteración genética identificada. Debido al fenómeno de anticipación que caracteriza a estos desórdenes, un potencial donante relacionado puede ser asintomático al momento de la selección, pero presentar la misma alteración genética y el acortamiento telomérico del receptor. Esto lo clasifica como un donante inadecuado para el TCPH.<sup>10</sup>

Si bien en otras FMH puede observarse cierto grado de acortamiento telomérico, raramente los valores se sitúan por debajo del P1. Por este motivo, la LT representa un biomarcador útil en el diagnóstico diferencial y en la toma de decisiones terapéuticas.<sup>13,14</sup>

La técnica MMQPCR fue seleccionada por su sencillez, bajo costo y capacidad para

**TABLA 2. Distribución de percentiles de longitud telomérica (S/T) según la edad**

Edad	P1_inf	P1_medio	P1_sup	P5_inf	P5_medio	P5_sup	P50_inf	P50_medio	P50_sup	P95_inf	P95_medio	P95_sup
1	0,548	0,668	0,797	0,705	0,824	0,95	1,18	1,301	1,43	1,746	1,936	2,123
2	0,541	0,654	0,774	0,701	0,809	0,925	1,174	1,284	1,402	1,742	1,918	2,096
3	0,537	0,64	0,75	0,695	0,794	0,9	1,163	1,267	1,374	1,734	1,901	2,063
4	0,532	0,626	0,726	0,689	0,779	0,877	1,153	1,25	1,347	1,728	1,883	2,032
5	0,525	0,612	0,704	0,68	0,764	0,853	1,145	1,233	1,32	1,725	1,866	2,003
6	0,519	0,599	0,682	0,672	0,749	0,831	1,135	1,217	1,295	1,716	1,849	1,981
7	0,513	0,586	0,66	0,664	0,735	0,808	1,126	1,201	1,273	1,71	1,833	1,957
8	0,507	0,573	0,64	0,656	0,721	0,787	1,117	1,185	1,252	1,695	1,816	1,936
9	0,5	0,56	0,621	0,648	0,707	0,766	1,106	1,169	1,23	1,683	1,8	1,914
10	0,494	0,547	0,603	0,641	0,693	0,747	1,095	1,154	1,21	1,671	1,784	1,896
11	0,486	0,535	0,586	0,631	0,68	0,729	1,084	1,138	1,192	1,656	1,769	1,88
12	0,474	0,522	0,57	0,619	0,666	0,713	1,072	1,123	1,177	1,64	1,754	1,864
13	0,464	0,51	0,557	0,61	0,653	0,698	1,059	1,108	1,162	1,624	1,738	1,85
14	0,452	0,499	0,545	0,595	0,64	0,686	1,045	1,093	1,146	1,61	1,724	1,837
15	0,44	0,487	0,535	0,583	0,627	0,673	1,03	1,079	1,133	1,591	1,709	1,825
16	0,426	0,475	0,527	0,569	0,615	0,663	1,015	1,064	1,119	1,568	1,695	1,815
17	0,412	0,464	0,52	0,554	0,602	0,654	0,997	1,05	1,108	1,55	1,68	1,809
18	0,396	0,453	0,512	0,537	0,59	0,647	0,98	1,036	1,096	1,527	1,666	1,803
19	0,382	0,442	0,505	0,52	0,578	0,64	0,963	1,022	1,084	1,503	1,653	1,796
20	0,368	0,432	0,501	0,505	0,566	0,631	0,945	1,009	1,074	1,482	1,639	1,791
21	0,354	0,421	0,496	0,489	0,555	0,626	0,928	0,995	1,064	1,464	1,626	1,786
22	0,339	0,411	0,492	0,472	0,543	0,619	0,911	0,982	1,054	1,442	1,613	1,781
23	0,325	0,401	0,486	0,456	0,532	0,613	0,892	0,969	1,044	1,419	1,6	1,777
24	0,312	0,391	0,482	0,44	0,52	0,606	0,874	0,955	1,035	1,398	1,588	1,774
25	0,296	0,381	0,478	0,425	0,509	0,6	0,858	0,943	1,027	1,379	1,575	1,77
26	0,281	0,371	0,475	0,408	0,499	0,594	0,841	0,93	1,02	1,36	1,563	1,766
27	0,267	0,362	0,47	0,393	0,488	0,589	0,823	0,917	1,012	1,34	1,551	1,765
28	0,253	0,353	0,466	0,378	0,477	0,583	0,808	0,905	1,003	1,319	1,539	1,764
29	0,241	0,343	0,462	0,362	0,467	0,578	0,79	0,893	0,995	1,301	1,528	1,763
30	0,229	0,335	0,457	0,347	0,457	0,573	0,772	0,88	0,987	1,281	1,516	1,761
31	0,216	0,326	0,452	0,332	0,447	0,568	0,755	0,868	0,98	1,261	1,505	1,76
32	0,206	0,317	0,449	0,318	0,437	0,563	0,739	0,857	0,972	1,238	1,494	1,759
33	0,193	0,309	0,446	0,305	0,427	0,559	0,724	0,845	0,964	1,218	1,483	1,757
34	0,182	0,301	0,443	0,29	0,418	0,553	0,709	0,833	0,956	1,199	1,473	1,756
35	0,171	0,293	0,439	0,277	0,408	0,549	0,694	0,822	0,949	1,181	1,462	1,757
36	0,161	0,285	0,435	0,264	0,399	0,545	0,68	0,811	0,941	1,163	1,452	1,756
37	0,151	0,277	0,431	0,251	0,39	0,539	0,666	0,799	0,933	1,147	1,442	1,756
38	0,141	0,269	0,427	0,238	0,381	0,535	0,651	0,788	0,926	1,131	1,432	1,756
39	0,131	0,262	0,422	0,226	0,372	0,531	0,636	0,777	0,919	1,116	1,422	1,757
40	0,123	0,255	0,419	0,214	0,363	0,527	0,621	0,767	0,912	1,098	1,413	1,762
41	0,115	0,248	0,416	0,203	0,355	0,522	0,606	0,756	0,906	1,081	1,403	1,764
42	0,106	0,241	0,413	0,192	0,346	0,518	0,592	0,745	0,899	1,064	1,394	1,77
43	0,098	0,234	0,41	0,181	0,338	0,514	0,578	0,735	0,891	1,048	1,385	1,771
44	0,09	0,227	0,406	0,171	0,33	0,51	0,565	0,725	0,884	1,031	1,376	1,77
45	0,083	0,221	0,402	0,161	0,322	0,506	0,552	0,714	0,877	1,016	1,368	1,768
46	0,076	0,215	0,4	0,152	0,314	0,502	0,54	0,704	0,87	1,001	1,359	1,767
47	0,069	0,209	0,397	0,143	0,307	0,497	0,526	0,694	0,863	0,986	1,351	1,77
48	0,062	0,203	0,394	0,134	0,299	0,493	0,514	0,684	0,856	0,971	1,342	1,775
49	0,056	0,197	0,391	0,125	0,292	0,488	0,503	0,675	0,849	0,957	1,334	1,781
50	0,051	0,191	0,389	0,117	0,284	0,484	0,492	0,665	0,842	0,942	1,326	1,787
51	0,045	0,186	0,385	0,109	0,277	0,479	0,479	0,655	0,834	0,926	1,319	1,791

*Nota: Para cada percentil se computó el valor promedio (PXX\_medio) y se computaron los percentiles P0,025 y P0,975 de las muestras Bootstrap (designados como PXX\_inferior y PXX\_superior respectivamente). Los valores límites inferior y superior corresponden al IC95%.*

procesar simultáneamente un gran número de muestras con una mínima cantidad de ADN.<sup>18,33</sup> Esto es particularmente útil en pacientes con citopenias asociadas a fallo medular. Dentro de las limitaciones de la MMQPCR, encontramos la mayor variabilidad interensayo y la dependencia del valor de LT con el método de extracción e integridad del ADN.<sup>19,20,34</sup>

Una de las principales fortalezas de este estudio es el desarrollo de una curva de referencia de percentiles de LT ajustada por edad para la población argentina, con amplia representatividad pediátrica, lo que posibilita su uso en reemplazo de curvas internacionales y disminuye la variabilidad atribuible a factores étnicos y socioambientales.

La estrategia de un enfoque estadístico basado en la distribución gamma permitió estimar los percentiles con alta precisión a partir de un tamaño muestral reducido, lo que representa una mejora metodológica frente a modelos clásicos como la regresión por cuantiles. Una de las limitaciones de este estudio se encuentra en la menor representación de la población adulta sana en la curva de referencia de LT vs. edad. Sin embargo, el ajuste realizado mediante un modelo GAMLSS con distribución gamma generalizada de cuatro parámetros permitió obtener percentiles con alta precisión para todos los grupos etarios, cuya estimación se basa en la información conjunta de toda la muestra, disminuyendo así el impacto del menor tamaño muestral en los grupos etarios de mayor edad.

Si bien se observa cierta superposición de los IC95% entre distintos percentiles de LT, esta superposición no invalida la utilidad clínica de esta curva. Desde el punto de vista clínico, el objetivo no es discriminar con precisión entre percentiles contiguos, sino identificar a los individuos con acortamiento telomérico marcado, es decir, aquellos situados por debajo de los P10, y en particular P1. Estos puntos de corte son los que tienen mayor relevancia pronóstica y diagnóstica en pacientes con DBT.

La imposibilidad de emplear la técnica *gold standard* (Flow-FISH) recomendada para fines diagnósticos, debido a sus altos costos y requerimientos técnicos, constituye otra limitación.<sup>35</sup> Sin embargo, la validación cruzada de esta curva con muestras previamente analizadas por Southern blot y por MMQPCR en laboratorios de referencia internacional respalda su confiabilidad clínica.

La aplicación prospectiva de esta curva en

pacientes con diagnóstico clínico y/o molecular confirmado de DBT permitirá reforzar la evidencia sobre su confiabilidad, evaluar su rendimiento y considerar la necesidad o no de ampliarla incorporando un mayor número de individuos sanos.

## CONCLUSIÓN

Este estudio permitió construir una curva de referencia que representa la LT de individuos sanos de la población argentina, que abarca desde neonatos hasta adultos de 50 años. La curva generada puede ser aplicada en otros laboratorios del país, siempre que se mantengan las condiciones metodológicas del presente estudio, especialmente el método de extracción de ADN y el protocolo de MMQPCR empleado.













Los resultados permitirán identificar individuos con acortamiento telomérico significativo, contribuir al diagnóstico de fallos medulares constitucionales, orientar el análisis molecular de genes asociados al mantenimiento telomérico, y facilitar el asesoramiento genético en familias afectadas. ■

## REFERENCIAS

- Ehrlenbach S, Willeit P, Kiechl S, Willeit J, Reindl M, Schanda K, et al. Influences on the reduction of relative telomere length over 10 years in the population-based Bruneck Study: introduction of a well-controlled high-throughput assay. *Int J Epidemiol.* 2009;38(6):1725-34. doi: 10.1093/ije/dyp273.
- Bertuch AA. The molecular genetics of the telomere biology disorders. *RNA Biol.* 2016;13(8):696-706. doi: 10.1080/15476286.2015.1094596.
- Baird DM. New developments in telomere length analysis. *Exp Gerontol.* 2005;40(5):363-8. doi: 10.1016/j.exger.2005.02.008.
- Ballew BJ, Savage SA. Updates on the biology and management of dyskeratosis congenita and related telomere biology disorders. *Expert Rev Hematol.* 2013;6(3):327-37. doi: 10.1586/ehm.13.23.
- Montpetit AJ, Alhareeri AA, Montpetit M, Starkweather AR, Elmore LW, Filler K, et al. Telomere length: a review of methods for measurement. *Nurs Res.* 2014;63(4):289-99. doi: 10.1097/NNR.0000000000000037.
- Pavesi E, Avondo F, Aspesi A, Quarello P, Rocci A, Vimercati C, et al. Analysis of telomeres in peripheral blood cells from patients with bone marrow failure. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(3):411-6. doi: 10.1002/pbc.22107.
- Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Telomere length in inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica.* 2015;100(1):49-54. doi: 10.3324/haematol.2014.114389.
- Miwata S, Narita A, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yoshida T, et al. Clinical diagnostic value of telomere length measurement in inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica.* 2021;106(9):2511-5. doi: 10.3324/haematol.2021.278334.
- Niewisch MR, Savage SA. An update on the biology and management of dyskeratosis congenita and related telomere biology disorders. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(12):1037-52. doi:10.1080/17474086.2019.1662720.

10. Barrett Stevens K, Raj HA, Carson H, Savage SA, Agarwal S. Publication of Second Edition Telomere Biology Disorders: Diagnosis and Management Guidelines. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):13078. doi:10.1182/blood-2022-171040.
11. Savage SA. Dyskeratosis congenita and telomere biology disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022(1):637-48. doi: 10.1182/hematology.2022000394.
12. Savage SA, Niewisch MR. Dyskeratosis Congenita and Related Telomere Biology Disorders. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. 2009 Nov 12 [updated 2023 Jan 19].
13. Dietz AC, Orchard PJ, Baker KS, Giller RH, Savage SA, Alter BP, et al. Disease-specific hematopoietic cell transplantation: nonmyeloablative conditioning regimen for dyskeratosis congenita. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(1):98-104. doi: 10.1038/bmt.2010.65.
14. Batista LFZ, Dokal I, Parker R. Telomere biology disorders: time for moving towards the clinic? *Trends Mol Med*. 2022;28(10):882-91. doi: 10.1016/j.molmed.2022.08.001.
15. Kam MLW, Nguyen TTT, Ngeow JYY. Telomere biology disorders. *NPJ Genom Med*. 2021;6(1):36. doi: 10.1038/s41525-021-00198-5.
16. Baird DM. New developments in telomere length analysis. *Exp Gerontol*. 2005;40(5):363-8. doi: 10.1016/j.exger.2005.02.008.
17. Yu HJ, Byun YH, Park CK. Techniques for assessing telomere length: A methodological review. *Comput Struct Biotechnol J*. 2024;23:1489-98. doi: 10.1016/j.csbj.2024.04.011.
18. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res*. 2009;37(3):e21. doi: 10.1093/nar/gkn1027.
19. Ferreira MSV, Kirschner M, Halfmeyer I, Estrada N, Xicoy B, Isfort S, et al. Comparison of flow-FISH and MM-qPCR telomere length assessment techniques for the screening of telomeropathies. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1466(1):93-103. doi: 10.1111/nyas.14248.
20. Dagnall CL, Hicks B, Teshome K, Hutchinson AA, Gadalla SM, Khincha PP, et al. Effect of pre-analytic variables on the reproducibility of qPCR relative telomere length measurement. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184098. doi: 10.1371/journal.pone.0184098.
21. Gutierrez-Rodriguez F, Santana-Lemos BA, Scheucher PS, Alves-Paiva RM, Calado RT. Direct comparison of flow-FISH and qPCR as diagnostic tests for telomere length measurement in humans. *PLoS One*. 2014;9(11):e113747. doi: 10.1371/journal.pone.0113747.
22. Hunt SC, Chen W, Gardner JP, Kimura M, Srinivasan SR, Eckfeldt JH, et al. Leukocyte telomeres are longer in African Americans than in whites: The National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study and the Bogalusa Heart Study. *Aging Cell*. 2008;7(4):451-8. doi: 10.1111/j.1474-9726.2008.00397.x.
23. Hansen ME, Hunt SC, Stone RC, Horvath K, Herbig U, Ranciaro A, et al. Shorter telomere length in Europeans than in Africans due to polygenetic adaptation. *Hum Mol Genet*. 2016;25(11):2324-30. doi: 10.1093/hmg/ddw070.
24. Hunt SC, Hansen MEB, Verhulst S, McQuillan MA, Beggs W, Lai TP, et al. Genetics and geography of leukocyte telomere length in sub-Saharan Africans. *Hum Mol Genet*. 2020;29(18):3014-20. doi: 10.1093/hmg/ddaa187.
25. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res*. 2002;30(10):e47. doi: 10.1093/nar/30.10.e47.
26. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Generalized additive models for location, scale and shape. *J R Stat Soc C Appl Stat*. 2005;54(3):507-54. doi: 10.1111/j.1467-9876.2005.00510.x
27. Kneib T. Beyond mean regression. *Stat Model*. 2013;13(4):275-303. doi: 10.1177/1471082X13494159.
28. Hastie TJ, Tibshirani RJ. Generalized additive models. Boca Raton, FL: Chapman y Hall/CRC; 1990.
29. Ferrer A, Stephens ZD, Kocher JA. Experimental and Computational Approaches to Measure Telomere Length: Recent Advances and Future Directions. *Curr Hematol Malig Rep*. 2023;18(6):284-91. doi: 10.1007/s11899-023-00717-4.
30. Sanchez SE, Gu Y, Wang Y, Golla A, Martin A, Shomali W, et al. Digital telomere measurement by long-read sequencing distinguishes healthy aging from disease. *Nat Commun*. 2024;15(1):5148. doi: 10.1038/s41467-024-49007-4.
31. Narita A, Muramatsu H, Sekiya Y, Okuno Y, Sakaguchi H, Nishio N, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and telomere length predicts response to immunosuppressive therapy in pediatric aplastic anemia. *Haematologica*. 2015;100(12):1546-52. doi: 10.3324/haematol.2015.132530.
32. Bodelon C, Savage SA, Gadalla SM. Telomeres in Molecular Epidemiology Studies. In Calado RT(Ed). *Telomeres in Health and Disease*. Waltham, MA: Elsevier 2014:113-31.
33. Snetselaar R, van Batenburg AA, van Oosterhout MFM, Kazemier KM, Roothaan SM, Peeters T, et al. Short telomere length in IPF lung associates with fibrotic lesions and predicts survival. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189467. doi: 10.1371/journal.pone.0189467.
34. Wang Y, McReynolds LJ, Dagnall C, Katki HA, Spellman SR, Wang T, et al. Pre-transplant short telomeres are associated with high mortality risk after unrelated donor haematopoietic cell transplant for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2020;188(2):309-16. doi: 10.1111/bjh.16153.
35. Alder JK, Hanumanthu VS, Strong MA, DeZern AE, Stanley SE, Takemoto CM, et al. Diagnostic utility of telomere length testing in a hospital-based setting. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(10):E2358-65. doi: 10.1073/pnas.1720427115.

# Age-specific telomere length percentiles in the Argentine population: A diagnostic tool for telomere biology disorders

Alejandro Chaves<sup>1</sup> , Andrés Farall<sup>2</sup> , Lilian Díaz<sup>1</sup> , Agustina Albero<sup>1</sup> , Silvina Ruvinsky<sup>1</sup> ,  
María E. Masegosa<sup>1</sup> , Berenice Milanesio<sup>1</sup> , Marianella Galli<sup>1</sup> , Mirta Hepner<sup>1</sup> ,  
Gabriela Sciuccati<sup>1</sup> , Débora Chan<sup>3</sup> , Carolina Pepe<sup>1</sup> 

## ABSTRACT

**Introduction.** Telomere length (TL) is a biomarker of cellular aging. Its excessive shortening is associated with telomere biology disorders (TBD), which can manifest from childhood with bone marrow failure and a predisposition to cancer.

The clinical interpretation of TL requires age-adjusted reference curves specific to each population. In Argentina, there is no curve of its own. The objective of the study was to construct an age-adjusted telomere length reference curve representative of the Argentine population.

**Methods.** Using the Monochrome Multiplex Quantitative PCR (MMQPCR) technique, TL was estimated in 159 samples from healthy individuals (0-50 years old). The percentile curve was adjusted using a generalized linear model with a gamma distribution. Validation was performed using 19 controls (normal and pathological) that had previously been evaluated by MMQPCR or Southern blot in international laboratories.

**Results.** The curve allowed us to estimate age-adjusted TL percentiles (P1-P95). All samples with a clinical or molecular diagnosis of TBD were below P10, and cases with severe phenotypes were below P1. Normal controls were above P10. The technique demonstrated good reproducibility and adequate model adjustment.

**Conclusions.** The first age-adjusted TL reference curve was generated in the Argentine population. It is a valuable tool for local laboratories that use the same methodology, guiding the diagnosis of TBD. Its integration with next-generation sequencing techniques increases diagnostic sensitivity and allows for a more accurate approach to these syndromes.

**Keywords:** telomere shortening; multiplex polymerase chain reaction; telomere, pathology.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10818.eng>

**To cite:** Chaves A, Farall A, Díaz L, Albero A, Ruvinsky S, Masegosa E, et al. Age-specific telomere length percentiles in the Argentine population: A diagnostic tool for telomere biology disorders. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510818.

<sup>1</sup> Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup> Instituto de Cálculo, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. Instituto Cooperativo de Educación Superior (ICES), Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup> Facultad de Ingeniería, Universidad Austral, Pilar, Argentina.

**Correspondence to Alejandro Chaves:** [dchaves@garrahan.gov.ar](mailto:dchaves@garrahan.gov.ar)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 7-16-2025

**Accepted:** 11-11-2025



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

Telomeres are repeats of the hexanucleotide TTAGGG associated with proteins located at the ends of chromosomes to protect their integrity. In human cells, the average length of the 92 telomeres is a heritable trait influenced by sequence variants in genes that maintain telomeres.<sup>1,2</sup> Telomere length (TL) is a biological marker of cellular age, as telomeres progressively physiologically shorten with age.<sup>3-5</sup>

In recent years, accelerated telomere shortening has been reported in certain inherited bone marrow failure syndromes (IBMFS) and in specific pathologies generally associated with aging (cardiovascular disease, diabetes mellitus, Alzheimer's disease, schizophrenia, osteoporosis), thereby increasing the predisposition to certain oncological diseases.<sup>6-9</sup> The severity of clinical expression is usually correlated with telomere length.

Telomere biology disorders (TBD) result from excessive telomere shortening. In the pediatric population, they can present with great clinical heterogeneity and varying severity, ranging from isolated cytopenias or progressive bone marrow failure to mucocutaneous alterations, skeletal abnormalities, growth retardation, neurological alterations, dental and ophthalmological abnormalities, and multiorgan complications. The presence of a TL below the first percentile relative to healthy individuals of the same age is highly sensitive (97%) and specific (91%) for the diagnosis of TBD, thereby guiding molecular studies of associated genes and supporting a different clinical approach. Dyskeratosis congenita (DC), Hoyeraal-Hreidarsson syndrome (HH), and Revesz syndrome (RS) are severe clinical forms of TBD, characterized by extremely short telomere lengths, defined as below the first percentile for age, in all cell types.<sup>3,4,10-12</sup>

In TBD, as in many IBMFS, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only curative treatment for bone marrow failure and the first therapeutic option if a histocompatible donor is available. Excessive TL shortening suggests possible constitutional bone marrow failure, which requires different conditioning before transplantation and evaluation of potential related donors.<sup>13,14</sup>

Various methodologies have been developed to determine LT, including Southern blot, Flow-Fish, Q-Fish, HT-Stela, and MMQPCR.<sup>15-17</sup> MMQPCR is a technique that enables semi-quantitative measurement of TL. This

measurement is based on the amplification signal obtained from the telomeric region (T), which is normalized with the amplification signal of a single-copy gene (S). Telomere length values obtained using this methodology are expressed as the T/S ratio.<sup>18-20</sup>

TL values can be affected by methodological factors,<sup>21</sup> as well as by ethnic and socio-environmental factors that influence TL in reference populations.<sup>22-24</sup> Therefore, it is not advisable to use percentile curves derived from different populations. Generating an age-adjusted TL percentile curve for the Argentine population is essential to obtain a TL value that can guide TBD. The development of a reference population curve representing percentiles (P) from 1 to 100 would require the analysis of many samples from healthy individuals, including newborns and children.

The objective of this study was to construct an age-adjusted telomere length reference curve representative of the Argentine population.

## METHODS

### Samples

To develop the TL reference curve based on age, 159 samples from healthy individuals with no personal or family history of TBD were analyzed. These samples were collected from children undergoing pre-surgical studies for trauma surgery or surgery unrelated to hematological pathologies, and from adult donors at the hospital's blood therapy center during the period 2015-2020 (*Table 1*). The Research Review Committee of the Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan approved the study. Patients and/or their parents signed informed consent forms for genetic testing and for the use of the results for scientific and academic purposes.

Genomic DNA was isolated from total leukocytes using commercial columns from whole blood anticoagulated with EDTA (QIAamp® DNA Mini Kit Qiagen). The concentration of each DNA sample was quantified using a NanoDrop 1000 spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, USA). The integrity of each sample was evaluated by loading 100 ng of DNA onto a 1% agarose gel.

A reference sample was used for inter-assay normalization, and a pooled sample was used to construct the standard curve, with a dynamic range of DNA concentration from 2 to 0.0625 ng/μl.

To validate the TL percentile curve vs. age, 11 control samples from healthy individuals and 8 samples from individuals with a clinical and/or molecular diagnosis of TBD were evaluated.<sup>12</sup>

**TABLE 1. Characteristics of the samples used to construct the TL vs. age reference population curve and its distribution according to sex and age**

Reference population		Total = 159
Healthy individuals	Pediatric	125 (58% M)
	Adults	34 (59% M)
Gender	Male (M)	92 (58%)
	Female (F)	67 (42%)
Age range (years)	0-3	23
	4-6	26
	7-10	32
	11-15	27
	16-20	24
	21-25	10
	26-30	6
	31-50	11

M: male.

Eleven healthy controls analyzed by MMQPCR at the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (Brazil) and eight with a diagnosis of TBD evaluated by Southern blot and provided by the Centre for Genomics and Child Health, Blizzard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, were included.

### Real-time PCR

TL was evaluated semi-quantitatively using the MMQPCR technique described by Cawthon et al.<sup>18</sup>, with modifications. The Telg and Telc primers were used for the amplification of telomeric sequences, while Hbgu and Hbgd were used for the amplification of the single-copy gene (SCG)  $\beta$ -globin. A reaction volume of 25  $\mu$ l was used with 6 ng of DNA, 850 nM of Telg and Telc, 400 nM of Hbgu and Hbgd, and 1X IQTM SYBR Green Supermix (Bio-Rad) containing 0.625 U of Taq DNA polymerase (iTaq<sup>TM</sup> polymerase), 3 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.2 mM dNTPs, SYBR Green I, and fluorescein. The following cycling protocol was used: 15 minutes at 95 °C (1 cycle); 15 seconds at 94 °C (2 cycles); 15 seconds at 94 °C, 10 seconds at 62 °C, 15 seconds at 74 °C (32 cycles with signal reading at 74 °C); 10 seconds at 84 °C and 15 seconds at 88 °C with signal reading. The telomere and SCG sequence data were analyzed using BioRad's CFX Manager 3.0 software. For the standard curves, the baseline was established between cycles 2-6 (telomere) and 2-15 (SCG). The fluorescence threshold was experimentally defined at 100 units for both curves.

Only assays with  $R^2 \geq 0.980$ , efficiency between 95% and 105%, and a difference in efficiency between the two standard curves of less

than 5% were accepted.

DNA samples from the healthy population, controls, standard curve, and reference sample were evaluated under the reaction conditions described above. Only samples that met the assay's integrity and concentration requirements were accepted. Each sample was assessed in triplicate across three independent assays, with an interassay coefficient of variation (CV%) of less than 15% accepted.

### Construction of the percentile curve

As described by Cawthon in 2002, the ratio (T/S) sample/(T/S) reference sample was calculated, providing a semi-quantitative measure of TL.<sup>25</sup> Based on these values and the age of healthy donors, an age-adjusted percentile curve was developed for the Argentine population.

The analysis of the results was conducted using a parametric approach based on a generalized linear model, which yields highly accurate percentiles. These models assume a parametric distribution for the response variable (TL); in our case, the gamma distribution was chosen. Both parameters of this distribution,  $\mu$  (position) and  $\sigma$  (scale), are modeled independently as linear functions of age, with a logarithmic link.

The versatility of these models makes them appropriate tools for situations in which the distributional context is neither normal nor symmetric, or when error variability is not constant across values of the predictor variable, as is the case with TL-age values.<sup>26-28</sup>

The choice of the gamma distribution was based on its flexibility and the suitability of its distributional form for these data.

## RESULTS

The average CV% of the MMQPCR technique was 10.3%, calculated from 25 samples analyzed in three independent assays. Only assays that met the established quality criteria were accepted: coefficient of determination ( $R^2$ )  $\geq 0.980$ , amplification efficiency between 95% and 105%, and efficiency difference between the standard curves (telomeric and SCG) less than 5%. Only samples with adequate integrity and concentration and an inter-assay CV% of less than 15% were included in the curve.

From the 159 samples from healthy individuals, a TL (T/S)-age curve was obtained between the 95th and 1st percentiles (Figure 1). This figure shows the adjusted TL distribution as a function of age. The percentiles of this curve were calculated from a smaller sample size with high precision using the statistical model with a gamma distribution, as detailed in Figure 2. Table 2 details the median TL and 95% confidence intervals for each age group. This table was compiled by drawing 1,000 Bootstrap samples from the original sample and applying the GAMLSS (generalized additive models for location, scale, and shape) gamma methodology to each sample. The Bootstrap sampling technique allows multiple simulated samples to be generated from a single original sample. In this way, it is possible to obtain a more accurate estimate of percentile variability and greater confidence in the results.

The statistical model allowed us to estimate

specific percentiles by age, from P1 to P95.

Age proved to be a significant factor in estimating the TL distribution parameters,  $\mu$  and  $\sigma$ , with the influence most pronounced on the position parameter  $\mu$ . Figure 3 shows the relationship between age and the estimation of both model parameters.

Figure 1 shows the degree of fit of the TL (T/S) curves versus age constructed from the generalized linear model. TL values for the 11 healthy control samples and the 8 samples with a clinical/molecular diagnosis of DBT were interpolated from the curve and used for validation. The pathological control samples were all below P10, although the samples associated with more severe phenotypes (DC and HH) were below P1. The healthy controls were all above P10.

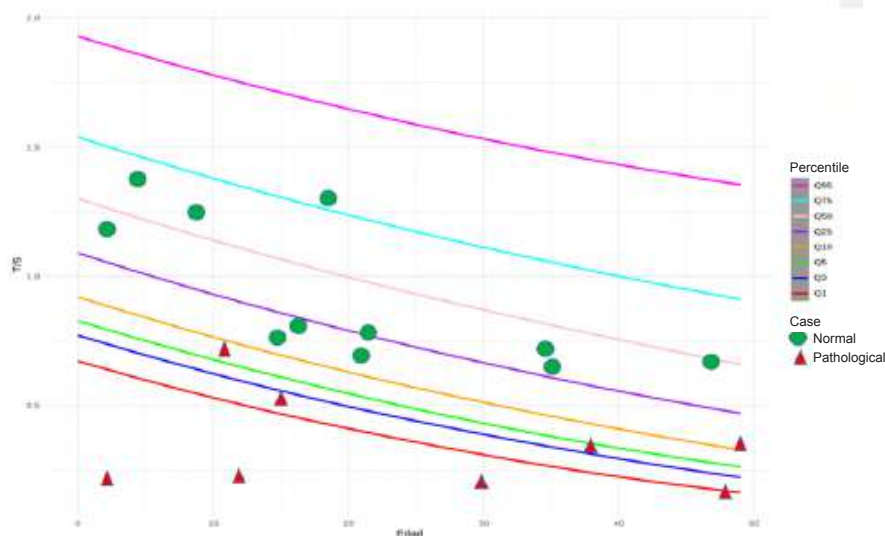
## DISCUSSION

Telomeres play a crucial role in population health.<sup>29-32</sup> Accumulated evidence shows that patients with TBD are at increased risk of developing bone marrow failure, pulmonary fibrosis, liver disease, hematological tumors, and solid tumors.<sup>2</sup>

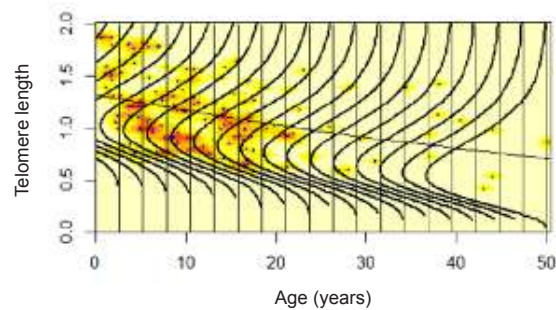
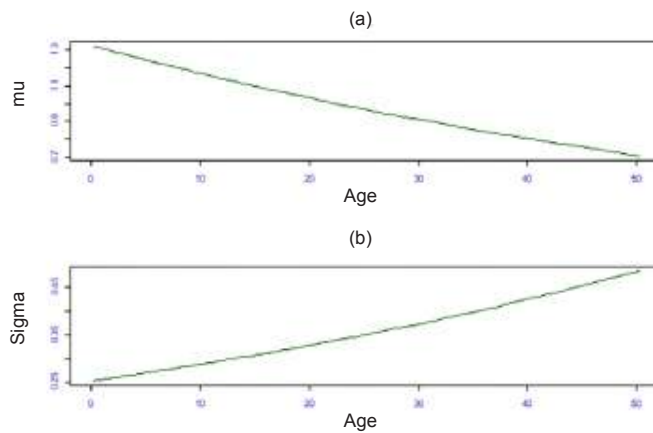
TL measurement complements molecular gene studies by revealing the functional importance of sequence variants in genes involved in telomere maintenance.

Determining TL is also helpful for pre-HSCT evaluation of related donors of patients with a

FIGURE 1. Percentile curve obtained from 159 samples from healthy donors



Telomere length of 11 normal and 8 pathological controls.

**FIGURE 2. Adjusted gamma distribution for each age****FIGURE 3. Estimation of parameters based on age: (a) estimation for  $\mu$  (b) estimation for  $\sigma$** 

clinical diagnosis of TBD who lack an identified genetic alteration. Because of the anticipation phenomenon that characterizes these disorders, a potential related donor may be asymptomatic at the time of selection but share the same genetic alteration and telomere shortening as the recipient. This classifies them as an unsuitable donor for HSCT.<sup>10</sup>

Although a certain degree of telomere shortening can be observed in other IBMFS, values rarely fall below P1. For this reason, TL represents a valuable biomarker in differential diagnosis and therapeutic decision-making.<sup>13,14</sup>

The MMQPCR technique was selected for its simplicity, low cost, and ability to process many samples with minimal DNA input.<sup>18,33</sup> This is particularly useful in patients with cytopenias associated with bone marrow failure. Among the limitations of MMQPCR, we observed greater inter-assay variability and dependence of the TL value on the extraction method and DNA integrity.<sup>19,20,34</sup>

One of the main strengths of this study is the development of an age-adjusted TL percentile

reference curve for the Argentine population, with broad pediatric representation, which allows its use in place of international curves and reduces variability attributable to ethnic and socio-environmental factors.

A statistical approach based on the gamma distribution enabled precise estimation of percentiles from a small sample, representing a methodological improvement over classical models such as quantile regression. One limitation of this study is the underrepresentation of the healthy adult population in TL relative to the age reference curve. However, using a GAMLSS model with a four-parameter generalized gamma distribution yielded highly accurate percentiles across all age groups, with estimates based on the entire sample, thereby reducing the impact of the smaller sample sizes in the older age groups.

Although there is some overlap in the 95% CI between different TL percentiles, this overlap does not invalidate the clinical usefulness of this curve. From a clinical standpoint, the objective is not to accurately discriminate between adjacent percentiles, but rather to identify individuals with

**TABLE 2. Distribution of telomere length (T/S) percentiles according to age**

Age. years	P1_ lower	P1_ mean	P1_ upper	P5_ lower	P5_ middle	P5_ upper	P50_ lower	P50_ medium	P50_ upper	P95_ lower	P95_ mean	P95_ upper
1	0.548	0.668	0.797	0.705	0.824	0.95	1.18	1.301	1.43	1.746	1.936	2.123
2	0.541	0.654	0.774	0.701	0.809	0.925	1.174	1.284	1.402	1.742	1.918	2.096
3	0.537	0.64	0.75	0.695	0.794	0.9	1.163	1.267	1.374	1.734	1.901	2.063
4	0.532	0.626	0.726	0.689	0.779	0.877	1.153	1.25	1.347	1.728	1.883	2.032
5	0.525	0.612	0.704	0.68	0.764	0.853	1.145	1.233	1.32	1.725	1.866	2.003
6	0.519	0.599	0.682	0.672	0.749	0.831	1.135	1.217	1.295	1.716	1.849	1.981
7	0.513	0.586	0.66	0.664	0.735	0.808	1.126	1.201	1.273	1.71	1.833	1.957
8	0.507	0.573	0.64	0.656	0.721	0.787	1.117	1.185	1.252	1.695	1.816	1.936
9	0.5	0.56	0.621	0.648	0.707	0.766	1.106	1.169	1.23	1.683	1.8	1.914
10	0.494	0.547	0.603	0.641	0.693	0.747	1.095	1.154	1.21	1.671	1.784	1.896
11	0.486	0.535	0.586	0.631	0.68	0.729	1.084	1.138	1.192	1.656	1.769	1.88
12	0.474	0.522	0.57	0.619	0.666	0.713	1.072	1.123	1.177	1.64	1.754	1.864
13	0.464	0.51	0.557	0.61	0.653	0.698	1.059	1.108	1.162	1.624	1.738	1.85
14	0.452	0.499	0.545	0.595	0.64	0.686	1.045	1.093	1.146	1.61	1.724	1.837
15	0.44	0.487	0.535	0.583	0.627	0.673	1.03	1.079	1.133	1.591	1.709	1.825
16	0.426	0.475	0.527	0.569	0.615	0.663	1.015	1.064	1.119	1.568	1.695	1.815
17	0.412	0.464	0.52	0.554	0.602	0.654	0.997	1.05	1.108	1.55	1.68	1.809
18	0.396	0.453	0.512	0.537	0.59	0.647	0.98	1.036	1.096	1.527	1.666	1.803
19	0.382	0.442	0.505	0.52	0.578	0.64	0.963	1.022	1.084	1.503	1.653	1.796
20	0.368	0.432	0.501	0.505	0.566	0.631	0.945	1.009	1.074	1.482	1.639	1.791
21	0.354	0.421	0.496	0.489	0.555	0.626	0.928	0.995	1.064	1.464	1.626	1.786
22	0.339	0.411	0.492	0.472	0.543	0.619	0.911	0.982	1.054	1.442	1.613	1.781
23	0.325	0.401	0.486	0.456	0.532	0.613	0.892	0.969	1.044	1.419	1.6	1.777
24	0.312	0.391	0.482	0.44	0.52	0.606	0.874	0.955	1.035	1.398	1.588	1.774
25	0.296	0.381	0.478	0.425	0.509	0.6	0.858	0.943	1.027	1.379	1.575	1.77
26	0.281	0.371	0.475	0.408	0.499	0.594	0.841	0.93	1.02	1.36	1.563	1.766
27	0.267	0.362	0.47	0.393	0.488	0.589	0.823	0.917	1.012	1.34	1.551	1.765
28	0.253	0.353	0.466	0.378	0.477	0.583	0.808	0.905	1.003	1.319	1.539	1.764
29	0.241	0.343	0.462	0.362	0.467	0.578	0.79	0.893	0.995	1.301	1.528	1.763
30	0.229	0.335	0.457	0.347	0.457	0.573	0.772	0.88	0.987	1.281	1.516	1.761
31	0.216	0.326	0.452	0.332	0.447	0.568	0.755	0.868	0.98	1.261	1.505	1.76
32	0.206	0.317	0.449	0.318	0.437	0.563	0.739	0.857	0.972	1.238	1.494	1.759
33	0.193	0.309	0.446	0.305	0.427	0.559	0.724	0.845	0.964	1.218	1.483	1.757
34	0.182	0.301	0.443	0.29	0.418	0.553	0.709	0.833	0.956	1.199	1.473	1.756
35	0.171	0.293	0.439	0.277	0.408	0.549	0.694	0.822	0.949	1.181	1.462	1.757
36	0.161	0.285	0.435	0.264	0.399	0.545	0.68	0.811	0.941	1.163	1.452	1.756
37	0.151	0.277	0.431	0.251	0.39	0.539	0.666	0.799	0.933	1.147	1.442	1.756
38	0.141	0.269	0.427	0.238	0.381	0.535	0.651	0.788	0.926	1.131	1.432	1.756
39	0.131	0.262	0.422	0.226	0.372	0.531	0.636	0.777	0.919	1.116	1.422	1.757
40	0.123	0.255	0.419	0.214	0.363	0.527	0.621	0.767	0.912	1.098	1.413	1.762
41	0.115	0.248	0.416	0.203	0.355	0.522	0.606	0.756	0.906	1.081	1.403	1.764
42	0.106	0.241	0.413	0.192	0.346	0.518	0.592	0.745	0.899	1.064	1.394	1.77
43	0.098	0.234	0.41	0.181	0.338	0.514	0.578	0.735	0.891	1.048	1.385	1.771
44	0.09	0.227	0.406	0.171	0.33	0.51	0.565	0.725	0.884	1.031	1.376	1.77
45	0.083	0.221	0.402	0.161	0.322	0.506	0.552	0.714	0.877	1.016	1.368	1.768
46	0.076	0.215	0.4	0.152	0.314	0.502	0.54	0.704	0.87	1.001	1.359	1.767
47	0.069	0.209	0.397	0.143	0.307	0.497	0.526	0.694	0.863	0.986	1.351	1.77
48	0.062	0.203	0.394	0.134	0.299	0.493	0.514	0.684	0.856	0.971	1.342	1.775
49	0.056	0.197	0.391	0.125	0.292	0.488	0.503	0.675	0.849	0.957	1.334	1.781
50	0.051	0.191	0.389	0.117	0.284	0.484	0.492	0.665	0.842	0.942	1.326	1.787
51	0.045	0.186	0.385	0.109	0.277	0.479	0.479	0.655	0.834	0.926	1.319	1.791

Note: For each percentile, the average value (PXX\_median) was calculated, and the P0.025 and P0.975 percentiles of the Bootstrap samples were calculated (designated as PXX\_lower and PXX\_upper, respectively). The lower and upper limit values correspond to the 95% CI.

marked telomere shortening, i.e., those below P10, and, in particular, P1. These cut-off points are the most relevant for prognosis and diagnosis in patients with TBD.

Another limitation is the inability to use the gold-standard technique (Flow-FISH) recommended for diagnostic purposes, due to its high cost and technical requirements.<sup>35</sup> However, cross-validation of this curve with samples previously analyzed by Southern blot and MMQPCR in international reference laboratories supports its clinical reliability.

The prospective application of this curve in patients with a confirmed clinical and/or molecular diagnosis of TBD will strengthen evidence of its reliability, evaluate its performance, and inform consideration of whether it should be expanded to include a larger cohort of healthy individuals.

## CONCLUSION

This study enabled the construction of a reference curve for the TL of healthy individuals in the Argentine population, spanning newborns through adults aged 50 years. The generated curve can be applied in other laboratories in the country, provided that the methodological conditions of the present study are maintained, particularly the DNA extraction method and the MMQPCR protocol used.

The results will enable the identification of individuals with significant telomere shortening, contribute to the diagnosis of constitutional bone marrow failure, guide the molecular analysis of genes associated with telomere maintenance, and facilitate genetic counseling in affected families. ■

## REFERENCES

- Ehrtenbach S, Willeit P, Kiechl S, Willeit J, Reindl M, Schanda K, et al. Influences on the reduction of relative telomere length over 10 years in the population-based Bruneck Study: introduction of a well-controlled high-throughput assay. *Int J Epidemiol.* 2009;38(6):1725-34. doi: 10.1093/ije/dyp273.
- Bertuch AA. The molecular genetics of the telomere biology disorders. *RNA Biol.* 2016;13(8):696-706. doi: 10.1080/15476286.2015.1094596.
- Baird DM. New developments in telomere length analysis. *Exp Gerontol.* 2005;40(5):363-8. doi: 10.1016/j.exger.2005.02.008.
- Ballew BJ, Savage SA. Updates on the biology and management of dyskeratosis congenita and related telomere biology disorders. *Expert Rev Hematol.* 2013;6(3):327-37. doi: 10.1586/ehm.13.23.
- Montpetit AJ, Alhareeri AA, Montpetit M, Starkweather AR, Elmore LW, Filler K, et al. Telomere length: a review of methods for measurement. *Nurs Res.* 2014;63(4):289-99. doi: 10.1097/NNR.0000000000000037.
- Pavesi E, Avondo F, Aspesi A, Quarello P, Rocci A, Vimercati C, et al. Analysis of telomeres in peripheral blood cells from patients with bone marrow failure. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(3):411-6. doi: 10.1002/pbc.22107.
- Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Telomere length in inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica.* 2015;100(1):49-54. doi: 10.3324/haematol.2014.114389.
- Miwata S, Narita A, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yoshida T, et al. Clinical diagnostic value of telomere length measurement in inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica.* 2021;106(9):2511-5. doi: 10.3324/haematol.2021.278334.
- Niewisch MR, Savage SA. An update on the biology and management of dyskeratosis congenita and related telomere biology disorders. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(12):1037-52. doi: 10.1080/17474086.2019.1662720.
- Barrett Stevens K, Raj HA, Carson H, Savage SA, Agarwal S. Publication of Second Edition Telomere Biology Disorders: Diagnosis and Management Guidelines. *Blood.* 2022;140(Suppl 1):13078. doi: 10.1182/blood-2022-171040.
- Savage SA. Dyskeratosis congenita and telomere biology disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022(1):637-48. doi: 10.1182/hematology.2022000394.
- Savage SA, Niewisch MR. Dyskeratosis Congenita and Related Telomere Biology Disorders. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. 2009 Nov 12 [updated 2023 Jan 19].
- Dietz AC, Orchard PJ, Baker KS, Giller RH, Savage SA, Alter BP, et al. Disease-specific hematopoietic cell transplantation: nonmyeloablative conditioning regimen for dyskeratosis congenita. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(1):98-104. doi: 10.1038/bmt.2010.65.
- Batista LFZ, Dokal I, Parker R. Telomere biology disorders: time for moving towards the clinic? *Trends Mol Med.* 2022;28(10):882-91. doi: 10.1016/j.molmed.2022.08.001.
- Kam MLW, Nguyen TTT, Ngeow JYY. Telomere biology disorders. *NPJ Genom Med.* 2021;6(1):36. doi: 10.1038/s41525-021-00198-5.
- Baird DM. New developments in telomere length analysis. *Exp Gerontol.* 2005;40(5):363-8. doi: 10.1016/j.exger.2005.02.008.
- Yu HJ, Byun YH, Park CK. Techniques for assessing telomere length: A methodological review. *Comput Struct Biotechnol J.* 2024;23:1489-98. doi: 10.1016/j.csbj.2024.04.011.
- Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(3):e21. doi: 10.1093/nar/gkn1027.
- Ferreira MSV, Kirschner M, Halfmeyer I, Estrada N, Xicoy B, Isfort S, et al. Comparison of flow-FISH and MM-qPCR telomere length assessment techniques for the screening of telomeropathies. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1466(1):93-103. doi: 10.1111/nyas.14248.
- Dagnall CL, Hicks B, Teshome K, Hutchinson AA, Gadalla SM, Khincha PP, et al. Effect of pre-analytic variables on the reproducibility of qPCR relative telomere length measurement. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184098. doi: 10.1371/journal.pone.0184098.
- Gutierrez-Rodriguez F, Santana-Lemos BA, Scheucher PS, Alves-Paiva RM, Calado RT. Direct comparison of flow-FISH and qPCR as diagnostic tests for telomere length measurement in humans. *PLoS One.* 2014;9(11):e113747. doi: 10.1371/journal.pone.0113747.
- Hunt SC, Chen W, Gardner JP, Kimura M, Srinivasan SR, Eckfeldt JH, et al. Leukocyte telomeres are longer in African Americans than in whites: The National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study and the Bogalusa Heart Study. *Aging Cell.* 2008;7(4):451-8. doi: 10.1111/j.1474-

- 9726.2008.00397.x.
23. Hansen ME, Hunt SC, Stone RC, Horvath K, Herbig U, Ranciaro A, et al. Shorter telomere length in Europeans than in Africans due to polygenetic adaptation. *Hum Mol Genet.* 2016;25(11):2324-30. doi: 10.1093/hmg/ddw070.
  24. Hunt SC, Hansen MEB, Verhulst S, McQuillan MA, Beggs W, Lai TP, et al. Genetics and geography of leukocyte telomere length in sub-Saharan Africans. *Hum Mol Genet.* 2020;29(18):3014-20. doi: 10.1093/hmg/ddaa187.
  25. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res.* 2002;30(10):e47. doi: 10.1093/nar/30.10.e47.
  26. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Generalized additive models for location, scale and shape. *J R Stat Soc C Appl Stat.* 2005;54(3):507-54. doi: 10.1111/j.1467-9876.2005.00510.x
  27. Kneib T. Beyond mean regression. *Stat Model.* 2013;13(4):275-303. doi: 10.1177/1471082X13494159.
  28. Hastie TJ, Tibshirani RJ. Generalized additive models. Boca Ratón, FL: Chapman y Hall/CRC; 1990.
  29. Ferrer A, Stephens ZD, Kocher JA. Experimental and Computational Approaches to Measure Telomere Length: Recent Advances and Future Directions. *Curr Hematol Malign Rep.* 2023;18(6):284-91. doi: 10.1007/s11899-023-00717-4.
  30. Sanchez SE, Gu Y, Wang Y, Golla A, Martin A, Shomali W, et al. Digital telomere measurement by long-read sequencing distinguishes healthy aging from disease. *Nat Commun.* 2024;15(1):5148. doi: 10.1038/s41467-024-49007-4.
  31. Narita A, Muramatsu H, Sekiya Y, Okuno Y, Sakaguchi H, Nishio N, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and telomere length predicts response to immunosuppressive therapy in pediatric aplastic anemia. *Haematologica.* 2015;100(12):1546-52. doi: 10.3324/haematol.2015.132530.
  32. Bodelon C, Savage SA, Gadalla SM. Telomeres in Molecular Epidemiology Studies. In Calado RT(Ed). *Telomeres in Health and Disease.* Waltham, MA: Elsevier 2014:113-31.
  33. Snetselaar R, van Batenburg AA, van Oosterhout MFM, Kazemier KM, Roothaan SM, Peeters T, et al. Short telomere length in IPF lung associates with fibrotic lesions and predicts survival. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189467. doi: 10.1371/journal.pone.0189467.
  34. Wang Y, McReynolds LJ, Dagnall C, Katki HA, Spellman SR, Wang T, et al. Pre-transplant short telomeres are associated with high mortality risk after unrelated donor haematopoietic cell transplant for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2020;188(2):309-16. doi: 10.1111/bjh.16153.
  35. Alder JK, Hanumanthu VS, Strong MA, DeZern AE, Stanley SE, Takemoto CM, et al. Diagnostic utility of telomere length testing in a hospital-based setting. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(10):E2358-65. doi: 10.1073/pnas.1720427115.

# Albuminuria e hipertensión arterial enmascarada en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad: un estudio transversal

María I. Deregibus<sup>1</sup> , Adriana Iturzaeta<sup>2</sup> , Luis A. Pompozzi<sup>3</sup>, César A. Romero<sup>4</sup> 

## RESUMEN

**Introducción.** El sobrepeso y la obesidad infantil son conocidos factores de riesgo ligados al desarrollo de hipertensión enmascarada (HE). Estos factores pueden tener mayor impacto en la presión arterial (PA) ambulatoria que en la de consultorio y asociarse a daño temprano de órgano blanco.

**Objetivo.** Evaluar la presencia de marcadores de HE en población pediátrica con sobrepeso y obesidad.

**Población y métodos.** Estudio analítico, observacional, de corte transversal. Se incluyeron niños de 5 a 16 años con sobrepeso y obesidad que consultaron en dos hospitales de tercer nivel de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Se realizaron registros de PA en consultorio y MAPA. Se evaluaron parámetros clínicos y antropométricos, además de perfil metabólico, función renal y presencia de albuminuria.

**Resultados.** Se incluyeron 409 niños, mediana de edad 11,3 años, 236 (57,7 %) varones. Se observaron 301 (73,6 %) niños normotensos, 27 (6 %) HTA verdadera, 42 (10,2 %) HTA de guardapolvo blanco y 39 (9,5 %) HE. Los modelos de regresión univariada y multivariada, ajustada por edad y sexo, mostraron la asociación de HTA ambulatoria con la PA sistólica de consultorio (OR 1,1,  $p < 0,001$ ) y la albuminuria (OR 3,37,  $p = 0,03$ ). La presencia de albuminuria fue el único predictor de HE en obesos (OR 3,6,  $p < 0,01$ ).

**Conclusión.** Se identificó una importante prevalencia de HE en población pediátrica con sobrepeso y obesidad. Se observa una asociación entre HTA, incluida HE, y la presencia de albuminuria en pacientes con sobrepeso y obesidad infantil.

**Palabras clave:** pediatría; albuminuria; obesidad; hipertensión arterial; enfermedades no diagnosticadas.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10766>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10766.eng>

**Cómo citar:** Deregibus MI, Iturzaeta A, Pompozzi LA, Romero CA. Albuminuria e hipertensión arterial enmascarada en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad: un estudio transversal. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510766.

<sup>1</sup> Consultorio Multidisciplinario de Hipertensión Arterial, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup> Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup> Unidad de Riesgo Cardiovascular, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>4</sup> Division of Renal Medicine, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Estados Unidos.

**Correspondencia para** María I. Deregibus: [ine\\_dere@hotmail.com](mailto:ine_dere@hotmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

**Recibido:** 26-5-2025

**Aceptado:** 28-11-2025



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 hipertensión enmascarada (HE), definida como presión arterial (PA) normal en el consultorio, pero elevada fuera de él,<sup>1,4</sup> tiene una prevalencia estimada entre el 9 % y el 16 % en la población pediátrica.<sup>1-3</sup> Se asocia con daño temprano a órgano, como puede ser la presencia de albuminuria como indicador de daño renal.<sup>3,5,6</sup>

El sobrepeso y la obesidad infantil son conocidos factores de riesgo modificables estrechamente ligados al desarrollo de hipertensión arterial (HTA), particularmente HE.<sup>3</sup>

La obesidad se asocia con activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), hiperactividad simpática y expansión del volumen intravascular, mecanismos que contribuyen tanto al desarrollo de HE como de daño glomerular. Este incremento en la presión intraglomerular favorece la disfunción endotelial y la alteración de la barrera de filtración, promoviendo la aparición de albuminuria como marcador temprano de daño renal subclínico.<sup>2</sup>

Una manera de diagnosticar la HE es mediante el monitoreo ambulatorio de PA de 24 horas (MAPA), que, además, puede informar sobre otros patrones de PA como la hipertensión nocturna.<sup>1,2</sup>

Actualmente, el estudio estandarizado de niños, niñas y adolescentes (NNyA) con sobrepeso y obesidad no incluye el MAPA ni la evaluación temprana de daño de órgano blanco (DOB) en forma sistemática.

Si bien existe evidencia suficiente para la recomendación del MAPA en la detección de HE en pacientes con sobrepeso y obesidad,<sup>6,7</sup> la disponibilidad de MAPA es limitada en muchos centros de salud. Otros indicadores tempranos de HE en población con sobrepeso y obesidad podrían ayudar a tamizar los pacientes que requieren MAPA a pesar de ser normotensos en consultorio.

Identificar predictores tempranos de HE en población pediátrica con sobrepeso y obesidad permitiría detectar oportunamente pacientes con necesidad de realizarse MAPA y optimizar el tratamiento antihipertensivo, revirtiendo el DOB y disminuyendo el riesgo cardiovascular futuro.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la presencia de marcadores de HE en población pediátrica con sobrepeso y obesidad.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio analítico, observacional, de corte transversal. Se incluyeron niños, niñas y

adolescentes de 5 a 16 años con sobrepeso y obesidad que concurren al consultorio de HTA de dos hospitales de tercer nivel de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, sin enfermedad de base asociada, desde el 01/02/2018 hasta el 31/12/2023. Se excluyeron del estudio los niños con patología perinatal predisponente (bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino y prematuridad), malformaciones congénitas, enfermedad renal crónica, cardiopatía congénita, neoplasia maligna o trasplante de médula ósea, evidencia de presión intracraneal elevada, y aquellos que ingerían medicamentos que aumentan la PA y otras enfermedades sistémicas asociadas con HTA.

El tamaño muestral se calculó considerando una prevalencia de albuminuria del 25 % en los pacientes con HE y del 5 % en el grupo sin HE, asumiendo una prevalencia de HE del 10 % en niños con obesidad. Se utilizó una potencia del 80 % y un error alfa del 5 % para detectar diferencias del 20 %, lo que resultó en un total de 380 pacientes, incluidos 38 con HE.<sup>2,3</sup>

Se definió sobrepeso según puntaje Z de índice de masa corporal (IMC) entre +1 y +2, y obesidad > +2 puntos según sexo y edad de acuerdo con tablas de la Sociedad Argentina de Pediatría.<sup>8</sup>

A cada paciente se le realizó una historia clínica electrónica completa con una anamnesis detallada. Se efectuó un examen físico minucioso que incluyó una inspección general del paciente, de los aparatos cardiovascular, respiratorio y abdominal. El peso se cuantificó con una balanza de precisión, calibrada cada 6 meses. La talla se midió con un pediómetro de pared, correctamente colocado.

Las mediciones de la PA se efectuaron por método oscilométrico, con equipos validados y calibrados (OMRON HEM-739 y OMRON HEM-7120) y manguitos con vejigas adecuadas a la textura del paciente con técnica adecuada. La primera medición se realizó luego de 5 minutos de reposo y las dos siguientes separadas por un minuto. Se excluyó la primera medición y se consideró PA de consultorio al promedio de la segunda y tercera medición en tres visitas consecutivas.

A todos los pacientes se les realizó MAPA con equipo validado (Spacelabs 90207 y 90217) utilizando el manguito adecuado. El dispositivo se programó para registrar la PA cada 20 minutos durante las horas de vigilia y cada 30 minutos durante las horas de sueño.

La hipertensión (HTA) ambulatoria se diagnosticó cuando la PA sistólica y/o diastólica promedio por MAPA fue  $\geq$  percentilo (Pc) 95 para la altura y el sexo según las tablas correspondientes.<sup>9</sup> La HTA de guardapolvo blanco (HTAGB) se definió como PA de consultorio  $\geq$  Pc95 con MAPA normal, mientras que la HE se definió como PA normal en el consultorio con HTA ambulatoria. Finalmente, en HTA verdadera se incluyeron aquellos con HTA en consultorio y por MAPA.<sup>10,11</sup>

Se realizó análisis de laboratorio clínico de rutina con función renal y perfil metabólico asociado como dislipemia e insulinorresistencia. Se recolectó orina de 24 horas y se exploró la presencia de albuminuria, definida como la presencia de albuminuria moderada entre 30 mg y 300 mg/24 h.<sup>12</sup> Esta fue determinada mediante el método analítico de inmunoturbidimetría.

Se describieron las variables categóricas en número y porcentaje; y las continuas, en mediana y rango intercuartílico (RIC) o media y desviación estándar (DE) según su distribución anormal o normal, respectivamente. Los promedios de los grupos fueron comparados utilizando la prueba de la *t* o la prueba de Mann-Whitney según la distribución de datos. Para analizar datos cualitativos, se utilizó la prueba de chi-cuadrado. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Se realizó imputación múltiple para la variable colesterol con datos faltantes mediante PROC MI de SAS, generando 20 conjuntos de datos imputados, usando modelos de regresión lineal. Posteriormente, se compararon los grupos HTA verdadera e HE para las variables continuas mediante modelos lineales en cada conjunto imputado, y los resultados se combinaron utilizando PROC

MIANALYZE para obtener estimaciones finales, errores estándar, intervalos de confianza del 95 % y valores *p*. Se realizaron modelos de regresión logística uni- y multivariado. Todas las variables asociadas a HE ( $p < 0,10$ ) y aquellas reportadas por la literatura fueron incluidas en el modelo. Configuramos los modelos incluyendo las variables sociodemográficas y biológicas utilizando modo *step-wise* para evaluar la contribución y cambios asociados a cada una. La interacción fue evaluada utilizando *likelihood ratio test* asociado al modelo con y sin término de interacción. Multicolinealidad entre variables fue realizado utilizando el factor de inflación de la varianza (VIF). El mejor modelo fue seleccionado, ajustado por edad y sexo.

Modelos estadísticos para predecir HTA ambulatoria y HE fueron realizados utilizando el *software* SAS 9.4. Se utilizaron las guías STROBE para reportar los hallazgos del presente estudio.<sup>13</sup>

A todos los participantes se les solicitó consentimiento y/o asentimiento informado según correspondiera. El estudio fue aprobado por los Comité de Ética en Investigación de los centros participantes.

## RESULTADOS

Inicialmente, se incluyeron 430 pacientes, pero se descartaron aquellos con Doppler renal alterado ( $n = 3$ ), hipotiroidismo ( $n = 3$ ), centellograma renal alterado ( $n = 3$ ) y SAOS documentado ( $n = 12$ ). Se incluyeron en el análisis final 409 pacientes, con una mediana de edad de 11,36 años (RIC 9,2-14,1), 236 varones (57,7 %). En la *Tabla 1* se muestran las características de toda la población y su estratificación según HE e HTA verdadera.

TABLA 1. Características de la muestra

Variable	Muestra total n = 409	NT por MAPA n = 343	HE n = 39	<i>p</i> NT vs. HE
Edad (años, RIC)	11,3 (9,2-14,1)	11,6 (9,3-14,1)	11,1 (8,9-13,4)	0,37
Sexo masculino n (%)	236 (57,7)	200 (58,3)	20 (51,3)	0,4
Puntaje Z +3 n (%)	162 (39,6)	138 (40,2)	17 (43,6)	0,9
PAS (mmHg) (media, DE)	111,6 $\pm$ 14,1	110,2 $\pm$ 13,6	110,7 $\pm$ 1,7	0,82
PAD (mmHg) (media, DE)	65,9 $\pm$ 8,5	65,4 $\pm$ 8,4	65,5 $\pm$ 7,7	0,97
Na urinario >8 g/d n (%)*	42 (17,1)	30 (15,4)	6 (22,2)	0,51
Microalbuminuria n (%)*	17 (6,9)	12 (6,1)	5 (18,5)	0,02

\* Na urinario y microalbuminuria:  $n = 246$ .

MAPA: monitoreo ambulatorio de presión arterial; NT: normotensos; HE: hipertensión enmascarada; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Al combinar los valores de PA de consultorio y ambulatorios, encontramos 301 (73,6 %) normotensos (NT), 27 (6 %) con HTA verdadera, 42 (10,2 %) con HTA de guardapolvo blanco y 39 (9,5 %) con HE. Por lo tanto, en el grupo de normotensos por MAPA se incluyen aquellos con normotensión arterial e HTAGB (n = 343). El 16,1 % (n = 66) presentó HTA ambulatoria (HA), incluidos dentro de este grupo los que presentaron HTA verdadera e HE.

Del total de pacientes, 6 (1,5 %) presentaron HTA nocturna aislada, incluidos para el análisis en el grupo de HE.

La mediana de IMC fue de 28,36, con 162 (39,6 %) pacientes con puntaje  $Z > 3$ .

El panel metabólico mostró media/DE de colesterol total  $221,6 \pm 16,7$  mg/ml, HDL  $32,3 \pm 4,8$  y triglicéridos  $198 \pm 69,3$  mg/dl. El valor de HOMA (*Homeostasis Model Assessment*), como estimador de insulinoresistencia, fue de  $6,05 \pm 3,2$ .

Entre los niños con HE, se identificaron 5 con albuminuria, lo que representa una prevalencia del 12,8 % (IC95% 4,8-38,6).

Los modelos de regresión univariado y multivariado, ajustada por edad y sexo, mostraron, como predictores independientes de HA, las PA sistólica de consultorio (OR 1,1,  $p < 0,001$ ) y la albuminuria (OR 3,37,  $p = 0,03$ ) (Tabla 2). HOMA, colesterol total e IMC fueron evaluados como posibles variables confundidoras, sin evidencia de asociación significativa.

La presencia de albuminuria fue el único predictor de HE en pacientes obesos, incrementando el riesgo en más de tres veces (OR 3,6,  $p < 0,01$ ).

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo se observó una prevalencia de HE del 9,5 % en niños, niñas y adolescentes con sobrepeso y obesidad. La prevalencia observada de HE mostró valores

comparables con lo reportado a nivel mundial, que estiman entre el 9 % y el 16 % en población infantil con sobrepeso y obesidad.<sup>14,15</sup> A nivel local, un estudio informó una prevalencia de HE del 9,1 % en niños con factores de riesgo, de los cuales 9 de 10 presentaban obesidad.<sup>14</sup>

Lurbe y cols. demostraron valores de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) en el consultorio significativamente mayores en pacientes con HE.<sup>14</sup> También Lurbe y cols., y So H y cols. evidenciaron que un mayor nivel de obesidad se asocia con una mayor PA durante el día y la noche de 24 horas, y una mayor prevalencia de HA.<sup>16,17</sup>

En nuestro estudio, los valores promedio de PAS en consultorio fueron mayores y se asociaron como factor predictor de HA en niños con sobrepeso y obesidad. Así, por cada aumento de 1 mmHg por arriba del Pc esperado para altura y sexo, los pacientes tienen alrededor de un 10 % más de riesgo de padecer HA. Por lo tanto, ante la presencia de valores elevados de PAS en el consultorio, se jerarquiza la recomendación de la utilización del MAPA para el diagnóstico de HE.<sup>3,4,15</sup>

La albuminuria es utilizada para identificar estadios tempranos de daño renal. Se reporta una prevalencia de microalbuminuria del 10 % en niños con sobrepeso y obesidad fuertemente relacionada a insulinoresistencia.<sup>18</sup>

Khalili *et al.* compararon la presencia de microalbuminuria en 100 niños obesos frente a 100 niños con peso normal, y encontraron una prevalencia de albuminuria en el primer grupo del 8,5 % sin diferencias significativas entre los mayores y menores de 12 años ni el sexo.<sup>19</sup> En nuestro estudio encontramos una prevalencia de albuminuria del 6,9 % en la población estudiada.

Con respecto a las consecuencias renales en pacientes pediátricos con HE, prácticamente, no existen datos sobre daño renal hipertensivo temprano, específicamente con albuminuria.<sup>3</sup>

TABLA 2. Predictores de hipertensión arterial ambulatoria

Variable	Univariado OR (IC95%)	Multivariado OR (IC95%)	P
Microalbuminuria	3,26 (1,2-8,9)	3,37 (1,13-10,1)	0,03
PAS en consultorio	1,06 (1,04-1,08)	1,1 (1,05-1,14)	<0,001
PAD en consultorio	1,06 (1,03-1,09)	0,97 (0,92-1,03)	0,36

Modelo ajustado para edad y sexo.

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Diversas investigaciones han identificado las posibles vías de daño renal.<sup>20,21</sup> La obesidad es un estado de inflamación crónica que produce la liberación de citocinas proinflamatorias. Estas producen activación del sistema nervioso simpático y del SRAA, promoviendo la retención de agua y sodio, con elevación de la presión arterial y daño glomerular. A su vez, la angiotensina II produce toxicidad directa sobre los podocitos. Adicionalmente, el exceso de tejido adiposo estimula el sistema nervioso simpático a través de los efectos directos de la glucosa y la insulina sobre el sistema nervioso central. Junto con los efectos centrales de la insulina y la leptina, la activación simpática persistente produce un aumento crónico de la resistencia vascular periférica, mediado por los receptores alfa, que también afectan al sistema renal. A todo lo anteriormente mencionado, se adiciona el mecanismo de la hiperinsulinemia y resistencia a la insulina que generan hiperfiltración glomerular (HFG), aumentando, de esta forma, el riesgo de lesión renal con aumento en la excreción de albúmina.<sup>20-22</sup>

La presencia de HFG podría modificar la interpretación de los Pc en el MAPA. La HFG, frecuente en niños con obesidad, se asocia con un aumento del gasto cardíaco y del volumen intravascular, lo que puede elevar la PA independientemente de una verdadera disfunción vascular. Dado que los Pc de referencia del MAPA se basan en niños sin alteraciones renales ni obesidad, la existencia de HFG podría sesgar la clasificación de la PA, especialmente en el diagnóstico de hipertensión enmascarada.<sup>23</sup>

El estudio sugiere la necesidad de la búsqueda sistemática de HE en pacientes con albuminuria utilizando el MAPA, y enfatiza la evaluación profunda de daño de órgano blanco en pacientes pediátricos con sobrepeso/obesidad, sobre todo cuando el MAPA no está disponible rutinariamente, para realizar una derivación oportuna.

Una limitación de nuestro estudio es el diseño transversal, lo que nos impide trazar causalidad directa. Así, es probable que la presencia de HE contribuya al barotrauma glomerular, ya iniciado por la obesidad, y sea un factor precipitador de microalbuminuria. Sin embargo, lo contrario no puede ser descartado, ya que la albuminuria puede ser un marcador de disfunción endotelial y precipitar la aparición de HE, como ha sido propuesto.<sup>20</sup>

Es importante aclarar también que, si bien se

incorporó un número importante de pacientes, los subgrupos analíticos resultan limitados. Dicha limitación reduce la potencia estadística para inferir asociaciones robustas. Por lo tanto, es destacable la necesidad de futuras investigaciones con muestras mayores, que permitan validar los hallazgos y explorar en mayor profundidad la relación entre albuminuria y HE. Asimismo, debe considerarse que la albuminuria se evaluó mediante una única determinación, sin confirmación en muestras repetidas, lo que podría introducir sesgo y limitar la precisión de la clasificación de los pacientes.

El hecho de que los pacientes hayan sido reclutados en centros de tercer nivel de atención es una limitante, que impide la generalización a toda la población pediátrica, y puede significar un sesgo de selección, por lo que estos datos deberían ser corroborados en centros de atención primaria.

No obstante, nuestro trabajo implica una notable contribución al estudio de la HE en pediatría, debido al robusto número de pacientes evaluados, utilizando MAPA en una población pediátrica con la evaluación sistemática de microalbuminuria y otros marcadores metabólicos.

## CONCLUSIÓN

El estudio identificó una prevalencia del 9,5 % de HE en población pediátrica con sobrepeso y obesidad. Los predictores de HA fueron la PAS en consultorio y la albuminuria. La presencia de albuminuria se asoció a HE en pacientes con sobrepeso y obesidad infantil. ■

## REFERENCIAS

1. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887-920. doi: 10.1097/HJH.0000000000001039.
2. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017 Sep;140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.
3. Seeman T, Suláková T, Stabouli S. Masked Hypertension in Healthy Children and Adolescents: Who Should Be Screened? *Curr Hypertens Rep*. 2023;25(9):231-42. doi: 10.1007/s11906-023-01260-6.
4. Flynn JT, Urbina E, Brady T, Baker-Smith C, Daniels SR, Hayman LL, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: 2022 Update: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2022;79(7):e114-24. doi: 10.1161/HYP.0000000000000215.
5. Stergiou GS, Rarra VC, Yiannes NG. Prevalence and predictors of masked hypertension detected by home blood pressure monitoring in children and adolescents: The

- Arsakeion school study. *Am J Hypertens*. 2009;22(5):520-4. doi: 10.1038/ajh.2009.34.
6. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, et al. Prevalence, persistence and clinical significance of Masked Hypertension in youth. *Hypertension*. 2005;45(4):493-8. doi: 10.1161/01.HYP.0000160320.39303.ab.
  7. Bhatt GC, Pakhare AP, Gogia P, Jain S, Gupta N, Goel SK, et al. Predictive Model for Ambulatory Hypertension Based on Office Blood Pressure in Obese Children. *Front Pediatr*. 2020;8:232. doi: 10.3389/fped.2020.00232.
  8. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Sociedad Argentina de Pediatría. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3ra ed. Buenos Aires: SAP; 2013.
  9. Argentina. Ministerio de Salud. Interpretación y uso de las nuevas tablas de referencia de presión arterial para niños, niñas y adolescentes. Programa Nacional de Salud Escolar (PROSANE) 2020. [Consulta: 20 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2021-04/interpretacion-uso-nuevas-tablas-referencia-de-presion-arterial-prosane-2020.pdf>
  10. Pompozzi L. Hipertensión arterial en el niño y el adolescente. En: Sociedad Argentina de Pediatría. PRONAP. 2019;2(3):47-90.
  11. Grupo de trabajo de Mediciones Ambulatorias de Presión Arterial y Telemedicina. Mediciones ambulatorias de la presión arterial. SAHA. 2020. [Consulta: 20 de noviembre de 2025]. Disponible en: [https://www.saha.org.ar/uploads/pdf/Libro\\_Mapa-Saha\\_Sep2020.pdf](https://www.saha.org.ar/uploads/pdf/Libro_Mapa-Saha_Sep2020.pdf)
  12. Guías KDIGO 2024 en español para Enfermedad Renal Crónica (ERC). En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. [Consulta: 20 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/644>
  13. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-7. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61602-X.
  14. Iturzaeta A, Pompozzi L, Casas Rey C, Passarelli I, Torres F. Prevalencia de hipertensión enmascarada en niños con factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(5):328-32. doi: 10.5546/aap.2018.eng.328.
  15. Chung J, Robinson C, Sheffield L, Paramanathan P, Yu A, Ewusie J, et al. Prevalence of Pediatric Masked Hypertension and Risk of Subclinical Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2023;80(11):2280-92. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.20967.
  16. Lurbe E, Invitti C, Torro I, Maronati A, Aguilar F, Sartorio A, et al. The impact of obesity degree on discrepancies between ambulatory and office blood pressure values in youth. *J Hypertens*. 2006;24(8):1557-64. doi: 10.1097/01.hjh.0000239291.32883.e3.
  17. So H, Yip G, Choi K, Li A, Leung L, Wong S, et al. Association between waist circumference and masked hypertension in childhood: a community-based study. *J Pediatric Child Health*. 2016;52(4):385-90. doi: 10.1111/jpc.13121.
  18. Bostan Gayret Ö, Taşdemir M, Erol M, Tekin Nacaroglu H, Zengi O, Yigit Ö. Are there any new reliable markers to detect renal injury in obese children? *Ren Fail*. 2018;40(1):416-22. doi: 10.1080/0886022X.2018.1489284.
  19. Khalili M, Sadeghi-Bojd S, Teimouri A, Shahraki M. Urine Microalbuminuria in Obese Comparing with Healthy Children. *CJHR*. 2020;5(1):8-11.
  20. Romero CA, Peixoto AJ, Orias M. Estimated GFR or albuminuria: which one is really associated with resistant hypertension? *Semin Nephrol*. 2014;34(5):492-7. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.08.002.
  21. Tran AH, Walsh A, Urbina EM. Hypertension, Obesity, and Target Organ Injury in Children: An Emerging Health Care Crisis. *Curr Hypertens Rep*. 2025;27(1):12. doi: 10.1007/s11906-025-01329-4.
  22. Price JJ, Urbina EM, Carlin K, Becker R, Daniels SR, Falkner BE, et al. Cardiovascular risk factors and target organ damage in adolescents: The SHIP AHOY study. *Pediatrics*. 2022;149(6):e2021054201. doi: 10.1542/peds.2021-054201.
  23. Adebayo YA, Nkoy AB, van den Heuvel LP, Labarque V, Levchenko E, Delanaye P, et al. Glomerular hyperfiltration: part 2 – clinical significance in children. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(8):2529-47. doi: 10.1007/s00467-022-05826-5.

# Albuminuria and masked hypertension in overweight and obese children and adolescents: A cross-sectional study

María I. Deregibus<sup>1</sup> , Adriana Iturzaeta<sup>2</sup> , Luis A. Pompozzi<sup>3</sup>, César A. Romero<sup>4</sup> 

## ABSTRACT

**Introduction.** Childhood overweight and obesity are known risk factors linked to the development of masked hypertension (MH). These factors may have a greater impact on ambulatory blood pressure (BP) than on office BP and be associated with early target organ damage.

**Objective.** To evaluate the presence of markers of MH in an overweight and obese pediatric population.

**Population and methods.** An analytical, observational, cross-sectional study was performed. Overweight and obese children aged 5 to 16 years who consulted at two tertiary hospitals in the Autonomous City of Buenos Aires were included. Office blood pressure and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) were recorded. Clinical and anthropometric parameters were evaluated, as were the metabolic profile, renal function, and albuminuria.

**Results.** A total of 409 children were included, with a median age of 11.3 years; 236 (57.7%) were male. There were 301 (73.6%) normotensive children, 27 (6%) with true hypertension, 42 (10.2%) with white coat hypertension, and 39 (9.5%) with MH. Univariate and multivariate regression models, adjusted for age and sex, showed an association between ambulatory hypertension and office systolic BP (OR 1.1,  $p < 0.001$ ) and albuminuria (OR 3.37,  $p = 0.03$ ). The presence of albuminuria was the only predictor of MH in obese individuals (OR 3.6,  $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** A significant prevalence of MH was identified in overweight and obese pediatric populations. An association was observed between hypertension, including MH, and the presence of albuminuria in overweight and obese pediatric patients.

**Keywords:** *pediatrics; albuminuria; obesity; hypertension; undiagnosed diseases.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10766>.eng

**To cite:** Deregibus MI, Iturzaeta A, Pompozzi LA, Romero CA. Albuminuria and masked hypertension in overweight and obese children and adolescents: A cross-sectional study. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510766.

<sup>1</sup> Multidisciplinary Hypertension Clinic, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup> Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup> Cardiovascular Risk Unit, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; <sup>4</sup> Division of Renal Medicine, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, United States of America.

**Correspondence to** María Inés Deregibus: [ine\\_dere@hotmail.com](mailto:ine_dere@hotmail.com)

**Received:** 5-26-2025

**Accepted:** 11-28-2025



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

Masked hypertension (MH), defined as normal blood pressure (BP) in the doctor's office but elevated out of office BP,<sup>1-4</sup> has an estimated prevalence of 9% to 16% in the pediatric population.<sup>1-3</sup> It is associated with early organ damage, as indicated by albuminuria.<sup>3,5,6</sup> Childhood overweight and obesity are known modifiable risk factors closely linked to the development of hypertension (HTN), particularly MH.<sup>3</sup> Obesity is associated with activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), sympathetic hyperactivity, and intravascular volume expansion, mechanisms that contribute to both the development of MH and glomerular damage. This increase in intraglomerular pressure leads to endothelial dysfunction and alterations in the filtration barrier, thereby increasing the risk of albuminuria as an early marker of subclinical renal damage.<sup>2</sup>

One way to diagnose MH is through 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM), which can also provide information on other BP patterns such as nocturnal hypertension.<sup>1,2</sup>

Currently, standardized studies of overweight and obese children and adolescents do not systematically include ABPM or early assessment of hypertension-mediated organ damage (HMOD).

Although there is sufficient evidence to recommend ABPM for detecting MH in overweight and obese patients,<sup>6,7</sup> the availability of ABPM is limited in many health centers. Other early indicators of MH in overweight and obese populations could help screen patients who require ABPM despite being normotensive in the doctor's office.

Identifying early predictors of MH in overweight and obese pediatric populations would allow for the timely detection of patients who need ABPM and optimize antihypertensive treatment, reversing HMOD and reducing future cardiovascular risk.

The objective of this study is to evaluate the presence of markers of MH in overweight and obese pediatric populations.

## POPULATION AND METHODS

Analytical, observational, cross-sectional study. Boys and girls aged 5 to 16 years with overweight and obesity who attended the hypertension clinic of two tertiary hospitals in the Autonomous City of Buenos Aires, without associated underlying disease, from February 1, 2018, to December 31, 2023. Children with predisposing perinatal pathology (low birth weight,

intrauterine growth restriction, and prematurity), congenital malformations, chronic kidney disease, congenital heart disease, malignant neoplasia or bone marrow transplant, evidence of elevated intracranial pressure, and those taking medications that increase BP and other systemic diseases associated with HTN, were excluded.

The sample size was calculated based on a 25% prevalence of albuminuria in patients with MH and a 5% prevalence in the group without MH, assuming a 10% prevalence of MH in obese children. A power of 80% and an alpha error of 5% were used to detect differences of 20%, resulting in a total of 380 patients, including 38 with MH.<sup>2,3</sup>

Overweight was defined as a body mass index (BMI) Z score between +1 and +2, and obesity as > +2 points according to sex and age, in accordance with the tables of the Sociedad Argentina de Pediatría.<sup>8</sup>

A complete electronic medical record was created for each patient with a detailed medical history. A thorough physical examination was performed, including a general inspection of the patient and the cardiovascular, respiratory, and abdominal systems. Weight was measured using a precision scale, calibrated every 6 months. Height was measured using a correctly positioned wall-mounted pedometer.

BP measurements were taken using the oscillometric method, with validated and calibrated equipment (OMRON MHM-739 and OMRON MHM-7120) and cuffs with bladders appropriate for the patient's build, using the correct technique. The first measurement was taken after 5 minutes of rest, and the next two were taken one minute apart. The first measurement was excluded, and the office BP was taken as the average of the second and third measurements from three consecutive visits.

All patients underwent ABPM with validated equipment (Spacelabs 90207 and 90217) using the appropriate cuff. The device was programmed to record BP every 20 minutes during waking hours and every 30 minutes during sleep.

Ambulatory hypertension (AH) was diagnosed when the average systolic and/or diastolic BP by ABPM was  $\geq$  95th percentile (Pc) for height and sex according to the corresponding tables.<sup>9</sup> White coat hypertension (WCH) was defined as office BP  $\geq$  Pc 95 with normal ABPM, while MH was defined as normal office BP with AH. Finally, true HTN included those with HTN in the office and by ABPM.<sup>10,11</sup>

Routine clinical laboratory tests were performed to assess renal function and the associated metabolic profile, including dyslipidemia and insulin resistance. A 24-hour urine sample was collected and tested for albuminuria, defined as moderate (30-300 mg/24 h).<sup>12</sup> This was determined using the immunoturbidimetry analytical method.

Categorical variables were described as counts and percentages; continuous variables were expressed as median and interquartile range (IQR) or mean and standard deviation (SD), depending on whether they were normally or abnormally distributed, respectively. Group means were compared using the *t*-test or Mann-Whitney test, depending on the data distribution. The chi-square test was used to analyze qualitative data. A *p*-value <0.05 was considered statistically significant. Multiple imputations for the cholesterol variable with missing values were performed in SAS PROC MI, generating 20 imputed datasets using linear regression. Subsequently, the true HBP and MH groups were compared for continuous variables using linear models in each imputed set, and the results were combined using PROC MIANALYZE to obtain final estimates, standard errors, 95% confidence intervals, and *p*-values. Univariate and multivariate logistic regression models were performed. All variables associated with MH (*p* <0.10) and those reported in the literature were included in the model. We configured the models, including sociodemographic and biological variables, using stepwise manner to evaluate the contribution and changes associated with each one. Interaction was assessed using a likelihood ratio test associated with the model with and without interaction terms. Multicollinearity

among variables was assessed using variance inflation factors (VIFs). The best model was selected, adjusted for age and sex.

Statistical models to predict ambulatory hypertension and MH were developed using SAS 9.4. The STROBE guidelines were used to report the findings of this study.<sup>13</sup>

All participants were asked for informed consent and/or assent, as appropriate. The study was approved by the Research Ethics Committees of the participating centers.

## RESULTS

Initially, 430 patients were included. Those with abnormal renal Doppler (*n* = 3), hypothyroidism (*n* = 3), abnormal renal scintigraphy (*n* = 3), and OSAS (*n* = 12) were excluded. A total of 409 patients were included in the final analysis, with a median age of 11.36 years (IQR 9.2-14.1), 236 males (57.7%).

Table 1 presents the characteristics of the entire population and its stratification by MH and true HTN.

When combining office and ambulatory BP values, we found 301 (73.6%) normotensive (NT) individuals, 27 (6%) with true HTN, 42 (10.2%) with white coat hypertension, and 39 (9.5%) with MH. Therefore, the normotensive group according to ABPM includes those with normotension and WCH (*n* = 343); 16.1% (*n* = 66) had AH, including those with true HTN and MH.

Of the total number of patients, 6 (1.5%) had isolated nocturnal hypertension and were included in the analysis in the MH group.

The median BMI was 28.36, and 162 (39.6%) patients had a Z score of +3.

The metabolic panel showed a mean  $\pm$  SD of total cholesterol 221.6  $\pm$  16.7 mg/mL,

TABLE 1. Characteristics of the sample

Variable	Total sample n = 409	NT by ABPM n = 343	MH n = 39	<i>p</i> NT vs. MH
Age (years, IQR)	11.3 (9.2-14.1)	11.6 (9.3-14.1)	11.1 (8.9-13.4)	0.37
Male gender n (%)	236 (57.7)	200 (58.3)	20 (51.3)	0.4
Z score +3 n (%)	162 (39.6)	138 (40.2)	17 (43.6)	0.9
SBP (mmHg) (mean, SD)	111.6 $\pm$ 14.1	110.2 $\pm$ 13.6	110.7 $\pm$ 1.7	0.82
DBP (mmHg) (mean, SD)	65.9 $\pm$ 8.5	65.4 $\pm$ 8.4	65.5 $\pm$ 7.7	0.97
Urinary Na >8 g/d n (%)*	42 (17.1)	30 (15.4)	6 (22.2)	0.51
Microalbuminuria n (%)*	17 (6.9)	12 (6.1)	5 (18.5)	0.02

\*Urinary Na and microalbuminuria: *n* = 246.

ABPM: ambulatory blood pressure monitoring; NT: normotensive; MH: masked hypertension; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; IQR: interquartile range.

HDL  $32.3 \pm 4.8$  mg/mL, and triglycerides  $198 \pm 69.3$  mg/dL. The homeostasis model assessment (HOMA) value, as an estimator of insulin resistance, was  $6.05 \pm 3.2$ .

Among children with MH, 5 were identified with albuminuria, representing a prevalence of 12.8% (95% CI 4.8-38.6).

Univariate and multivariate regression models, adjusted for age and sex, showed that office systolic BP (OR 1.1,  $p < 0.001$ ) and albuminuria (OR 3.37,  $p = 0.03$ ) were independent predictors of AH (Table 2). HOMA, total cholesterol, and BMI were evaluated as potential confounding variables, with no significant associations observed.

The presence of albuminuria was the only predictor of MH in obese patients, increasing the risk more than threefold (OR 3.6,  $p < 0.01$ ).

## DISCUSSION

In this study, a prevalence of MH of 9.5% was observed in overweight and obese children and adolescents. The observed prevalence of MH showed values comparable to those reported worldwide, which range between 9% and 16% in overweight and obese children.<sup>14,15</sup> Locally, one study reported a prevalence of MH of 9.1% in children with risk factors, of whom 9 out of 10 were obese.<sup>14</sup>

Lurbe et al. demonstrated significantly higher systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) values in the office in patients with MH.<sup>14</sup> Lurbe et al., and So H. et al. also showed that a higher level of obesity is associated with higher BP during the day and night over 24 hours, and a higher prevalence of AH.<sup>16,17</sup>

In our study, the average office SBP values were higher and were associated with AH in overweight and obese children. Thus, for every 1 mmHg increase above the expected SBP for height and sex, patients have an approximately 10% higher risk of developing AH. Therefore,

in the presence of elevated SBP values in the office, the use of ABPM is recommended for the diagnosis of AH.<sup>3,4,15</sup>

Albuminuria is used to identify early stages of kidney damage. A prevalence of microalbuminuria of 10% is reported in overweight and obese children, strongly related to insulin resistance.<sup>18</sup>

Khalili *et al.* compared the prevalence of microalbuminuria in 100 obese children with 100 children of normal weight. They found a prevalence of 8.5% in the former group, with no significant differences between those aged 12 years or older and those aged 12 years or younger, or between the sexes.<sup>19</sup> In our study, we found a prevalence of albuminuria of 6.9% in the population studied. About renal consequences in pediatric patients with MH, there are virtually no data on early hypertensive renal damage, specifically with albuminuria.<sup>3</sup>

Various studies have identified possible pathways of kidney damage.<sup>20,21</sup> Obesity is a state of chronic inflammation that causes the release of proinflammatory cytokines. These activate the sympathetic nervous system and the RAAS, promoting water and sodium retention, with elevated blood pressure and glomerular damage. In turn, angiotensin II produces direct toxicity on podocytes. Additionally, excess adipose tissue stimulates the sympathetic nervous system through the direct effects of glucose and insulin on the central nervous system. In addition to the central effects of insulin and leptin, persistent sympathetic activation leads to a chronic increase in peripheral vascular resistance, mediated by alpha receptors, which also affects the renal system. Added to all of the above is the mechanism of hyperinsulinemia and insulin resistance that generate glomerular hyperfiltration (GHF), thereby increasing the risk of renal injury with increased albumin excretion.<sup>20-22</sup>

The presence of GHF could alter the interpretation of Pc in ABPM. GHF, which is

**TABLE 2. Predictors of ambulatory hypertension**

Variable	Univariate OR (95% CI)	Multivariate OR (95% CI)	P
Microalbuminuria	3.26 (1.2-8.9)	3.37 (1.13-10.1)	0.03
SBP in the office	1.06 (1.04-1.08)	1.1 (1.05-1.14)	<0.001
DBP in the office	1.06 (1.03-1.09)	0.97 (0.92-1.03)	0.36

Model adjusted for age and sex.

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

common in obese children, is associated with increased cardiac output and intravascular volume, which can raise BP regardless of true vascular dysfunction. Given that ABPM reference Pc values are based on children without renal impairment or obesity, the presence of GHF could bias BP classification, especially in the diagnosis of masked hypertension.<sup>23</sup>

The study suggests the need for systematic screening for MH in patients with albuminuria using ABPM. It emphasizes the importance of thorough evaluation of target organ damage in overweight/obese pediatric patients, especially when ABPM is not routinely available, to ensure timely referral.

A limitation of our study is its cross-sectional design, which prevents us from establishing direct causality. Thus, it is likely that MH contributes to glomerular barotrauma, which is already initiated by obesity, and is a precipitating factor for microalbuminuria. However, the converse cannot be ruled out, as albuminuria may be a marker of endothelial dysfunction and precipitate the onset of MH, as proposed.<sup>20</sup>

It is also important to clarify that, although they incorporated a significant number of patients, the analytical subgroups are limited. This limitation reduces the statistical power to infer robust associations. Therefore, there is a clear need for future research with larger samples to validate the findings and explore the relationship between albuminuria and MH in greater depth. It should also be noted that albuminuria was assessed by a single measurement, without confirmation in repeated samples, which could introduce bias and limit the accuracy of patient classification.

The fact that patients were recruited from tertiary care centers is a limitation that prevents generalization to the entire pediatric population and may represent selection bias; therefore, these data should be corroborated in primary care centers.

Nevertheless, our work represents a notable contribution to the study of MH in pediatrics, due to the large number of patients evaluated and the use of ABPM in a pediatric population, with systematic evaluation of microalbuminuria and other metabolic markers.

## CONCLUSION

The study identified a prevalence of 9.5% of MH in the overweight and obese pediatric population. Predictors of HTN were office SBP

and albuminuria. The presence of albuminuria was associated with MH in overweight and obese children. ■

## REFERENCES

1. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887-920. doi: 10.1097/HJH.0000000000001039.
2. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017 Sep;140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.
3. Seeman T, Suláková T, Stabouli S. Masked Hypertension in Healthy Children and Adolescents: Who Should Be Screened? *Curr Hypertens Rep*. 2023;25(9):231-42. doi: 10.1007/s11906-023-01260-6.
4. Flynn JT, Urbina E, Brady T, Baker-Smith C, Daniels SR, Hayman LL, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: 2022 Update: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2022;79(7):e114-24. doi: 10.1161/HYP.0000000000000215.
5. Stergiou GS, Rarra VC, Yiannes NG. Prevalence and predictors of masked hypertension detected by home blood pressure monitoring in children and adolescents: The rsakeion school study. *Am J Hypertens*. 2009;22(5):520-4. doi: 10.1038/ajh.2009.34.
6. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, et al. Prevalence, persistence and clinical significance of Masked Hypertension in youth. *Hypertension*. 2005;45(4):493-8. doi: 10.1161/01.HYP.0000160320.39303.ab.
7. Bhatt GC, Pakhare AP, Gogia P, Jain S, Gupta N, Goel SK, et al. Predictive Model for Ambulatory Hypertension Based on Office Blood Pressure in Obese Children. *Front Pediatr*. 2020;8:232. doi: 10.3389/fped.2020.00232.
8. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Sociedad Argentina de Pediatría. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3ra ed. Buenos Aires: SAP; 2013.
9. Argentina. Ministerio de Salud. Interpretación y uso de las nuevas tablas de referencia de presión arterial para niños, niñas y adolescentes. Programa Nacional de Salud Escolar (PROSANE) 2020. [Accessed on: November 20, 5025]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2021-04/interpretacion-uso-nuevas-tablas-referencia-de-presion-arterial-prosane-2020.pdf>
10. Pompozzi L. Hipertensión arterial en el niño y el adolescente. En: Sociedad Argentina de Pediatría. PRONAP. 2019;2(3):47-90.
11. Grupo de trabajo de Mediciones Ambulatorias de Presión Arterial y Telemedicina. Mediciones ambulatorias de la presión arterial. SAHA. 2020. [Accessed on: November 20, 5025]. Available from: [https://www.saha.org.ar/uploads/pdf/Libro\\_Mapasaha\\_Sep2020.pdf](https://www.saha.org.ar/uploads/pdf/Libro_Mapasaha_Sep2020.pdf)
12. Guías KDIGO 2024 en español para Enfermedad Renal Crónica (ERC). En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. [Accessed on: November 20, 5025]. Available from: <https://www.nefrologiaaldia.org/644>
13. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-7. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61602-X.

14. Iturzaeta A, Pompozzi L, Casas Rey C, Passarelli I, Torres F. Prevalencia de hipertensión enmascarada en niños con factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(5):328-32. doi: 10.5546/aap.2018.eng.328.
15. Chung J, Robinson C, Sheffield L, Paramanathan P, Yu A, Ewusie J, et al. Prevalence of Pediatric Masked Hypertension and Risk of Subclinical Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2023;80(11):2280-92. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.20967.
16. Lurbe E, Invitti C, Torro I, Maronati A, Aguilar F, Sartorio A, et al. The impact of obesity degree on discrepancies between ambulatory and office blood pressure values in youth. *J Hypertens*. 2006;24(8):1557-64. doi: 10.1097/01.hjh.0000239291.32883.e3.
17. SoH, Yip G, Choi K, Li A, Leung L, Wong S, et al. Association between waist circumference and masked hypertension in childhood: a community-based study. *J Pediatric Child Health*. 2016;52(4):385-90. doi: 10.1111/jpc.13121.
18. Bostan Gayret Ö, Taşdemir M, Erol M, Tekin Nacaroglu H, Zengi O, Yiğit Ö. Are there any new reliable markers to detect renal injury in obese children? *Ren Fail*. 2018;40(1):416-22. doi: 10.1080/0886022X.2018.1489284.
19. Khalili M, Sadeghi-Bojd S, Teimouri A, Shahraki M. Urine Microalbuminuria in Obese Comparing with Healthy Children. *CJHR*. 2020;5(1):8-11.
20. Romero CA, Peixoto AJ, Orias M. Estimated GFR or albuminuria: which one is really associated with resistant hypertension? *Semin Nephrol*. 2014;34(5):492-7. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.08.002.
21. Tran AH, Walsh A, Urbina EM. Hypertension, Obesity, and Target Organ Injury in Children: An Emerging Health Care Crisis. *Curr Hypertens Rep*. 2025;27(1):12. doi: 10.1007/s11906-025-01329-4.
22. Price JJ, Urbina EM, Carlin K, Becker R, Daniels SR, Falkner BE, et al. Cardiovascular risk factors and target organ damage in adolescents: The SHIP AHOY study. *Pediatrics*. 2022;149(6):e2021054201. doi: 10.1542/peds.2021-054201.
23. Adebayo YA, Nkoy AB, van den Heuvel LP, Labarque V, Levtchenko E, Delanaye P, et al. Glomerular hyperfiltration: part 2 – clinical significance in children. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(8):2529-47. doi: 10.1007/s00467-022-05826-5.

# Prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes oncológicos pediátricos atendidos en un hospital general de tercer nivel

Daisi Vicentin<sup>1</sup> , Guillermo Alonso<sup>2</sup> , Sergio Terrasa<sup>3</sup> , Guadalupe Geli<sup>4</sup> 

## RESUMEN

La hipovitaminosis D (HD) es un déficit relevante. Esta vitamina tiene implicancias en la salud ósea, así como funciones inmunológicas y metabólicas, y en la fisiopatología del cáncer. Los pacientes pediátricos oncológicos tienen riesgo aumentado de presentar esta deficiencia.

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, para determinar la prevalencia de HD en pacientes oncológicos pediátricos en un hospital de alta complejidad entre enero de 2019 y agosto de 2023. Se incluyeron 89 pacientes. La mediana global de los niveles de vitamina D fue de 18,3 ng/mL (RIC 11,1-26,7). La prevalencia de HD fue del 52,8 % (IC95% 41,9-63,5). Estos resultados indican que, en esta muestra, más de la mitad de los pacientes pediátricos oncológicos presentan HD.

Remarcamos la importancia de determinar los niveles de esta vitamina al diagnóstico y durante el tratamiento de la enfermedad en este grupo de alta vulnerabilidad.

**Palabras clave:** vitamina D; deficiencia de vitamina D; pediatría; oncología; neoplasias.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10659>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10659.eng>

**Cómo citar:** Vicentin D, Alonso G, Terrasa S, Geli G. Prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes oncológicos pediátricos atendidos en un hospital general de tercer nivel. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510659.

<sup>1</sup> Servicio de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría; <sup>2</sup> Sección de Endocrinología, Metabolismo, Nutrición y Genética, Servicio de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría; <sup>3</sup> Departamento de Investigación; <sup>4</sup> Sección Medicina Interna, Servicio de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría; Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Daisi Vicentin:** [daisivicentin.pediatría@gmail.com](mailto:daisivicentin.pediatría@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

**Recibido:** 30-1-2025

**Aceptado:** 9-6-2025



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

## INTRODUCCIÓN

La vitamina D se relaciona principalmente con el metabolismo óseo.<sup>1,2</sup> Su receptor está en múltiples tejidos, por lo que desempeña funciones inmunológicas y metabólicas, y en la fisiopatología del cáncer.<sup>3-5</sup>

Las principales formas bioquímicas son el colecalciferol y ergocalciferol, provenientes de la síntesis cutánea por exposición solar y de los alimentos.<sup>1</sup> En el hígado, ambas formas se hidroxilan para originar 25-hidroxivitamina D –también conocida como 25 hidroxicolecalciferol o 25(OH)D–, el principal metabolito circulante. Posteriormente, a nivel renal, esta forma sufre una segunda hidroxilación, generando 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol), que es la forma activa.<sup>6</sup> En la práctica clínica, la concentración sérica de 25-hidroxivitamina –25(OH)D– se utiliza para evaluar el estado de suficiencia.<sup>1</sup>

La hipovitaminosis D (OHD) es un déficit frecuente a nivel mundial.<sup>2</sup> Se estima que una de cada siete personas (14 %) presenta HD.<sup>1,7,8</sup> Estados Unidos reportó una prevalencia de HD en la población pediátrica general del 15 %<sup>7,8</sup> y en pacientes pediátricos oncológicos entre el 65 %<sup>3</sup> y el 72 %.<sup>4</sup> En India, se encontró una prevalencia del 80 %.<sup>9</sup> En Argentina, en la población general la HD es del 43 %.<sup>7</sup>

Un factor de riesgo conocido es vivir en latitudes situadas entre los paralelos 40° (por ej., la provincia de Río Negro en Argentina) y los correspondientes polos terrestres, que implica una deficiente exposición a la radiación solar.<sup>4</sup>

La HD se ha asociado con enfermedades cardiovasculares, riesgo de fracturas, raquitismo, dislipidemia, infecciones, disfunción cognitiva, etc.<sup>1,2</sup>

Los pacientes oncológicos presentan riesgo aumentado de padecer HD por la mala nutrición, baja exposición solar, enfermedad de base, infiltración neoplásica, y efectos adversos del tratamiento.<sup>1,4,5,9</sup> No se conoce la prevalencia de la HD en pacientes pediátricos oncológicos en nuestra región.

Nuestro objetivo primario fue determinar la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en pacientes pediátricos oncológicos y el secundario, explorar variables asociadas a dichas condiciones.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal y descriptivo en un hospital de alta complejidad.

Los datos se recolectaron retrospectivamente de la historia clínica electrónica.

Se incluyeron pacientes menores de 18 años con diagnóstico de enfermedad oncohematológica que habían realizado parte de su quimioterapia en la sala de internación entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de agosto de 2023, y tenían una determinación de vitamina D. Pacientes suplementados con vitamina D y/o insuficiencia renal, hepática o intestinal fueron excluidos.

Se evaluó sexo, edad, tipo de tumor (leucemias/linfomas vs. tumores sólidos, incluidos tumores del sistema nervioso central), fecha de diagnóstico de la enfermedad, fecha de la primera determinación de 25(OH)D (indicada según criterio médico), época del año de medición (invierno/primavera vs. verano/otoño), lugar de procedencia (por encima o debajo del paralelo 40°), determinación de 25(OH)D, fosfatasa alcalina y/o parathormona, suplementación con vitamina D, e internaciones por causa infecciosa.

Se utilizaron las recomendaciones del Consenso Global sobre la Prevención y Manejo del Raquitismo,<sup>10</sup> para clasificar la determinación de 25(OH)D: suficiencia [25(OH)D >20 ng/mL], insuficiencia (entre 12 y 20 ng/mL) y deficiencia (<12 ng/mL).

Los datos cuantitativos se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC) 25-75. Los datos cualitativos se expresaron como frecuencias absolutas y relativas (proporciones). Para comparar variables continuas, utilizamos la prueba de Wilcoxon; para correlaciones entre dos variables continuas, la prueba de Spearman, y la prueba de tendencia de Cuzick para la asociación entre variables categóricas con más de dos categorías.

Se realizó un análisis univariado para explorar factores asociados a la HD. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . El análisis se llevó a cabo con Stata 14.0.

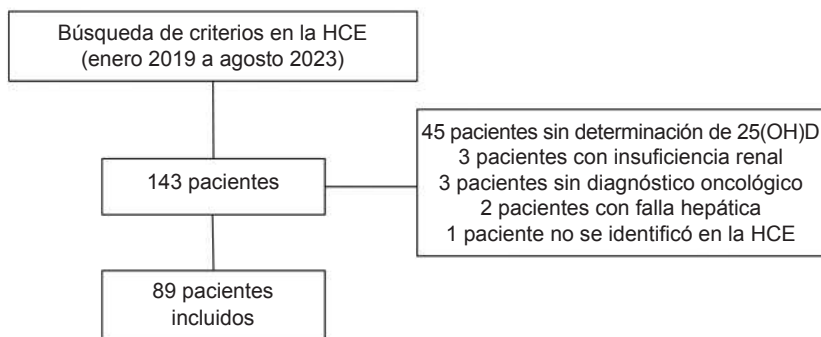
El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital (número #6655).

## RESULTADOS

Se incluyeron 89 pacientes pediátricos oncológicos. En la *Figura 1* se observa el flujograma del estudio y en la *Tabla 1*, las características de los pacientes.

La mediana global de 25(OH)D sérica fue 18,3 ng/mL (RIC 11,1-26,7). La prevalencia de HD (valor sérico menor a 20 ng/mL) fue el 52,8 % (IC95% 41,9-63,5). En la *Tabla 2*, se resumen las

FIGURA 1. Flujograma de selección de pacientes del estudio



HCE: historia clínica electrónica; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D.

TABLA 1. Características de los pacientes pediátricos oncológicos con determinación de vitamina D (n = 89)

Edad, años (DE)	9,7 (4,68)
Sexo masculino, n (%)	58 (65)
Tipo de tumor	
-Leucemias/linfomas, n (%)	56 (63)
-Tumores sólidos y del SNC, n (%)	33 (37)
Ciudad de procedencia desde el paralelo 40° hacia el norte, n (%)	83 (93)
Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de cáncer y la primera determinación de vitamina D, días (RIC)	189 (56-416)

DE: desviación estándar; SNC: sistema nervioso central; RIC: rango intercuartílico.

TABLA 2. Características epidemiológicas de los pacientes oncológicos pediátricos según la determinación de vitamina D sérica

	Valor de 25(OH)D (n = 89)			Valor p
	<12 ng/mL (n = 24)	12-20 ng/mL (n = 23)	>20 ng/mL (n = 42)	
Edad, años (DE)	10,2 (4,5)	10,2 (4,7)	9,32 (4,7)	0,27 <sup>a</sup>
Sexo masculino, n (%)	17 (70,8)	16 (69,5)	25 (59,5)	0,311 <sup>b</sup>
Tipo de tumor				
-Leucemias/linfomas, n (%)	14 (58,3)	18 (78,3)	24 (57,1)	0,56 <sup>c</sup>
-Tumores sólidos y del SNC, n (%)	10 (41,7)	5 (21,7)	18 (42,9)	
FAL, UI/L (RIC)	104 (85-145)	80 (69-126)	132 (105-163)	0,0834 <sup>a</sup>
PTH, pg/mL (RIC)	46,4 (35-90,7)	54,4 (37,8-77,3)	35,2 (22,7-50)	0,0078 <sup>a</sup>

DE: desviación estándar; SNC: sistema nervioso central; RIC: intervalo intercuartílico; PTH: parathormona; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; FAL: fosfatasa alcalina.

<sup>a</sup> Prueba de correlación de Spearman. <sup>b</sup> Prueba no paramétrica de tendencia (Kuzcik). <sup>c</sup> Prueba de Wilcoxon.

características de los pacientes según niveles de vitamina D.

La mediana de tiempo entre el diagnóstico de enfermedad oncológica y la primera determinación de 25(OH)D fue 189 días (RIC 56-416). Se evidenció una correlación inversa baja (coeficiente de correlación de Spearman de -0,22;  $p = 0,0329$ ) entre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de enfermedad hasta la primera determinación de 25(OH)D, y sus niveles séricos.

Los resultados de la determinación de 25(OH)D obtenidos durante invierno-primavera (15,75 ng/mL, RIC 9,5-24,3) fueron inferiores a los de verano-otoño (23,6 ng/mL, RIC 16,1-29,4), con diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,006$ ).

No se observó correlación entre el valor de 25(OH)D y la edad (coeficiente de correlación de Spearman de -0,11;  $p = 0,27$ ) ni con el tipo de tumor ( $p = 0,56$ ).

En los pacientes con deficiencia de vitamina, observamos una correlación inversa muy baja (coeficiente de correlación de Spearman de  $-0,10$ ;  $p = 0,32$ ) y estadísticamente no significativa entre el número de internaciones febriles y los niveles de 25(OH)D.

En relación con el tratamiento, 46 (52 %) pacientes no recibieron suplementación, 31 pacientes (35 %) recibieron suplementación diaria y 12 pacientes (13 %), semanal.

## DISCUSIÓN

Documentamos una prevalencia de HD del 52,8 % en pacientes pediátricos oncológicos, con una mediana de 25(OH)D de 18,3 ng/mL.

Como toda investigación retrospectiva, presenta limitaciones. No todos los pacientes en tratamiento oncológico tenían determinación de vitamina D. La decisión de haberla determinado es poco probable que se haya comportado como un fenómeno aleatorio, ya que es probable que el subgrupo con vitamina D determinada esté integrado por una subpoblación de mayor gravedad, vulnerabilidad, etc. Por el carácter retrospectivo de la investigación, no pudimos obtener datos confiables sobre patrones alimentarios, actividad física y horas de exposición solar. Además, dada la homogeneidad de la procedencia geográfica, no pudimos explorar la eventual influencia de la latitud en las mediciones.

Los datos sobre la prevalencia de HD en la población pediátrica oncológica no son concluyentes. Un estudio en India<sup>11</sup> que incluyó niños con antecedente o diagnóstico oncológico reciente de menos de dos años evidenció una prevalencia de HD del 80 %, superando a la que encontramos (52,8 %). Otros registraron prevalencias variables: el 13 % en Finlandia<sup>12</sup> (país donde se suplementa desde 1940), el 21 % en Inglaterra,<sup>13</sup> el 33 % en EE. UU. (California),<sup>3</sup> y el 63 % en Turquía.<sup>14</sup> Sin embargo, no existe un valor estandarizado para la población oncológica infantil para definir deficiencia e insuficiencia, por lo que resulta difícil la comparación.

La exposición solar interviene en el metabolismo de esta vitamina, y tanto la latitud como la estación del año podrían influenciar sus niveles. Documentamos una asociación estadísticamente significativa entre niveles de 25(OH)D y la estación del año en la que fue determinada, hallazgos coincidentes con Bahar Genc y col.<sup>14</sup>

También podría afectar los niveles de 25(OH)

D, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad oncohematológica hasta la primera determinación. Si bien existen reportes que han documentado HD en pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad oncológica sin tratamiento, como el 72 % comunicado en Richmond (EE. UU.),<sup>4</sup> se podría inferir que, cuanto mayor sea el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la primera determinación, mayor podría ser la prevalencia de HD. Nuestros resultados fueron concordantes con dicha hipótesis. Destacamos que el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la primera medición en nuestro estudio fue más breve (189 días; RIC 56-416) que el comunicado en Inglaterra (693 días).<sup>13</sup>

Nuestro estudio es el primero en documentar en un establecimiento de Sudamérica la prevalencia de HD en la población pediátrica oncológica, que mostró ser alta en nuestra institución.

## CONCLUSIÓN

Nuestros resultados muestran que la deficiencia e insuficiencia de vitamina D afectó al 52,8 % de los pacientes pediátricos oncológicos incluidos. La medición durante los meses soleados se asoció con niveles más altos de vitamina D. Remarcamos la importancia de determinar los niveles al diagnóstico y seguimiento durante el tratamiento en este grupo de alta vulnerabilidad. ■

## REFERENCIAS

1. Alkan A, Köksoy EB. Vitamin D deficiency in cancer patients and predictors for screening (D-ONC study). *Curr Probl Cancer*. 2019;43(5):421-8.
2. Revuelta Iniesta R, Rush R, Paciarotti I, Rhatigan EB, Brougham FH, McKenzie JM. Systematic review and meta-analysis: Prevalence and possible causes of vitamin D deficiency and insufficiency in pediatric cancer patients. *Clin Nutr*. 2016;35(1):95-108.
3. Aristizabal P, Sherer M, Perdomo BP, Castela E, Thornburg CD, Proudfoot J, et al. Sociodemographic and clinical characteristics associated with vitamin D status in newly diagnosed pediatric cancer patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2020;37(4):314-25.
4. Helou M, Ning Y, Yang S, Irvine P, Bachmann LM, Godder K, et al. Vitamin d deficiency in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(3):212-7.
5. Bhattacharya S, Verma N, Kumar A. Prevalence of vitamin D deficiency in childhood acute lymphoblastic leukemia and its association with adverse outcomes during induction phase of treatment. *Nutr Cancer*. 2020;72(8):1321-5.
6. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64 Suppl 1:7-14.
7. Puche RC. Hipovitaminosis D. *Medicina (B Aires)*.

- 2015;75(6):427.
8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
  9. Young J, Welin E, Braeutigam C, Gilger E, Lane A, Salloum R. Impact of a Vitamin D Replacement Algorithm in Children and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(8):594-7.
  10. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394-415.
  11. Mohan R, Mohan G, Scott JX, Rajendran A, Paramasivam V, Ravindran M. Vitamin D insufficiency among children with cancer in India. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2016;37(1):14-9.
  12. Lumme J, Möttönen M, Pokka T, Mäkitie O, Harila-Saari A, Niinimäki R. Vitamin D Status in Children With Hemato-Oncological Diseases in Northern Finland. *Clin Pediatr (Phila)*. 2019;58:241-4.
  13. Sinha A, Avery P, Turner S, Bailey S, Cheetham T. Vitamin D status in paediatric patients with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(4):594-8.
  14. Genc DB, Vural S, Yagar G. The Incidence of and Factors Associated with Vitamin D Deficiency in Newly Diagnosed Children with Cancer. *Nutr Cancer*. 2016;68(5):756-61.

# Prevalence of vitamin D deficiency in children with hemato-oncological diseases at a tertiary hospital in Buenos Aires

Daisi Vicentin<sup>1</sup> , Guillermo Alonso<sup>2</sup> , Sergio Terrasa<sup>3</sup> , Guadalupe Geli<sup>4</sup> 

## ABSTRACT

Hypovitaminosis D (HD) is a relevant deficit. This vitamin has implications in bone health, as well as immunological and metabolic functions, and in the pathophysiology of cancer. Pediatric oncology patients are at increased risk for this deficiency.

A cross-sectional, retrospective study was conducted to determine the prevalence of HD in pediatric oncology patients in a high-complexity hospital between January 2019 and August 2023. Eighty-nine patients were included. The overall median vitamin D levels were 18.3 ng/mL (IQR: 11.1-26.7). The prevalence of HD was 52.8% (95%CI: 41.9-63.5). These results indicate that, in this sample, more than half of pediatric oncology patients present HD.

We emphasize the importance of determining the levels of this vitamin at diagnosis and during treatment of the disease in this highly vulnerable group.

**Keywords:** *vitamin D; vitamin D deficiency; pediatrics; oncology; neoplasms.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10659>.eng

**To cite:** Vicentin D, Alonso G, Terrasa S, Geli G. Prevalence of vitamin D deficiency in children with hemato-oncological diseases at a tertiary hospital in Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510659.

<sup>1</sup> Pediatric Clinic Service, Department of Pediatrics; <sup>2</sup> Endocrinology, Metabolism, Nutrition and Genetics Section, Pediatric Clinic Service, Department of Pediatrics; <sup>3</sup> Research Department; <sup>4</sup> Internal Medicine Section, Pediatric Clinic Service, Department of Pediatrics; Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

**Correspondence to** Daisi Vicentin: [daisivicentin.pediatria@gmail.com](mailto:daisivicentin.pediatria@gmail.com)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 1-30-2025

**Accepted:** 6-9-2025



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

## INTRODUCTION

Vitamin D is primarily related to bone metabolism.<sup>1,2</sup> Its receptor is present in multiple tissues; thus, it has both immunological and metabolic functions and plays a role in the pathophysiology of cancer.<sup>3-5</sup>

The primary biochemical forms are cholecalciferol and ergocalciferol, which are produced through cutaneous synthesis via solar exposure and dietary intake.<sup>1</sup> In the liver, both forms are hydroxylated to originate 25-hydroxyvitamin D -also known as 25-hydroxycholecalciferol or 25(OH)D-, the primary circulating metabolite. Subsequently, at the renal level, this form undergoes a second hydroxylation, resulting in 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol), the active form of vitamin D.<sup>6</sup> In clinical practice, the serum concentration of 25-hydroxyvitamin (25[OH]D) is used to assess sufficiency status.<sup>1</sup>

Hypovitaminosis D (HD) is a common deficit worldwide.<sup>2</sup> It is estimated that one in seven people (14%) presents with HD.<sup>1,7,8</sup> The United States reported a prevalence of HD in the general pediatric population of 15%<sup>7,8</sup> and in pediatric oncology patients between 65%<sup>3</sup> and 72%.<sup>4</sup> In India, a prevalence of 80% was found.<sup>9</sup> In Argentina, the prevalence of HD in the general population is 43%.<sup>7</sup>

A known risk factor is living in latitudes located between the 40° parallels (e.g., the province of Rio Negro in Argentina) and the corresponding Poles, which implies poor exposure to solar radiation.<sup>4</sup>

HD has been associated with cardiovascular disease, risk of fractures, rickets, dyslipidemia, infections, and cognitive dysfunction, among others.<sup>1,2</sup>

Oncology patients are at increased risk for HD due to poor nutrition, low sun exposure, baseline disease, neoplastic infiltration, and adverse effects of treatment.<sup>1,4,5,9</sup> The prevalence of HD in pediatric oncology patients in our region is unknown.

Our primary objective was to determine the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in pediatric oncology patients, and the secondary objective was to explore variables associated with these conditions.

## POPULATION AND METHODS

A cross-sectional, descriptive study was conducted in a high-complexity hospital.

Data was collected retrospectively from the electronic medical record.

Patients under 18 years of age with a diagnosis of oncohematologic disease who had undergone part of their chemotherapy in the inpatient ward between January 1, 2019, and August 31, 2023, and had a vitamin D determination were included. Patients supplemented with vitamin D and/or renal, hepatic, or intestinal insufficiency were excluded.

Sex, age, tumor type (leukemias/lymphomas vs. solid tumors, including central nervous system tumors), date of disease diagnosis, date of first 25(OH)D determination (indicated according to medical criteria), season of year of measurement (winter/spring vs. summer/fall), place of origin (above or below the 40° parallel), determination of 25(OH)D, alkaline phosphatase and/or parathormone, vitamin D supplementation, and hospitalizations due to infectious causes. The recommendations of the Global Consensus on the Prevention and Management of Rickets,<sup>10</sup> were used to classify the determination of 25(OH)D: sufficiency (25[OH]D >20 ng/mL), insufficiency (between 12 and 20 ng/mL), and deficiency (<12 ng/mL).

Quantitative data were expressed as mean and standard deviation or median and interquartile range (IQR) 25-75. Qualitative data were expressed as absolute and relative frequencies (proportions). To compare continuous variables, we used the Wilcoxon test. For correlations between two continuous variables, the Spearman test was employed. The Cuzick trend test was used for associations between categorical variables with more than two categories.

Univariate analysis was performed to explore factors associated with HD. A *p*-value <0.05 was considered statistically significant. The study was performed with Stata 14.0™.

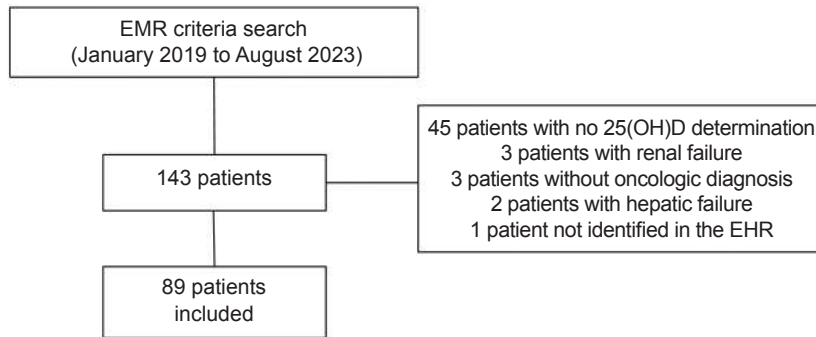
The study was approved by the Hospital Research Ethics Committee (protocol number #6655).

## RESULTS

Eighty-nine pediatric oncology patients were included. *Figure 1* illustrates the study's flow chart, and *Table 1* presents the patient characteristics.

The overall median serum 25(OH)D level was 18.3 ng/mL (IQR: 11.1-26.7 ng/mL). The prevalence of HD (serum value less than 20 ng/mL) was 52.8% (95%CI: 41.9-63.5). *Table 2* summarizes the characteristics of patients based on their vitamin D levels.

The median time between the diagnosis of oncologic disease and the first 25(OH)D

**FIGURE 1. Flowchart of patient selection for the study**

EMR: electronic medical record; 25(OH)D: 25-hydroxyvitamin D.

**TABLE 1. Characteristics of pediatric oncologic patients with vitamin D determination (n = 89)**

Age, years (SD)	9.7 (4.68)
Male sex, n (%)	58 (65)
Tumor type	
-Leukemias/lymphomas, n (%)	56 (63)
-Solid and CNS tumors, n (%)	33 (37)
City of origin located above the 40° parallel, n (%)	83 (93)
Time elapsed between the cancer diagnosis and the first vitamin D determination, days (IQR)	189 (56-416)

SD: standard deviation; CNS: central nervous system; IQR: interquartile range.

**TABLE 2. Epidemiological characteristics of pediatric oncology patients according to serum vitamin D determination**

	25(OH)D value (n = 89)			P-value
	<12 ng/mL (n = 24)	12-20 ng/mL (n = 23)	>20 ng/mL (n = 42)	
Age, years (SD)	10.2 (4.5)	10.2 (4.7)	9.32 (4.7)	0.27 <sup>a</sup>
Sex male, n (%)	17 (70.8)	16 (69.5)	25 (59.5)	0.311 <sup>b</sup>
Tumor type				
- Leukemias/lymphomas, n (%)	14 (58.3)	18 (78.3)	24 (57.1)	
- Solid and CNS tumors, n (%)	10 (41.7)	5 (21.7)	18 (42.9)	0.56 <sup>c</sup>
ALP, UI/L (IQR)	104 (85-145)	80 (69-126)	132 (105-163)	0.0834 <sup>a</sup>
PTH, pg/mL (IQR)	46.4 (35-90.7)	54.4 (37.8-77.3)	35.2 (22.7-50)	0.0078 <sup>a</sup>

SD: standard deviation; CNS: central nervous system; IQR: interquartile range; PTH: parathormone; 25(OH)D: 25-hydroxyvitamin D; ALP: alkaline phosphatase.

<sup>a</sup>Spearman correlation test. <sup>b</sup>Nonparametric trend test (Kuzczik). <sup>c</sup>Wilcoxon test.

determination was 189 days (IQR: 56-416). A low inverse correlation (Spearman correlation coefficient of -0.22;  $p = 0.0329$ ) was evident between the time elapsed from disease diagnosis to the first 25(OH)D determination, and their serum levels.

The results of 25(OH)D determination obtained during winter-spring (15.75 ng/mL, IQR: 9.5-24.3) were lower than those of summer-autumn (23.6 ng/mL, IQR: 16.1-29.4), with a statistically

significant difference ( $p = 0.006$ ).

No correlation was observed between 25(OH)D value and age (Spearman correlation coefficient of -0.11,  $p = 0.27$ ) or with tumor type ( $p = 0.56$ ).

In patients with vitamin deficiency, we observed a very low (Spearman correlation coefficient of -0.10;  $p = 0.32$ ) and statistically nonsignificant inverse correlation between the number of febrile hospitalizations and 25(OH)D levels.

Regarding treatment, 46 (52%) patients did not receive supplementation, 31 patients (35%) received daily supplementation, and 12 patients (13%) received weekly supplementation.

## DISCUSSION

We documented the prevalence of HD of 52.8% in pediatric oncology patients, with a median 25(OH)D of 18.3 ng/mL.

As with all retrospective research, it has limitations. Not all patients undergoing oncologic treatment had their vitamin D levels determined. The decision to measure it is unlikely to have been a random phenomenon, since it is likely that the subgroup with determined vitamin D is composed of a subpopulation with greater severity, vulnerability, etc. Because of the retrospective nature of the investigation, we were unable to obtain reliable data on dietary patterns, physical activity, and hours of sun exposure. Furthermore, given the homogeneity of the geographical origin, we could not explore the possible influence of latitude on the measurements.

Data on the prevalence of HD in the pediatric oncology population are inconclusive. A study in India<sup>11</sup> that included children with a history or recent oncologic diagnosis of less than two years of age showed a prevalence of HD of 80%, higher than the one we found (52.8%). Others recorded variable prevalences: 13% in Finland<sup>12</sup> (a country where it has been supplemented since 1940), 21% in England,<sup>13</sup> 33% in the USA (California),<sup>3</sup> and 63% in Turkey.<sup>14</sup> However, there is no standardized value for the childhood oncology population to define deficiency and insufficiency, making comparison difficult.

Sun exposure is involved in the metabolism of this vitamin, and both latitude and season could influence its levels. We documented a statistically significant association between 25(OH)D levels and the season of the year in which they were determined. These findings are consistent with those of Bahar Genc et al.

It could also affect the levels of 25(OH)D, as well as the time elapsed from diagnosis of an oncohematologic disease to the first determination. Although reports have documented HD in patients with a recent diagnosis of untreated oncologic disease, such as the 72% reported in Richmond (USA),<sup>4</sup> we inferred that the longer the time elapsed from diagnosis to the first determination, the higher the prevalence of HD could be. Our results were consistent with this hypothesis. We emphasize that the time from

diagnosis of the disease to the first measurement in our study was shorter (189 days; IQR: 56-416) than that reported in England (693 days).<sup>13</sup>

Our study is the first to document the prevalence of HD in the pediatric oncology population at a South American facility, which was high in our institution.

## CONCLUSION

Our results show that vitamin D deficiency and insufficiency affected 52.8% of the pediatric oncology patients included in this study. Measurement during sunny months was associated with higher levels of vitamin D. We emphasize the importance of determining levels at diagnosis and during follow-up treatment in this highly vulnerable group. ■

## REFERENCES

1. Alkan A, Köksoy EB. Vitamin D deficiency in cancer patients and predictors for screening (D-ONC study). *Curr Probl Cancer*. 2019;43(5):421-8.
2. Revuelta Iniesta R, Rush R, Paciarotti I, Rhatigan EB, Brougham FH, McKenzie JM. Systematic review and meta-analysis: Prevalence and possible causes of vitamin D deficiency and insufficiency in pediatric cancer patients. *Clin Nutr*. 2016;35(1):95-108.
3. Aristizabal P, Sherer M, Perdomo BP, Castela E, Thornburg CD, Proudfoot J, et al. Sociodemographic and clinical characteristics associated with vitamin D status in newly diagnosed pediatric cancer patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2020;37(4):314-25.
4. Helou M, Ning Y, Yang S, Irvine P, Bachmann LM, Godder K, et al. Vitamin d deficiency in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(3):212-7.
5. Bhattacharya S, Verma N, Kumar A. Prevalence of vitamin D deficiency in childhood acute lymphoblastic leukemia and its association with adverse outcomes during induction phase of treatment. *Nutr Cancer*. 2020;72(8):1321-5.
6. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64 Suppl 1:7-14.
7. Puche RC. Hipovitaminosis D. *Medicina (B Aires)*. 2015;75(6):427.
8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
9. Young J, Welin E, Braeutigam C, Gilger E, Lane A, Salloum R. Impact of a Vitamin D Replacement Algorithm in Children and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(8):594-7.
10. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394-415.
11. Mohan R, Mohan G, Scott JX, Rajendran A, Paramasivam V, Ravindran M. Vitamin D insufficiency among children with cancer in India. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2016;37(1):14-9.
12. Lumme J, Möttönen M, Pokka T, Mäkitie O, Harila-Saari A, Niinimäki R. Vitamin D Status in Children With Hemato-Oncological Diseases in Northern Finland. *Clin Pediatr (Phila)*. 2019;58:241-4.

13. Sinha A, Avery P, Turner S, Bailey S, Cheetham T. Vitamin D status in paediatric patients with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(4):594-8.

14. Genc DB, Vural S, Yagar G. The Incidence of and Factors Associated with Vitamin D Deficiency in Newly Diagnosed Children with Cancer. *Nutr Cancer*. 2016;68(5):756-61.

## Calidad de vida en familias y niños con patología crónica compleja

Pablo Gómez Garrido<sup>1</sup> , Enrique Villalobos Pinto<sup>2</sup> , Azucena Retuerta Oliva<sup>2</sup>,  
María Suárez-Bustamante Huélamo<sup>2</sup> , Raquel Jiménez García<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** Las unidades especializadas en niños con patología crónica y complejidad (NPCC) pretenden mejorar la calidad de vida de estos pacientes. El objetivo del estudio es analizar las características de los pacientes y familias evaluados en una unidad especializada en NPCC de reciente creación, así como factores relacionados con su calidad de vida.

**Población y métodos.** Estudio transversal analítico que incluyó NPCC vistos en una consulta monográfica entre 2020 y 2024. Se recogieron datos clínicos y sus padres rellenaron un cuestionario con preguntas extraídas de escalas de calidad de vida.

**Resultados.** De 217 niños atendidos, 60 fueron incluidos. La edad media fue 7,18 años. El 68,3 % eran varones. El 41,7 % padecía parálisis cerebral infantil. El 38,3 % dependía de soporte tecnificado.

De las preguntas, 11/19 sobre los padres y 1/12 sobre los pacientes obtuvieron respuestas negativas. Los factores de riesgo fueron origen no español, trastornos de comportamiento y alteraciones del sueño.

**Conclusiones.** Nuestros resultados mostraron diferentes perspectivas en calidad de vida entre los NPCC y sus familiares, apreciando como factores de riesgo origen, comportamiento y sueño.

**Palabras clave:** enfermedad crónica; tecnología biomédica; hospitales pediátricos; parálisis cerebral; calidad de vida.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10676>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10676.eng>

**Cómo citar:** Gómez Garrido P, Villalobos Pinto E, Retuerta Oliva A, Suárez-Bustamante Huélamo M, Jiménez García R. Calidad de vida en familias y niños con patología crónica compleja. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510676.

<sup>1</sup> Centro de Salud Federica Montseny, Madrid, España; <sup>2</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, Madrid, España.

**Correspondencia para Pablo Gómez Garrido:** [paybolgg@gmail.com](mailto:paybolgg@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

**Recibido:** 24-2-2025

**Aceptado:** 2-7-2025



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

## INTRODUCCIÓN

La mejora en los cuidados de pacientes con enfermedades graves ha aumentado la prevalencia de niños con patología crónica.<sup>1,2</sup> Los niños y adolescentes con necesidades especiales de atención en salud (NANEAS) tienen mayor riesgo de presentar una patología orgánica, comportamental o emocional. Consumen más recursos sanitarios que la población pediátrica general.<sup>2</sup> Dentro de este grupo, se distinguen los niños con patología crónica compleja (NPCC). Son pacientes que cumplen alguna de estas condiciones (a) enfermedad multisistémica grave: presencia de 2 o más condiciones complejas de salud, de evolución crónica o previsiblemente prolongada (mayor a 12 meses); (b) presencia de una condición compleja dependiente de soporte tecnificado y/o necesidad de atención especial.<sup>3</sup> Precisan más ingresos hospitalarios y especialistas, tienen estancias más largas y mayor mortalidad.<sup>4,5</sup> Pueden suponer el 80 % del coste sanitario infantil.<sup>6</sup> Se ha descrito *burnout* en sus cuidadores.<sup>7,8</sup> Las unidades especializadas en NPCC, dirigidas por un pediatra coordinador, pretenden mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.<sup>9</sup>

El objetivo del estudio es analizar las características de los pacientes y familias evaluados en una unidad especializada en NPCC de reciente creación, así como factores relacionados con su calidad de vida.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio realizado en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid (España), centro pediátrico de tercer nivel. La Unidad de Patología Crónica y Complejidad está activa desde septiembre de 2020. La forman dos pediatras, una enfermera, dos psicólogas y una trabajadora social. Se estructura en una consulta pediátrica presencial o telefónica, de duración larga (50-60 minutos) y horario adaptable. En ella se repasan aspectos físicos y psicosociales, necesidades expresadas por la familia, y citas con especialistas. Pueden intervenir el resto de los profesionales. Además, se realizan interconsultas y evaluaciones prequirúrgicas, y se atiende un teléfono y un correo electrónico.

Entre septiembre de 2020 y agosto de 2024, fueron evaluados 217 pacientes (685 consultas totales). Los criterios de seguimiento en nuestra unidad fueron residir en Madrid, recibir atención previa en tres o más servicios hospitalarios y ser

categorizado como NPCC según la definición anterior.<sup>3</sup> A los familiares se les propuso participar en nuestro estudio en su primera consulta, y firmaron un consentimiento informado (CI). Fueron descartados aquellos en los que no preveíamos un seguimiento mantenido y aquellos con dificultades idiomáticas. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación.

Estudio transversal analítico que incluyó datos epidemiológicos, clínicos y psicosociales extraídos de historias clínicas, junto con un cuestionario entregado a padres, madres y cuidadores, que incluía ítems de calidad de vida relacionada con la Salud (CVRS). Tras una revisión bibliográfica, ninguna escala de CVRS específica para NPCC había sido validada y traducida al español, por lo que decidimos diseñar un cuestionario propio con preguntas de escalas ya validadas: PECVEC<sup>10</sup> (pacientes crónicos adultos), CHIP<sup>11</sup> y KidScreen<sup>12</sup> (población infantil general) y CP QOL<sup>13</sup> (parálisis cerebral infantil). Se seleccionaron las preguntas según su relevancia clínica y utilidad práctica para el objetivo principal de la unidad: mejorar la vida diaria de pacientes, padres, madres y cuidadores.

La encuesta final (material complementario) incluyó 31 preguntas de múltiple respuesta divididas así:

1. Primer bloque: 19 preguntas sobre padres, madres y cuidadores.
2. Segundo bloque: 12 preguntas sobre pacientes y 3 sobre días perdidos por problemas de salud.
3. Tercer bloque: Respuesta libre.

Las respuestas siguieron una escala de Likert con 5 opciones ("Muy mal", "Mal", "Regular", "Bien" o "Muy bien") o 4 ("Nada", "Mal", "Bastante", "Mucho"). Para el análisis, se unificaron las respuestas "Muy mal", "Mal" y "Regular" frente a "Bien" y "Muy bien"; así como "Nada" y "Mal" frente a "Bastante" y "Mucho". Según el enunciado, fueron englobadas como respuesta "positiva" o "negativa".

Se evaluó si determinados parámetros clínicos o sociodemográficos determinaban más respuestas negativas sobre CVRS, analizando las respuestas separadas por bloques, y en general. Se realizó una comparación de medias ( $\pm$  DE) entre subgrupos, aplicando la *t* de Student; se consideraron significativos valores de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico fue realizado mediante SPSS Statistics 22.0.

## RESULTADOS

Fueron evaluados 217 pacientes. Noventa familias firmaron el CI y 60 rellenaron el cuestionario. El 68,3 % de los pacientes eran varones, con edades de  $7,18 \pm 4,6$  años (rango 0-15). El 83,3 % eran españoles. Todos presentaban una enfermedad multisistémica grave y el 38,3 % precisaba soporte tecnificado. El 98,3 % padecía alguna afectación neurológica y el 68,3 %, gastrointestinal. La patología más prevalente fue la parálisis cerebral infantil (41,7 %).

Cada paciente era seguido por una mediana de 7 especialistas (rango 2-13). Previamente a la entrada en la unidad, cada paciente registró una mediana de 30 visitas hospitalarias (rango 0-145). Solo 6 tenían pediatra coordinador. El 80 % precisó al menos un ingreso hospitalario

(mediana: 3 ingresos por paciente, rango 0-20). El 73,3 % ingresó antes de nuestro seguimiento y el 51,7 % después. Cada paciente asistió a una media de  $4,72 \pm 2,7$  consultas en la unidad (86,4 % presenciales). La *Tabla 1* compara a todos los pacientes evaluados en la unidad con los estudiados.

Observando las encuestas, del primer bloque (*Tabla 2*), 11 preguntas obtuvieron respuestas mayoritariamente negativas, 7 positivas y 1 neutra. Del segundo bloque (*Tabla 3*), una única pregunta obtuvo respuestas negativas. En el análisis (*Tabla 4*), hubo un aumento de respuestas negativas estadísticamente significativo en pacientes de origen no español y niños con trastornos de comportamiento. En las preguntas libres, el 30 % señaló positivamente tener una consulta de coordinación.

**TABLA 1. Principales variables epidemiológicas y clínicas de todos los pacientes evaluados en consulta y los incluidos en el estudio**

Variables epidemiológicas y clínicas	Totalidad de pacientes evaluados en consulta (n = 217)	Pacientes incluidos en el estudio (n = 60)
Edad (años)	Media: $8,76 \pm 5,2$ Mediana: 9 Rango: 0-18	Media: $7,18 \pm 4,6$ Mediana: 6 Rango: 0-15
Sexo masculino/femenino	139 (64,1 %) / 78 (35,9 %)	41 (68,3 %) / 19 (31,7 %)
Origen español	166 (76,5 %)	50 (83,3 %)
Afectación neurológica	212 (97,7 %)	59 (98,3 %)
Patología más frecuente	PCI: 98 (45,2 %)	PCI: 25 (41,7 %)
Dependencia de soporte tecnificado	76 (35 %)	22 (36,7 %)
N.º de servicios hospitalarios en los que mantiene seguimiento	Media: $6,73 \pm 2,2$ Mediana: 7 Rango: 2-13	Media: $7,19 \pm 2,2$ Mediana: 7 Rango: 2-13
Presencia de un pediatra coordinador previo a su primera consulta	45 (20,7 %)	6 (10 %)
Proporción de pacientes que han precisado 1 o más ingresos hospitalarios	167 (77 %)	48 (80 %)
N.º de ingresos hospitalarios totales	Media: $3,54 \pm 4,1$ Mediana: 2 Rango: 0-25	Media: $3,88 \pm 4$ Mediana: 3 Rango: 0-20
Cuidador principal	Madre 121 (55,7 %) Ambos padres 81 (37,3 %)	Madre 33 (55 %) Ambos padres 26 (43,3 %)
Reconocimiento de discapacidad del paciente	120 (55,3 %)	42 (70 %)
Receptor de ayudas según Ley de Dependencia	89 (41 %)	31 (51,7 %)
Asistencia a terapias	182 (83,9 %)	53 (88,3 %)
N.º de consultas de la unidad de patología crónica por paciente (media)	Media: $3,16 \pm 2,8$ Mediana: 2 Rango: 1-21	Media: $4,72 \pm 2,7$ Mediana: 4 Rango: 1-14

PCI: parálisis cerebral infantil.

TABLA 2. Respuestas a las preguntas en relación con el padre/madre/cuidador/a

PREGUNTAS EN RELACIÓN CON EL PADRE/MADRE/UIDADOR/A								
Durante los últimos 7 días, ¿cómo ha podido...?								
	Nada	Mal	Regular	Bien	Muy bien	NC	Negativa	Positiva
Cumplir exigencias del trabajo/tareas	1,7 %	16,6 %	35 %	33,3 %	11,7 %	1,7 %	53,3 %	45 %
Dedicarse a sus aficiones	33,3 %	18,3 %	25%	18,3 %	3,4 %	1,7 %	76,6 %	21,7 %
Dormir por la noche	8,3 %	21,7 %	35 %	25 %	8,3 %	1,7 %	65 %	33,3 %
Disfrutar o alegrarse por algo	1,7 %	5 %	26,6 %	50 %	15 %	1,7 %	33,3 %	65 %
Contactar con amigos o conocidos	6,7 %	20 %	26,6 %	41,6 %	3,4 %	1,7 %	53,3 %	45 %
Contar a otros lo que le preocupa	10 %	10 %	46,6 %	25 %	6,7 %	1,7 %	66,6 %	31,7 %
Hacer algo con otras personas	35 %	25 %	18,3 %	11,7 %	8,3 %	1,7 %	78,3 %	20 %
Luchar por sus deseos o necesidades	6,7 %	13,3 %	45 %	26,6 %	6,7 %	1,7 %	65 %	33,3 %
En los últimos 7 días, ¿en qué medida se ha sentido...?								
	Nada	Poco	Bastante	Mucho	NC	Negativa	Positiva	
Triste y/o deprimido/a	15 %	50 %	18,3 %	15 %	1,7 %	33,3 %	65 %	
Atento/a y concentrado/a	6,7 %	41,6 %	46,6 %	1,7 %	3,4 %	48,3 %	48,3 %	
De buen humor	1,7 %	39,9 %	45 %	10 %	3,4 %	41,6 %	55 %	
Apático/a e indiferente	30 %	41,6 %	20 %	3,4%	5 %	23,4 %	71,6 %	
Preocupado/a e intranquilo/a	5 %	28,3 %	43,3 %	20 %	3,4 %	63,3 %	33,3 %	
Activo/a y lleno de energía	15 %	48,3 %	28,3 %	5 %	3,4 %	63,3 %	33,3 %	
Tranquilo/a y/o relajado/a	59,9 %	3,4 %	28,3 %	5 %	3,4 %	63,3 %	33,3%	
Cansado/a y/o débil	1,7 %	33,3 %	45 %	16,6 %	3,4 %	61,6 %	35 %	
Enfadado/a y/o irritado/a	5 %	50 %	33,3 %	8,3 %	3,4 %	41,6 %	55 %	
Asustado/a y/o amenazado/a	41,7 %	33,3 %	13,3 %	8,3 %	3,4 %	21,6 %	75 %	
Esperanzado/a y/u optimista	10 %	38,3 %	35 %	13,3 %	3,4 %	48,3 %	48,3 %	

NC: no contesta.

## DISCUSIÓN

El número de unidades especializadas en NPCC está en aumento.<sup>9</sup> El Hospital Niño Jesús es un centro de referencia en neuropediatría, entre otras especialidades, y atiende un alto número de NPCC. Nuestro equipo investigador publicó en 2022 un estudio sobre 323 NPCC atendidos antes de septiembre de 2020.<sup>5</sup> Comparando los 217 pacientes (Tabla 1) vistos posteriormente en nuestra consulta con los de una unidad similar (Hospital La Paz),<sup>9</sup> nuestra muestra presentó mayor mediana de edad (9 años vs. 2), mayor afectación neurológica (97,7 % vs. 76,9 %) y menor dependencia biotecnológica (35 % vs. 69,5 %).

Analizando las respuestas del cuestionario, fue llamativa la diferente perspectiva de padres,

madres y cuidadores entre su calidad de vida y la de sus hijos. Los familiares expresaban cansancio, intranquilidad y falta de sueño como síntomas de *burnout*. Análisis similares sobre cuidadores describieron insomnio,<sup>7</sup> alteraciones emocionales, brecha de género en tareas de cuidado<sup>14</sup> y *burnout* con condicionantes sociales.<sup>8</sup> En la segunda parte, las respuestas negativas fueron escasas, aunque hubo un alto grado de abstención en algunas cuestiones. Los familiares alegaron desconocimiento sobre si sus hijos podrían albergar esos sentimientos. Preguntar a los propios niños resulta complicado, puesto que existen pocas escalas adaptadas a personas con retraso madurativo. Nuestro grupo elaboró un cuestionario para pacientes, pero la n reclutada fue pequeña y limitada a

**TABLA 3. Respuestas a las preguntas en relación con el/la niño/a**

PREGUNTAS EN RELACIÓN CON EL/LA NIÑO/A								
Durante los últimos 7 días...								
	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena	NC	Negativa	Positiva
¿Cómo ha sido la salud de su hijo/a?	5 %	5 %	43,3 %	35 %	10 %	1,7 %	53,3 %	45 %
Durante los últimos 7 días...								
	Nada	Poco	Bastante	Mucho	NC	Negativa	Positiva	
¿Su hijo/a se ha divertido/a?	3,4 %	31,6 %	35 %	26,6 %	3,4 %	35%	61,6 %	
¿Su hijo/a se ha sentido fuerte?	0 %	40 %	43,3 %	11,7 %	5 %	40 %	55 %	
¿Su hijo/a se ha sentido sano/a?	1,7 %	33,3 %	45 %	15 %	5 %	35 %	60 %	
¿Su hijo/a se ha sentido feliz?	0 %	15 %	46,7 %	33,3 %	5 %	15 %	80 %	
Su hijo/a, cuando estuvo enfermo/a, ¿se recuperó rápido?	8,3 %	31,7 %	40 %	11,7 %	8,3 %	40 %	51,7 %	
¿Cuántos días ha estado en cama su hijo/a por problemas de salud?	Media: 1,73 ± 2,3 días, Mediana 1; Moda 0; Rango 0-7 (n = 55)							
¿Cuántos días de colegio ha perdido por problemas de salud?	Media: 1,92 ± 2 días, Mediana 2; Moda 0; Rango 0-7 (n = 53)							
¿Cuántos días de actividad habitual o de tiempo libre ha perdido por problemas de salud?	Media: 2,06 ± 2,14 días, Mediana 2; Moda 0; Rango 0-7 (n = 52)							
De forma habitual, ¿está su hijo/a...?								
	Nada	Poco	Bastante	Mucho	NC	Negativa	Positiva	
Molesto/a por las visitas al hospital	25 %	53,3 %	13,3 %	3,4 %	5 %	16,7 %	78,3 %	
Molesto/a cuando falta al colegio por razones de salud	38,3 %	38,3 %	8,3 %	6,8 %	8,3 %	15,1 %	76,6 %	
Molesto/a siendo atendido/a por otras personas	33,3 %	41,7 %	13,3 %	5 %	6,7 %	18,3 %	75 %	
Preocupado/a por quién le cuidará	55 %	11,6 %	6,7 %	1,7 %	25 %	8,4 %	66,6 %	
Preocupado/a por tener una enfermedad crónica	55 %	11,6 %	5 %	3,4 %	25 %	8,4 %	66,6 %	
¿Cuánto dolor siente su hijo/a?	25 %	36,7 %	21,7 %	5 %	11,6 %	26,7 %	61,7 %	

NC: no contesta.

adolescentes con adecuado nivel cognitivo. Un estudio analizó la calidad de vida de niños con parálisis cerebral infantil; la perspectiva paterna sobre sus hijos fue peor que la de los propios pacientes.<sup>15</sup> Las razones podrían estar en sentimiento de sobreprotección, la inconsciencia de los niños hacia sus propias limitaciones y/o su adaptación a ellas desde el principio (paradoja de la discapacidad).

El estudio de factores de riesgo (Tabla 4) solo mostró diferencias significativas en pacientes con origen no español, trastornos de comportamiento y alteraciones del sueño. Esta peor percepción en CVRS podría relacionarse con problemas asociados a población migrante: menor nivel económico o diferencias culturales que provoquen dificultades de acceso al sistema sanitario. Los problemas de comportamiento y sueño se

explican por el desgaste que generan en los pacientes y familiares, y deberían tenerse en cuenta en la evaluación y tratamiento de estos pacientes desde la primera visita.

En nuestra opinión, este estudio puede resultar relevante por ser novedoso, al aportar datos sobre *burnout*, factores de riesgo y la diferente perspectiva entre cuidadores y pacientes. Sin embargo, haber utilizado un instrumento no validado es un claro factor limitante. Es objetivo de nuestro grupo proseguir con dicha validación.

## CONCLUSIONES

Los resultados de nuestra encuesta mostraron diferente perspectiva entre la calidad de vida de padres, madres y cuidadores, y la de sus hijos. Los familiares expresaron cansancio, intranquilidad e insomnio, que contrasta con una

**TABLA 4. Relación entre variables epidemiológicas y clínicas, y la media de respuestas negativas por paciente a las preguntas de la encuesta**

Variables		Porcentaje de pacientes con mayoría de respuestas negativas					
		Preguntas sobre los padres (19)	Valor p	Preguntas sobre los hijos (12)	Valor p	Preguntas totales (31)	Valor p
Sexo	Varón (68,3 %)	9,71 ± 6,0	0,71	3,10 ± 2,9	0,75	12,81 ± 7,5	0,86
	Mujer (31,7 %)	10,30 ± 2,1		2,85 ± 2,7		13,15 ± 6,9	
Origen español	Sí (83,3 %)	9,45 ± 5,5	0,18	2,57 ± 2,4	<0,01*	12,02 ± 6,7	0,03*
	No (16,7 %)	12,0 ± 6,08		5,09 ± 3,5		17,09 ± 8,7	
Diagnóstico principal	PCI (41,7 %)	9,04 ± 5,8	0,31	3,46 ± 2,9	0,29	9,70 ± 5,9	0,70
	Otro (58,3 %)	10,53 ± 5,5		2,69 ± 2,6		10,27 ± 5,1	
Epilepsia	Sí (50 %)	9,61 ± 6,1	0,69	2,58 ± 2,8	0,23	12,19 ± 7,5	0,43
	No (50 %)	10,19 ± 5,2		3,45 ± 2,8		13,65 ± 7,1	
Espasticidad	Sí (43,6 %)	8,12 ± 5,6	0,18	2,94 ± 3,5	0,68	11,06 ± 8,6	0,38
	No (56,4 %)	10,74 ± 5,8		2,89 ± 2,8		13,63 ± 7,4	
Deambulaci3n sin ayudas	Sí (41,7 %)	10,44 ± 5,7	0,54	2,60 ± 2,7	0,34	13,04 ± 7,4	0,92
	No (58,3 %)	9,54 ± 5,7		3,30 ± 2,9		12,84 ± 7,2	
Lenguaje verbal normal	Sí (28,3 %)	8,12 ± 5,6	0,13	2,94 ± 3,5	0,90	11,06 ± 8,6	0,22
	No (71,7 %)	10,58 ± 5,6		3,04 ± 2,5		13,62 ± 6,7	
Problemas de sueño	Sí (46,7 %)	11,52 ± 5,4	0,03*	3,10 ± 2,6	0,82	14,62 ± 7,5	0,08
	No (53,3 %)	8,48 ± 5,6		2,94 ± 3,1		11,42 ± 6,9	
Trastornos de comportamiento	Sí (29 %)	12,78 ± 5,6	0,01*	4,06 ± 2,8	0,06	16,83 ± 6,3	<0,01*
	No (71 %)	8,73 ± 5,3		2,59 ± 2,7		11,32 ± 7,1	
Dependencia de soporte tecnificado	Sí (36,7 %)	10,20 ± 5,1	0,70	3,64 ± 2,8	0,20	13,91 ± 6,7	0,43
	No (63,3 %)	9,70 ± 5,9		2,68 ± 2,8		12,3 ± 7,6	
Presencia de pediatra coordinador	Sí (10 %)	9,33 ± 4,9	0,80	3,00 ± 2,2	0,99	12,33 ± 6,2	0,84
	No (90 %)	9,96 ± 5,7		3,02 ± 2,8		12,98 ± 7,4	
Ha precisado 1 o más ingresos hospitalarios	Sí (80 %)	10,51 ± 5,5	0,10	3,33 ± 2,9	0,09	13,84 ± 7,2	0,05
	No (20 %)	7,62 ± 5,6		1,85 ± 1,8		9,46 ± 6,7	
Total		9,90 ± 5,6		3,02 ± 2,8		12,92 ± 7,3	

\*Se considera estadísticamente significativo:  $p < 0,05$ .

PCI: parálisis cerebral infantil.

visión positiva sobre los pacientes. Los principales factores de riesgo observados fueron el origen no español, trastornos de comportamiento y alteraciones del sueño.

El bienestar de los familiares resulta fundamental, porque de él deriva directamente el de los NPCC. ■

El material complementario que acompaña este artículo se presenta tal como ha sido remitido por los autores. Se encuentra disponible en: [https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2026/10676\\_CB\\_GomezGarrido\\_Anexo.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2026/10676_CB_GomezGarrido_Anexo.pdf)

## REFERENCIAS

- Cohen E, Kuo DZ, Agrawal R, Berry JG, Bhagat SKM, Simon TD, et al. Children with medical complexity: an emerging population for clinical and research initiatives. *Pediatrics*. 2011;127(3):529-38.
- Flores J, Carrillo D, Karzulovic L, Cerda J, Araya G, Matus

MS, et al. Niños y adolescentes con necesidades especiales de atención en salud: prevalencia hospitalaria y riesgos asociados. *Rev Med Chil*. 2012;140(4):458-65.

- Feudtner C, Feinstein JA, Zhong W, Hall M, Dai D. Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. *BMC Pediatr*. 2014;14:199.
- Simon TD, Berry JG, Feudtner C, Stone BL, Sheng X, Bratton SL, et al. Children with complex chronic conditions in inpatient hospital settings in the United States. *Pediatrics*. 2010;126(4):647-55.
- Gómez Garrido PG, Suárez-Bustamante Huélamo M, Villalobos Pinto E, Retuerta Oliva A, López de Suso Martínez de Aguirre D, Jiménez García R. Atención hospitalaria de pacientes con patología crónica. *Andes Pediatr*. 2022;93(5):640-7.
- Cohen E, Berry JG, Camacho X, Anderson G, Wodchis W, Guttman A. Patterns and costs of health care use of children with medical complexity. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1463-70.
- da Cruz DALM, Pimenta CA de M, Kurita GP, de Oliveira AC. Caregivers of Patients with Chronic Pain: Responses to Care. *Int J Nurs Terminol Classif*. 2004;15(1):5-14.
- Ahmadi B, Sabery M, Adib-Hajbaghery M. Burnout in the

- Primary Caregivers of Children with Chronic Conditions and its Related Factors. *J Client-Centered Nurs Care*. 2021;7(2):139-48.
9. Climent Alcalá FJ, García Fernández de Vilalta M, Escosa García L, Rodríguez Alonso A, Albajara Velasco LA. Unidad de niños con patología crónica compleja. Un modelo necesario en nuestros hospitales. *An Pediatr*. 2018;88(1):12-8.
  10. Fernández-López JA, Hernández-Mejía R, Siegrist J. El perfil de calidad de vida para enfermos crónicos (PECVEC): un método para evaluar bienestar y funcionalismo en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2013;28(10):680-9.
  11. Rajmil L, Berra S, Estrada MD, Serra-Sutton V, Rodríguez M, Borrell C, et al. Versión española del perfil de salud infantil, cuestionario para padres y madres: Child Health and Illness Profile-Child Edition Parent Report Form (CHIP-CE/PRF). *Gac Sanit*. 2004;18(4):305-11.
  12. Aymerich M, Berra S, Guillamón I, Herdman M, Alonso J, Ravens-Sieberer U, et al. Desarrollo de la versión en español del KIDSCREEN, un cuestionario de calidad de vida para la población infantil y adolescente. *Gac Sanit*. 2005;19(2):93-102.
  13. Badia M, Orgaz MB, Riquelme I, Gómez-Iruretagoyena J. Domains of the Cerebral Palsy Quality of Life Questionnaire (CPQOL) for Children and Adolescents: Spanish Adaptation and Psychometric Properties. *J Dev Phys Disabil*. 2021;33:331-49.
  14. Ballesteros de Valderrama BP, Novoa Gómez MM, Muñoz L, Suárez F, Zarante I. Calidad de vida en familias con niños menores de dos años afectados por malformaciones congénitas perspectiva del cuidador principal. *Univ Psychol*. 2006;5(3):457-74.
  15. Aza A, Riquelme I, Gómez Vela M, Badia M. Proxy- and self-report evaluation of quality of life in cerebral palsy: Using Spanish version of CPQOL for Children and adolescents. *Res Dev Disabil*. 2024;154:104844.

## Quality of life in families and children with medical complexity

Pablo Gómez Garrido<sup>1</sup> , Enrique Villalobos Pinto<sup>2</sup> , Azucena Retuerta Oliva<sup>2</sup>,  
María Suárez-Bustamante Huélamo<sup>2</sup> , Raquel Jiménez García<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Introduction.** Specialized units for children with medical complexity (CMC) aim to improve the quality of life of these patients. The objective of this study is to analyze the characteristics of patients and families evaluated in a recently created CMC specialized unit, as well as factors related to their quality of life.

**Population and methods.** Analytical cross-sectional study that included CMCs seen in a monographic consultation between 2020 and 2024. Clinical data were collected, and parents completed a questionnaire with questions taken from quality-of-life scales.

**Results.** We included 60 of the 217 children who were seen. The mean age was 7.18 years. 68.3% were male. 41.7% had cerebral palsy; 38.3% were dependent on technical support.

About the questions, 11/19 related to parents and 1/12 related to patients showed negative answers. Risk factors were non-Spanish origin, behavioral disorders, and sleep disturbances.

**Conclusions.** Our results showed different perspectives on quality of life between CMCs and their families, identifying origin, behavior, and sleep as risk factors.

**Keywords:** *chronic disease; biomedical technology; pediatric hospitals; cerebral palsy; quality of life.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10676>.eng

**To cite:** Gómez Garrido P, Villalobos Pinto E, Retuerta Oliva A, Suárez-Bustamante Huélamo M, Jiménez García R. Quality of life in families and children with medical complexity. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510676.

<sup>1</sup> Centro de Salud Federica Montseny. Madrid. Spain; <sup>2</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. Spain.

**Correspondence to** Pablo Gómez Garrido: [paybolgg@gmail.com](mailto:paybolgg@gmail.com)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 2-24-2025

**Accepted:** 7-2-2025



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

Improvements in the care of patients with serious illnesses have increased the prevalence of children with chronic conditions.<sup>1,2</sup> Children and adolescents with special healthcare needs (CYSHCN) are at greater risk of developing organic, behavioral, or emotional disorders. They consume more healthcare resources than the general pediatric population.<sup>2</sup> Within this group, children with medical complexity (CMC) are distinguished. These are patients who meet any of the following conditions: (a) severe multisystem disease: presence of two or more complex health conditions that are chronic or expected to be prolonged (greater than 12 months); (b) presence of a complex condition dependent on technical support and/or special care.<sup>3</sup> They require more hospital admissions and specialists, have more extended stays, and higher mortality rates.<sup>4,5</sup> They can account for 80% of children's healthcare costs.<sup>6</sup> Burnout has been reported among their caregivers.<sup>7,8</sup> Specialized CMC units, led by a coordinating pediatrician, aim to improve the quality of life of patients and their families.<sup>9</sup>

The objective of the study is to analyze the characteristics of patients and families evaluated in a recently created specialized CMC unit, as well as factors related to their quality of life.

## POPULATION AND METHODS

Study conducted at the Hospital Infantil Universitario Niño Jesús in Madrid (Spain), a tertiary pediatric center. The Chronic and Complex Pathology Unit has been active since September 2020. It is made up of two pediatricians, a nurse, two psychologists, and a social worker. It is structured as a long (50-60 minutes) in-person or telephone pediatric consultation with flexible hours. Physical and psychosocial aspects are reviewed, as well as the needs expressed by the family and appointments with specialists. Other professionals may also be involved. In addition, interconsultations and pre-surgical evaluations are performed, and a telephone and email service are available.

Between September 2020 and August 2024, 217 patients were evaluated (685 total consultations). The criteria for follow-up in our unit were residence in Madrid, previous care in three or more hospital services, and being classified as CMC according to the above definition.<sup>3</sup> Family members were asked to participate in our study during their first consultation and signed an informed consent form (ICF). Those for whom we

did not anticipate continued follow-up and those with language difficulties were excluded. The Ethics Committee approved the project.

This was a cross-sectional analytical study that included epidemiological, clinical, and psychosocial data extracted from medical records, along with a questionnaire given to parents and caregivers that included items on health-related quality of life (HRQoL). After a literature review, no HRQoL scale specific to CMC had been validated and translated into Spanish, so we decided to design our questionnaire with questions from already validated scales: PECVEC<sup>10</sup> (adult chronic patients), CHIP<sup>11</sup> and KidScreen<sup>12</sup> (general child population), and CP QOL<sup>13</sup> (infantile cerebral palsy). The questions were selected based on their clinical relevance and practical usefulness for the unit's primary objective: to improve the daily lives of patients, parents, and caregivers. The final survey (supplementary material) included 31 multiple-choice questions divided into the following:

- First block: 19 questions about parents and caregivers.
- Second block: 12 questions about patients and 3 about lost days due to health problems.
- Third section: Open-ended answer.

The answers followed a Likert scale with five options ("Very poor", "Poor", "Fair", "Good", or "Very good") or four ("Not at all", "Poor", "Fair", "Good"). For the analysis, the answers "Very bad", "Bad", and "Fair" were grouped versus "Good" and "Very good", and "None" and "Bad" were grouped versus "Fair" and "Good". According to the statement, they were classified as "positive" or "negative" answers.

We evaluated whether specific clinical or sociodemographic parameters determined more negative answers on HRQoL, analyzing the answers separately by blocks and in general. A comparison of means ( $\pm$  SD) between subgroups was performed using Student's t-test; *p*-values <0.05 were considered significant. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics 22.0.

## RESULTS

A total of 217 patients were evaluated. Ninety families signed the ICF, and 60 completed the questionnaire; 68.3% of the patients were male, with ages ranging from  $7.18 \pm 4.6$  years (range 0-15); 83.3% were Spanish. All had severe multisystem diseases, and 38.3% required technical support; 98.3% had some neurological

involvement, and 68.3% had gastrointestinal involvement. The most prevalent pathology was infantile cerebral palsy (41.7%).

Each patient was followed by a median of 7 specialists (range 2-13). Before admission to the unit, each patient had a median of 30 hospital visits (range 0-145). Only 6 had a coordinating pediatrician. Eighty percent required at least one hospital admission (median: 3 admissions per patient, range 0–20); 73.3% were admitted before our follow-up, and 51.7% were admitted after. Each patient attended a mean of  $4.72 \pm 2.7$  consultations in the unit (86.4% in person). *Table 1* compares all patients evaluated in the unit with those included in the study.

The surveys reveal that, in the first block (*Table 2*), 11 questions received mainly negative answers, 7 positive answers, and 1 neutral answer. In the second block (*Table 3*), only one question received negative answers. In the analysis (*Table 4*), there was a statistically

significant increase in negative answers in patients of non-Spanish origin and children with behavioral disorders. In the open-ended questions, 30% responded positively to having a coordination consultation.

## DISCUSSION

The number of units specializing in CMC is increasing. The Hospital Infantil Universitario Niño Jesús is a leading center in neuropediatrics, among other specialties, and treats a high number of CMC cases. In 2022, our research team published a study on 323 CMCs treated before September 2020.<sup>5</sup> Comparing the 217 patients (*Table 1*) subsequently seen in our clinic with those from a similar unit (Hospital Universitario La Paz, Madrid),<sup>9</sup> our sample had a higher median age (9 years vs. 2 years), greater neurological involvement (97.7% vs. 76.9%), and lower biotechnological dependence (35% vs. 69.5%).

When analyzing the questionnaire answers,

**TABLE 1. Main epidemiological and clinical variables of all patients evaluated in consultation and included in the study**

Epidemiological and clinical variables	Total patients evaluated in consultation (n = 217)	Patients included in the study (n = 60)
Age (years)	Mean: $8.76 \pm 5.2$ Median: 9 Range: 0–18	Mean: $7.18 \pm 4.6$ Median: 6 Range: 0-15
Male/female	139 (64.1%) / 78 (35.9%)	41 (68.3%) / 19 (31.7%)
Spanish origin	166 (76.5%)	50 (83.3%)
Neurological involvement	212 (97.7%)	59 (98.3%)
Most common pathology	CP: 98 (45.2%)	CP: 25 (41.7%)
Dependence on technical support	76 (35%)	22 (36.7%)
N.º of hospital services attended by the patient for follow-up	Mean: $6.73 \pm 2.2$ Median: 7 Range: 2-13	Mean: $7.19 \pm 2.2$ Median: 7 Range: 2-13
Presence of a coordinating pediatrician before their first consultation	45 (20.7%)	6 (10%)
Proportion of patients who have required 1 or more hospital admissions	167 (77%)	48 (80%)
N.º of total hospital admissions	Mean: $3.54 \pm 4.1$ Median: 2 Range: 0-25	Mean: $3.88 \pm 4$ Median: 3 Range: 0-20
Primary caregiver	Mother: 121 (55.7%) Both parents: 81 (37.3%)	Mother: 33 (55%) Both parents: 26 (43.3%)
Recognition of patient disability	120 (55.3%)	42 (70%)
Recipient of assistance under the Dependency Law	89 (41%)	31 (51.7%)
Attendance at therapy sessions	182 (83.9%)	53 (88.3%)
N.º of visits to the Chronic and Complex Pathology Unit	Mean: $3.16 \pm 2.8$ Median: 2 Range: 1-21	Mean: $4.72 \pm 2.7$ Median: 4 Range: 1-14

CP: cerebral palsy.

**TABLE 2. Responses to questions regarding the parent/caregiver**

QUESTIONS RELATED TO THE FATHER/MOTHER/CAREGIVER								
Over the last 7 days, how have you been able to...?								
	Not at all	Poorly	Fairly	Good	Very good	NA	Negative	Positive
Meets job requirements or tasks	1.7%	16.6 %	35%	33.3%	11.7%	1.7%	53.3%	45%
Devoting time to hobbies	33.3%	18.3%	25%	18.3%	3.4%	1.7%	76.6%	21.7%
Sleeping at night	8.3%	21.7%	35%	25%	8.3%	1.7%	65%	33.3%
Enjoy or be happy for something	1.7%	5%	26.6%	50%	15%	1.7%	33.3%	65%
Contact friends or acquaintances	6.7%	20%	26.6%	41.6%	3.4%	1.7%	53.3%	45%
Tell others what is troubling you	10%	10%	46.6%	25%	6.7%	1.7%	66.6%	31.7%
Spend some time with other people	35%	25%	18.3%	11.7%	8.3%	1.7%	78.3%	20%
Fighting for your desires or needs	6.7%	13.3%	45%	26.6%	6.7%	1.7%	65%	33.3%
In the last 7 days, to what extent have you felt...?								
	Not at all	Poorly	Fairly	Good	NA	Negative	Positive	
Sad and/or depressed	15%	50%	18.3%	15%	1.7%	33.3%	65%	
Attentive and focused	6.7%	41.6%	46.6%	1.7%	3.4%	48.3%	48.3%	
In good spirits	1.7%	39.9%	45%	10%	3.4%	41.6%	55%	
Apathetic/indifferent	30%	41.6%	20%	3.4%	5 %	23.4%	71.6%	
Concerned and uneasy	5%	28.3%	43.3%	20%	3.4%	63.3%	33.3%	
Active and full of energy	15%	48.3%	28.3%	5%	3.4%	63.3%	33.3%	
Calm and/or relaxed	59.9%	3.4%	28.3%	5 %	3.4%	63.3%	33.3%	
Tired and/or weak	1.7%	33.3%	45%	16.6%	3.4%	61.6%	35%	
Angry and/or irritated	5 %	50%	33.3%	8.3%	3.4%	41.6%	55%	
Frightened and/or threatened	41.7%	33.3%	13.3%	8.3%	3.4%	21.6%	75%	
Hopeful and/or optimistic	10%	38.3%	35%	13.3%	3.4%	48.3%	48.3%	

NA: no answer.

the different perspectives of fathers, mothers, and caregivers on their quality of life and that of their children were striking. Family members reported fatigue, restlessness, and lack of sleep as symptoms of burnout. Similar analyses of caregivers described insomnia,<sup>7</sup> emotional disturbances, gender gaps in caregiving tasks,<sup>14</sup> and burnout with social determinants.<sup>8</sup> In the second part, negative answers were few, although there was a high degree of abstention on some questions. Family members claimed they did not know whether their children might harbor such feelings. Asking the children themselves is difficult, as there are few scales adapted to people with developmental delays. Our group developed a questionnaire for patients, but the sample size was small and limited to adolescents with adequate cognitive levels. One study analyzed the quality of life of children with cerebral palsy;

the parents' perspective on their children was worse than that of the patients themselves.<sup>15</sup> The reasons could lie in feelings of overprotection, the children's lack of awareness of their limitations, and/or their adaptation to them from the outset (the disability paradox).

The study of risk factors (*Table 4*) only showed significant differences in patients of non-Spanish origin, behavioral disorders, and sleep disturbances. This poorer perception of HRQoL could be related to problems associated with the migrant population: lower economic status or cultural differences that cause difficulties in accessing the healthcare system. Behavioral and sleep problems are explained by the strain they place on patients and their families and should be considered in the assessment and treatment of these patients from the first visit.

In our opinion, this study is relevant because

**TABLE 3. Answers to questions regarding the child**

QUESTIONS RELATED TO THE CHILD								
During the last 7 days...								
	Very poor	Poor	Fair	Good	Very good	NA	Negative	Positive
How has your child's health been?	5%	5%	43.3%	35%	10%	1.7%	53.3%	45%
During the last 7 days..								
	Not at all	Poorly	Fairly	Good	NA	Negative	Positive	
Did your child have fun?	3.4%	31.6%	35%	26.6%	3.4%	35%	61.6%	
Has your child felt strong?	0%	40%	43.3%	11.7%	5%	40%	55%	
Has your child felt healthy?	1.7%	33.3%	45%	15%	5%	35%	60%	
Has your child felt happy?	0%	15%	46.7%	33.3%	5%	15%	80%	
When your child was ill, did he/she recover quickly?	8.3%	31.7%	40%	11.7%	8.3%	40%	51.7%	
How many days has your child been in bed due to health problems?	Mean: 1.73 ± 2.3 days. Median 1; Mode 0; Range 0-7 (n = 55)							
How many days of school has your child missed due to health problems?	Mean: 1.92 ± 2 days. Median 2; Mode 0; Range 0-7 (n = 53)							
How many days of everyday activities or free time has your child lost due to health problems?	Mean: 2.06 ± 2.14 days. Median 2; Mode 0; Range 0-7 (n = 52)							
Regularly, is your child...?								
	Not at all	Poorly	Fairly	Good	NA	Negative	Positive	
Annoyed by hospital visits	25%	53.3%	13.3%	3.4%	5%	16.7%	78.3%	
Upset when absent from school for health reasons	38.3%	38.3%	8.3%	6.8%	8.3%	15.1%	76.6%	
Annoyed by being assisted by other people	33.3%	41.7%	13.3%	5%	6.7%	18.3%	75%	
Concerned about who will take care of him/her	55%	11.6%	6.7%	1.7%	25%	8.4%	66.6%	
Concerned about having a chronic illness	55%	11.6%	5%	3.4%	25%	8.4%	66.6%	
How much pain does your child feel?	25%	36.7%	21.7%	5%	11.6%	26.7%	61.7%	

NA: no answer.

it offers novel insights into burnout, risk factors, and the diverse perspectives of caregivers and patients. However, the use of an unvalidated instrument is a clear limiting factor. It is our group's objective to continue with this validation.

## CONCLUSIONS

The results of our survey revealed differing perspectives on the quality of life between parents, caregivers, and their children. Family members expressed fatigue, restlessness, and insomnia, which contrasts with a positive view of patients. The main risk factors observed were non-Spanish origin, behavioral disorders, and sleep disturbances.

The well-being of family members is essential because it directly affects that of children with medical complexity. ■

The supplementary material provided with this article is presented as submitted by the authors. It is available at: [https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2026/10676\\_CB\\_GomezGarrido\\_Anexo.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2026/10676_CB_GomezGarrido_Anexo.pdf)

## REFERENCES

1. Cohen E, Kuo DZ, Agrawal R, Berry JG, Bhagat SKM, Simon TD, et al. Children with medical complexity: an emerging population for clinical and research initiatives. *Pediatrics*. 2011;127(3):529-38.
2. Flores J, Carrillo D, Karzulovic L, Cerda J, Araya G, Matus MS, et al. Niños y adolescentes con necesidades especiales de atención en salud: prevalencia hospitalaria y riesgos asociados. *Rev Med Chil*. 2012;140(4):458-65.
3. Feudtner C, Feinstein JA, Zhong W, Hall M, Dai D. Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. *BMC Pediatr*. 2014;14:199.
4. Simon TD, Berry JG, Feudtner C, Stone BL, Sheng X, Bratton SL, et al. Children with complex chronic conditions

**TABLE 4. Relationship between epidemiological and clinical variables and the mean number of negative answers per patient to the survey questions**

Variables		Percentage of patients with mostly negative answers					
		Questions about parents (19)	p-value	Questions about children (12)	p-value	Total questions (31)	p-value
Gender	Male (68.3 %)	9.71 ± 6.0	0.71	3.10 ± 2.9	0.75	12.81 ± 7.5	0.86
	Female (31.7%)	10.30 ± 2.1		2.85 ± 2.7		13.15 ± 6.9	
Spanish origin	Yes (83.3%)	9.45 ± 5.5	0.18	2.57 ± 2.4	<0.01*	12.02 ± 6.7	0.03*
	No (16.7%)	12.0 ± 6.08		5.09 ± 3.5		17.09 ± 8.7	
Main diagnosis	CP (41.7 %)	9.04 ± 5.8	0.31	3.46 ± 2.9	0.29	9.70 ± 5.9	0.70
	Otro (58.3%)	10.53 ± 5.5		2.69 ± 2.6		10.27 ± 5.1	
Epilepsy	Yes (50%)	9.61 ± 6.1	0.69	2.58 ± 2.8	0.23	12.19 ± 7.5	0.43
	No (50%)	10.19 ± 5.2		3.45 ± 2.8		13.65 ± 7.1	
Spasticity	Yes (43.6%)	8.12 ± 5.6	0.18	2.94 ± 3.5	0.68	11.06 ± 8.6	0.38
	No (56.4%)	10.74 ± 5.8		2.89 ± 2.8		13.63 ± 7.4	
Wandering without assistance	Yes (41.7%)	10.44 ± 5.7	0.54	2.60 ± 2.7	0.34	13.04 ± 7.4	0.92
	No (58.3%)	9.54 ± 5.7		3.30 ± 2.9		12.84 ± 7.2	
Normal verbal language	Yes (28.3%)	8.12 ± 5.6	0.13	2.94 ± 3.5	0.90	11.06 ± 8.6	0.22
	No (71.7%)	10.58 ± 5.6		3.04 ± 2.5		13.62 ± 6.7	
Sleep problems	Yes (46.7%)	11.52 ± 5.4	0.03*	3.10 ± 2.6	0.82	14.62 ± 7.5	0.08
	No (53.3%)	8.48 ± 5.6		2.94 ± 3.1		11.42 ± 6.9	
Behavioral disorders	Yes (29%)	12.78 ± 5.6	0.01*	4.06 ± 2.8	0.06	16.83 ± 6.3	<0.01*
	No (71%)	8.73 ± 5.3		2.59 ± 2.7		11.32 ± 7.1	
Depending on technical support	Yes (36.7%)	10.20 ± 5.1	0.70	3.64 ± 2.8	0.20	13.91 ± 6.7	0.43
	No (63.3%)	9.70 ± 5.9		2.68 ± 2.8		12.3 ± 7.6	
Presence of a coordinating pediatrician	Yes (10%)	9.33 ± 4.9	0.80	3.00 ± 2.2	0.99	12.33 ± 6.2	0.84
	No (90%)	9.96 ± 5.7		3.02 ± 2.8		12.98 ± 7.4	
Has required one or more hospital admissions	Yes (80%)	10.51 ± 5.5	0.10	3.33 ± 2.9	0.09	13.84 ± 7.2	0.05
	No (20%)	7.62 ± 5.6		1.85 ± 1.8		9.46 ± 6.7	
Total		9.90 ± 5.6		3.02 ± 2.8		12.92 ± 7.3	

\*Statistically significant:  $p < 0.05$ .

CP: cerebral palsy.

- in inpatient hospital settings in the United States. *Pediatrics*. 2010;126(4):647-55.
- Gómez Garrido PG, Suárez-Bustamante Huélamo M, Villalobos Pinto E, Retuerta Oliva A, López de Suso Martínez de Aguirre D, Jiménez García R. Atención hospitalaria de pacientes con patología crónica. *Andes Pediatr*. 2022;93(5):640-7.
  - Cohen E, Berry JG, Camacho X, Anderson G, Wodchis W, Guttman A. Patterns and costs of health care use of children with medical complexity. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1463-70.
  - da Cruz DALM, Pimenta CA de M, Kurita GP, de Oliveira AC. Caregivers of Patients with Chronic Pain: Responses to Care. *Int J Nurs Terminol Classif*. 2004;15(1):5-14.
  - Ahmadi B, Sabery M, Adib-Hajbaghery M. Burnout in the Primary Caregivers of Children with Chronic Conditions and its Related Factors. *J Client-Centered Nurs Care*. 2021;7(2):139-48.
  - Climent Alcalá FJ, García Fernández de Vilalta M, Escosa García L, Rodríguez Alonso A, Albajara Velasco LA. Unidad de niños con patología crónica compleja. Un modelo necesario en nuestros hospitales. *An Pediatr*. 2018;88(1):12-8.
  - Fernández-López JA, Hernández-Mejía R, Siegrist J. El perfil de calidad de vida para enfermos crónicos (PECVEC): un método para evaluar bienestar y funcionalismo en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2013;28(10):680-9.
  - Rajmil L, Berra S, Estrada MD, Serra-Sutton V, Rodríguez M, Borrell C, et al. Versión española del perfil de salud infantil, cuestionario para padres y madres: Child Health and Illness Profile-Child Edition Parent Report Form (CHIP-CE/PRF). *Gac Sanit*. 2004;18(4):305-11.
  - Aymerich M, Berra S, Guillamón I, Herdman M, Alonso J, Ravens-Sieberer U, et al. Desarrollo de la versión en español del KIDSCREEN, un cuestionario de calidad de vida para la población infantil y adolescente. *Gac Sanit*. 2005;19(2):93-102.
  - Badía M, Orgaz MB, Riquelme I, Gómez-Irretagoyena J. Domains of the Cerebral Palsy Quality of Life Questionnaire (CP QOL) for Children and Adolescents: Spanish Adaptation and Psychometric Properties. *J Dev Phys Disabil*. 2021;33:331-49.
  - Ballesteros de Valderrama BP, Novoa Gómez MM, Muñoz L, Suárez F, Zarante I. Calidad de vida en familias con niños menores de dos años afectados por malformaciones congénitas perspectiva del cuidador principal. *Univ Psychol*. 2006;5(3):457-74.
  - Aza A, Riquelme I, Gómez Vela M, Badía M. Proxy- and self-report evaluation of quality of life in cerebral palsy: Using Spanish version of CPQOL for Children and adolescents. *Res Dev Disabil*. 2024;154:104844.

# Biosimilares en pediatría

Paulo Cáceres Guido<sup>1</sup> , Julieta González<sup>1</sup> 

## Resumen

Los biosimilares son versiones altamente similares a los fármacos biológicos originales ya autorizados. Un beneficio destacado de estos es la reducción significativa de sus precios respecto a los de los innovadores, lo que permite liberar recursos sanitarios, mejorando la asequibilidad. Las principales agencias regulatorias aprueban biosimilares tras rigurosos estudios de comparabilidad, garantizando, sin diferencias significativas, su equivalencia en calidad, seguridad y efectividad. Actualmente, la equivalencia estructural y funcional de biosimilares respecto a los originales puede ser suficiente evidencia, junto a la experiencia postcomercialización, para respaldar un uso seguro y efectivo en pediatría. Aunque la extrapolación de indicaciones y la intercambiabilidad continúan debatiéndose, las investigaciones siguen sumando apoyos al uso de biosimilares. Sin embargo, persisten desafíos como la heterogeneidad regulatoria y la desconfianza debido a la desinformación. La educación continua y el establecer políticas públicas claras son esenciales para maximizar su adopción y el acceso a poblaciones vulnerables como la pediátrica.

**Palabras clave:** biosimilares farmacéuticos; pediatría; intercambiabilidad de medicamentos; costos de medicamentos.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10819>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10819.eng>

**Cómo citar:** Cáceres Guido P, González J. Biosimilares en pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510819.

<sup>1</sup> Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Paulo Cáceres Guido:** [caceresguido@gmail.com](mailto:caceresguido@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

**Recibido:** 16-7-2025

**Aceptado:** 5-8-2025



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

## INTRODUCCIÓN

La irrupción de los medicamentos biológicos ha transformado radicalmente el manejo de múltiples enfermedades crónicas y complejas, tanto en población adulta como pediátrica. Sin embargo, el elevado costo asociado a estos fármacos ha representado una barrera significativa para su asequibilidad a nivel mundial. Es aquí donde los medicamentos biológicos similares (biosimilares) emergen como una opción prometedora al sumarse al arsenal farmacoterapéutico.<sup>1</sup>

Los biosimilares, aun sin ser copias idénticas del producto biológico original sino versiones altamente similares en calidad, pureza, potencia, seguridad y efectividad, no muestran diferencias clínicamente significativas respecto del producto innovador ya autorizado. A diferencia de los medicamentos de síntesis química, normalmente derivan de procesos biotecnológicos desarrollados en sistemas vivos (por ej. células humanas, animales y microorganismos), lo que justifica la imposibilidad de replicar con total exactitud su compleja estructura química.<sup>1,2</sup>

## Marco regulatorio y estado actual

Desde la aprobación del primer biosimilar en Europa en 2006 (somatotropina), la cantidad de productos de este tipo ha crecido significativamente en todo el mundo (*Tabla 1*).<sup>3</sup> Esta expansión no solo ha ampliado las opciones terapéuticas disponibles, sino que también fomenta la competencia, lo que se traduce en una mayor disponibilidad y asequibilidad para los pacientes.<sup>1,2</sup>

La aprobación de un biosimilar se basa en un riguroso proceso de comparabilidad que utiliza un enfoque denominado de “totalidad de la evidencia”. Este proceso implica una exhaustiva caracterización analítica, estudios preclínicos y ensayos clínicos comparativos, que incluyen análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.<sup>2</sup> Agencias regulatorias líderes a nivel mundial como la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.) y la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) han establecido guías claras y estrictas para el desarrollo y aprobación de biosimilares, facilitando su entrada al mercado global.<sup>4,5</sup> En este marco, actualmente

**TABLA 1. Biosimilares aprobados por EMA/FDA para cada fármaco biológico**

Fármaco biológico	Indicaciones aprobadas	Aprobación biosimilar (EMA/FDA) *
Somatropina	Deficiencia de hormona de crecimiento	2006 / #
Epoetin	Anemia	2007 / 2018
Filgrastim	Neutropenia	2008 / 2015
Folitropina alfa	Anovulación	2013 / -
Infliximab	Enfermedades inflamatorias inmunomediadas	2013 / 2016
Insulina glargina	Diabetes	2014 / 2015
Etanercept	Enfermedades inflamatorias inmunomediadas	2016 / 2016
Enoxaparina	Tromboembolismo venoso	2016 / -
Adalimumab	Enfermedades inflamatorias inmunomediadas	2017 / 2016
Trastuzumab	Cáncer de mama y gástrico	2017 / 2017
Teriparatida	Osteoporosis	2017 / -
Bevacizumab	Cáncer (colorrectal, mama, pulmón, ovario, renal, y otros)	2018 / 2017
Rituximab	Enfermedades inflamatorias inmunomediadas - Cánceres hematológicos	2017 / 2019
Ranibizumab	Retinopatía	2021 / 2021
Omalizumab	Asma - Urticaria crónica	2020 / 2025
Natalizumab	Esclerosis múltiple	2023 / 2023
Tocilizumab	Enfermedades inflamatorias inmunomediadas	2023 / 2023
Aflibercept	Retinopatía	2023 / 2024
Eculizumab	Hemoglobinuria paroxística nocturna – Síndrome urémico hemolítico atípico	2023 / 2024
Ustekinumab	Enfermedades inflamatorias inmunomediadas	2024 / 2023
Denosumab	Osteoporosis - Neoplasias malignas óseas	2024 / 2024

\* Año en el que fue aprobado el primer biosimilar para cada producto biológico; #También fue aprobado por la FDA en 2006 pero no con la denominación de biosimilar sino como producto biológico (en ese año aún no existía la categoría regulatoria específica identificada con ese nombre para la FDA).

EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos.

la evaluación analítica que examina estructura y función es considerada tan sensible como los estudios clínicos a la hora de detectar diferencias clínicamente relevantes entre un biosimilar y su original.<sup>2</sup>

### **Beneficios, seguridad, equivalencia clínica y extrapolación de indicaciones**

Un beneficio clave de los biosimilares radica en reducir los precios de los medicamentos biológicos de alto costo, aumentando su asequibilidad. Su uso puede generar ahorros significativos, ya que suelen tener precios al menos un 25 % inferiores a los del innovador, e incluso pueden superar ampliamente ese porcentaje.<sup>6</sup> Esto genera una liberación de recursos que quedan disponibles para otras intervenciones sanitarias, un aspecto crucial, particularmente en pediatría donde las enfermedades crónicas a menudo requieren tratamientos costosos y prolongados.<sup>7</sup>

Respecto a la seguridad, la principal preocupación ha sido la inmunogenicidad, es decir, la capacidad de un fármaco biológico para inducir una respuesta inmune en el paciente. Si bien esta es una consideración clave para todos los biológicos (incluyendo los productos de referencia), los estudios comparativos deben garantizar que el perfil de inmunogenicidad del biosimilar sea similar al del original.<sup>1</sup> Para poblaciones vulnerables como los niños, cuyo sistema inmunológico está en desarrollo, la farmacovigilancia activa postcomercialización (fase IV) es de vital importancia, incluyendo la trazabilidad precisa del producto para una correcta atribución de cualquier potencial evento adverso.

La equivalencia clínica entre un biosimilar y su producto de referencia se establece mediante los estudios de comparabilidad, que demuestran que no hay diferencias clínicamente significativas en términos de efectividad y seguridad. Es fundamental destacar que, aunque no sean copias exactas, los biosimilares han demostrado ser altamente similares al producto innovador, equivalentes en términos de garantizar la respuesta clínica esperada sin aumentar riesgos de inmunogenicidad, pérdida de eficacia o efectos adversos.<sup>2,8</sup>

Un pilar en el desarrollo de biosimilares es la extrapolación de indicaciones. Esto permite que un biosimilar formalmente aprobado para una indicación específica demuestre equivalencia con el referente, pero para otras indicaciones,

sin necesidad de ensayos clínicos adicionales para cada una, siempre que la justificación sea robusta.<sup>1,2</sup> Este principio, respaldado por muchas agencias regulatorias de referencia, ha generado debate, en especial en pediatría, donde la extrapolación de datos de adultos no siempre es directamente aplicable. Sin embargo, la evidencia dentro de este grupo etario está en constante crecimiento, y continúa apoyando el uso de biosimilares extrapolados a cada vez más patologías.<sup>8</sup>

Hacia mediados de la segunda década del siglo XXI (2015-2020), investigaciones clave sobre biosimilares en adultos y pediatría marcaron un hito en su adopción global. Estudios centrados en ciertos fármacos como por ejemplo infliximab y etanercept, aplicados a patologías como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis idiopática juvenil y psoriasis pediátrica, generaron evidencia robusta que impactó directamente en las decisiones regulatorias. Este período consolidó la integración de biosimilares en protocolos clínicos pediátricos y políticas de salud pública a escala internacional.<sup>8-10</sup>

### **Desafíos globales y contexto regional, impacto económico y perspectivas**

La adopción de biosimilares a nivel mundial es heterogénea. En Latinoamérica aún persisten barreras, aunque se reconoce su potencial para mejorar la asequibilidad y la sostenibilidad de los sistemas de salud. Entre ellas, la falta de marcos regulatorios armonizados entre países, la desinformación y por ende, ocasionalmente, una notable desconfianza entre profesionales y público general.<sup>6</sup> Por ejemplo, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina, en su Disposición 1741/2025, incorporó una Guía de Comparabilidad en la que se reconoce a un producto como biosimilar si tiene la misma dosis y forma de administración que el original, sin diferencias que afecten su seguridad o mejoren su efectividad.

La intercambiabilidad (*switching*) de un biológico original por su biosimilar sigue siendo un tema controvertido, especialmente si no requiere la intervención del prescriptor, variando su adopción según las regulaciones nacionales o locales. En la práctica clínica, esta decisión está fuertemente influenciada por la difusión de información por parte de los diferentes actores relacionados a estos temas (laboratorios, investigadores, profesionales clínicos y

reguladores), lo que repercute en la confianza del prescriptor. Solo aquellos biosimilares con la designación de intercambiable pueden ser sustituidos automáticamente en la farmacia (sin intervención del prescriptor), siempre que las regulaciones locales lo permitan. Así por ejemplo, para demostrar intercambiabilidad, la FDA exige estudios analíticos comparativos (y en general ya no más estudios clínicos específicos) que confirmen la seguridad y efectividad de los biosimilares, sin diferencias clínicamente relevantes.<sup>2</sup>

Adicionalmente, la evidencia actual (que incluye decenas de reportes desde 2019) indica que incluso el intercambio de un biosimilar por otro biosimilar no afecta la respuesta terapéutica ni incrementa los eventos adversos.<sup>11</sup> No obstante, como parte de buenas prácticas clínicas, siempre es recomendable monitorizar la respuesta del paciente tras cualquier intercambio de marcas de medicamentos, ya sean estos biológicos o de síntesis química (originales, genéricos o similares), especialmente en poblaciones sensibles, como la pediátrica.

El impacto económico del uso de biosimilares es innegable, inclusive si se analiza los estudios en la población pediátrica, permitiendo ahorros significativos que se traducen en un mayor acceso a tratamientos para un número más amplio de pacientes.<sup>4,6,8</sup> Sin embargo, a pesar de los beneficios, la aceptación de los biosimilares por parte de los profesionales de la salud ha sido variable. Factores como la falta de información clara, las dudas sobre la calidad de los procesos de aprobación en algunos países y la ausencia de guías de uso específicas para pediatría han contribuido a esta reticencia.<sup>1,6,8</sup> La educación continua, el acceso a información transparente y la comunicación basada en evidencia son cruciales para mejorar la confianza y la aceptación. A su vez, las complejidades en la adquisición, dispensación y, a veces, la dependencia del prestador o financiador, limitan el acceso efectivo.<sup>6</sup>

Frente a estos desafíos, es imperativo fortalecer políticas públicas que fomenten la adopción de biosimilares siempre que la evidencia lo avale, educando a profesionales y pacientes para garantizar la trazabilidad de estos productos. La colaboración entre las agencias reguladoras y la alineación con guías internacionales podrían facilitar un acceso más equitativo y seguro. La producción, local junto con la armonización regulatoria, también representa una estrategia

valiosa para asegurar el abastecimiento y la reducción de la dependencia de importaciones, aspecto crucial ante posibles crisis de suministro globales.<sup>6</sup>

## Conclusiones

El uso de biosimilares está innegablemente llamado a expandirse en pacientes de todas las edades conforme caduquen las patentes de los biológicos originales. Aunque persiste la necesidad de robustecer la evidencia en población pediátrica, no todas las agencias regulatorias líderes en el mundo demandan información específica para esta población. Igualmente, a pesar de la complejidad intrínseca asociada a la investigación pediátrica, y para fortalecer el sustento científico adecuado en este tipo de pacientes, se requieren más estudios diseñados específicamente para este grupo, junto con farmacovigilancia activa y acciones colaborativas entre hospitales, institutos de investigación y sociedades científicas. Asimismo, vale aclarar que hasta el momento la equivalencia estructural y funcional demostrada entre biosimilares y sus biológicos de referencia, junto con la ausencia de diferencias clínicas significativas con los adultos y la experiencia postcomercialización en poblaciones pediátricas, sustenta su empleo seguro y efectivo en pediatría, así como una gestión más justa y equitativa como consecuencia de una reasignación más eficiente de los recursos sanitarios.

La creciente competencia y la reducción de los precios de los medicamentos biológicos avanzan en un marco en el que la regulación evoluciona junto a la evidencia para agilizar el acceso. Es fundamental que los médicos y otros profesionales de la salud, tanto como los agentes reguladores y la comunidad científica en general, continúen colaborando para asegurar la implementación segura y efectiva de los biosimilares, maximizando su potencial para mejorar la salud global, en particular en poblaciones altamente vulnerables como la pediátrica. ■

## REFERENCIAS

1. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*. 2014;124(22):3191-6.
2. Cavazzoni P, Yim S. The Science of Biosimilars-Updating Interchangeability. *JAMA*. 2024;332(15):1235-6.
3. Kvien TK, Betteridge N, Brückmann I, Bodenmüller W, Bryn G, Danese S, et al. Beyond Cost: Observations on Clinical and Patient Benefits of Biosimilars in Real-World Settings. *BioDrugs*. 2025;39(4):537-53.

4. U.S. Food and Drug Administration. Biosimilar and Interchangeable Biologics: More Treatment Choices. FDA. 2023. [Consulta: 8 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/biosimilar-and-interchangeable-biologics-more-treatment-choices>
5. European Medicines Agency. Biosimilar medicines: Overview. EMA. 2025. [Consulta: 8 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview>
6. Ortiz-Prado E, Izquierdo-Condoy JS, Vasconez-González JE, Dávila G, Correa T, Fernández-Naranjo R. The Pharmaceutical Market for Biological Products in Latin America: A Comprehensive Analysis of Regional Sales Data. *J Law Med Ethics*. 2023;51(S1):39-61.
7. Dipasquale V, Cucinotta U, Romano C. Biosimilars in Pediatric IBD: Updated Considerations for Disease Management. *Biologics*. 2022;16:57-66.
8. Deeks ED. GP2015: An Etanercept Biosimilar. *BioDrugs*. 2017;31(6):555-8.
9. Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszkiewicz A, Plocek A, Gawronska A, Toporowska-Kowalska E, et al. Switching Between Infliximab Originator and Biosimilar in Paediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. Preliminary Observations. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):127-32.
10. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2304-16.
11. Cohen HP, Bodenmueller W. Additional Data in Expanded Patient Populations and New Indications Support the Practice of Biosimilar-to-Biosimilar Switching. *BioDrugs*. 2024;38(3):331-9.

# Biosimilars in pediatrics

Paulo Cáceres Guido<sup>1</sup> , Julieta González<sup>1</sup> 

## ABSTRACT

Biosimilars are highly similar versions of already authorized biological drugs. A notable benefit of these is their significantly lower price compared to innovator drugs, which frees up healthcare resources and improves affordability. Leading regulatory agencies approve biosimilars after rigorous comparability studies, ensuring that there are no significant differences in quality, safety, and effectiveness. Currently, the structural and functional equivalence of biosimilars to originators may be sufficient evidence, together with post-marketing experience, to support their safe and effective use in pediatrics. Although the extrapolation of indications and interchangeability continues to be debated, research continues to support the use of biosimilars. However, challenges remain, such as regulatory heterogeneity and mistrust due to misinformation. Continuing education and clear public policies are essential to maximize their adoption and access to vulnerable populations such as children.

**Keywords:** *pharmaceutical biosimilars; pediatrics; drug interchangeability; drug costs.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10819>.eng

**To cite:** Cáceres Guido P, González J. Biosimilars in pediatrics. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510819.

<sup>1</sup> Hospital Pediátrico Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

**Correspondence to** Paulo Cáceres Guido: [caceresguido@gmail.com](mailto:caceresguido@gmail.com)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 7-16-2025

**Accepted:** 8-5-2025



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

The emergence of biological medicines has radically transformed the management of multiple chronic and complex diseases in both adult and pediatric populations. However, the high cost associated with these drugs has been a significant barrier to their affordability worldwide. This is where similar biological medicines (biosimilars) emerge as a promising option by joining the pharmacotherapeutic arsenal.

Biosimilars, while not identical copies of the original biological product, are highly similar in quality, purity, potency, safety, and effectiveness, and do not show clinically significant differences from the already authorized innovative product. Unlike chemically synthesized drugs, they are usually derived from biotechnological processes developed in living systems (e.g., human cells, animals, and microorganisms), which explains why it is impossible to replicate their complex chemical structure with complete accuracy.<sup>1,2</sup>

### Regulatory framework and current status

Since the approval of the first biosimilar in

Europe in 2006 (somatropin), the number of products of this type has grown significantly worldwide (*Table 1*).<sup>3</sup> This expansion has not only broadened the therapeutic options available but also encourages competition, which translates into greater availability and affordability for patients.<sup>1,2</sup>

The approval of a biosimilar is based on a rigorous comparability process using a “totality of evidence” approach. This process involves comprehensive analytical characterization, preclinical studies, and comparative clinical trials, including pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses.<sup>2</sup> Leading global regulatory agencies, such as the FDA (U.S. Food and Drug Administration) and the EMA (European Medicines Agency), have established clear and strict guidelines for the development and approval of biosimilars, facilitating their entry into the global market.<sup>4,5</sup> Within this framework, currently, the analytical evaluation that examines structure and function is considered as sensitive as clinical studies in detecting clinically relevant differences between a biosimilar and its original.<sup>2</sup>

**TABLE 1. Biosimilars approved by the EMA/FDA for each biological drug**

Biological drug	Approved indications	Biosimilar approval (EMA/FDA) *
Somatropin	Growth hormone deficiency	2006/ #
Epoetin	Anemia	2007/2018
Filgrastim	Neutropenia	2008/2015
Follitropin alfa	Anovulation	2013/ -
Infliximab	Immune-mediated inflammatory diseases	2013/2016
Glargine insulin	Diabetes	2014/2015
Etanercept	Immune-mediated inflammatory diseases	2016/2016
Enoxaparin	Venous thromboembolism	2016/ -
Adalimumab	Immune-mediated inflammatory diseases	2017/2016
Trastuzumab	Breast and gastric cancer	2017/2017
Teriparatide	Osteoporosis	2017 / -
Bevacizumab	Cancer (colorectal, breast, lung, ovarian, renal, and others)	2018/2017
Rituximab	Immune-mediated inflammatory diseases, hematological cancers	2017/2019
Ranibizumab	Retinopathy	2021/2021
Omalizumab	Asthma, chronic urticaria	2020/2025
Natalizumab	Multiple sclerosis	2023/2023
Tocilizumab	Immune-mediated inflammatory diseases	2023/2023
Aflibercept	Retinopathy	2023/2024
Eculizumab	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, atypical hemolytic uremic syndrome	2023/2024
Ustekinumab	Immune-mediated inflammatory diseases	2024/2023
Denosumab	Osteoporosis - Malignant bone neoplasms	2024/2024

\* Year in which the first biosimilar was approved for each biological product; #It was also approved by the FDA in 2006, but not as a biosimilar, but as a biological product (at that time, the specific regulatory category identified by that name did not yet exist for the FDA).

EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration.

### Benefits, safety, clinical equivalence, and extrapolation of indications

A key benefit of biosimilars lies in reducing the prices of high-cost biological medicines, thereby increasing their affordability. Their use can generate significant savings, as they are typically priced at least 25% lower than the innovator product and can even exceed that percentage by a wide margin.<sup>6</sup> This frees up resources that can be used for other healthcare interventions, which is crucial, particularly in pediatrics, where chronic diseases often require costly and prolonged treatments.<sup>7</sup>

About safety, the primary concern has been immunogenicity, i.e., the ability of a biological drug to induce an immune response in the patient. While this is a key consideration for all biologics (including reference products), comparative studies must ensure that the immunogenicity profile of the biosimilar is similar to that of the original.<sup>1</sup> For vulnerable populations such as children, whose immune systems are still developing, active post-marketing pharmacovigilance (phase IV) is of vital importance, including accurate product traceability for the correct attribution of any potential adverse events.

The clinical equivalence between a biosimilar and its reference product is established through comparability studies, which demonstrate that there are no clinically significant differences in terms of effectiveness and safety. It is essential to emphasize that, although they are not exact copies, biosimilars are highly similar to the innovator product, equivalent in terms of ensuring the expected clinical response without increasing the risk of immunogenicity, loss of efficacy, or adverse effects.<sup>2,8</sup>

A cornerstone of biosimilar development is the extrapolation of indications. This allows a biosimilar formally approved for a specific indication to demonstrate equivalence with the reference product, but for other indications, without the need for additional clinical trials for each one, provided that the justification is robust.<sup>1,2</sup> This principle, supported by many leading regulatory agencies, has generated debate, particularly in pediatrics, where extrapolating data from adults is not always directly applicable. However, evidence within this age group is constantly growing and continues to support the use of biosimilars extrapolated to an increasing number of conditions.

By the mid-2010s (2015-2020), key research

on biosimilars in adults and pediatrics marked a milestone in their global adoption. Studies focusing on certain drugs such as infliximab and etanercept, used to treat conditions such as Crohn's disease, ulcerative colitis, juvenile idiopathic arthritis, and pediatric psoriasis, generated robust evidence that directly impacted regulatory decisions. This period consolidated the integration of biosimilars into pediatric clinical protocols and public health policies on an international scale.<sup>8-10</sup>

### Global challenges and regional context, economic impact, and outlook

The adoption of biosimilars worldwide is uneven. Barriers remain in Latin America, although their potential to improve the affordability and sustainability of health systems is recognized. These barriers include the lack of harmonized regulatory frameworks between countries, misinformation, and, as a result, occasional mistrust among professionals and the general public.<sup>6</sup> For example, Argentina's National Administration of Medicines, Food, and Medical Technology (ANMAT), in its Provision 1741/2025, incorporated a Comparability Guide that recognizes a product as a biosimilar if it has the same dose and form of administration as the original, with no differences that affect its safety or improve its effectiveness.

The switching of an original biological product with its biosimilar remains a controversial issue, especially if it does not require the intervention of the prescriber, with its adoption varying according to national or local regulations. In clinical practice, this decision is strongly influenced by the dissemination of information by the various actors involved in these issues (laboratories, researchers, clinicians, and regulators), which affects prescribers' confidence. Only biosimilars with an interchangeability designation can be automatically substituted at the pharmacy (without prescriber intervention), provided that local regulations allow it. For example, to demonstrate interchangeability, the FDA requires comparative analytical studies (and generally no longer specific clinical studies) confirming the safety and effectiveness of biosimilars, with no clinically relevant differences.<sup>2</sup>

In addition, current evidence (including dozens of reports since 2019) indicates that even switching from one biosimilar to another does not affect therapeutic response or increase adverse events.<sup>11</sup> However, as part of good

clinical practice, it is always advisable to monitor the patient's response after any brand switch, whether biological or chemically synthesized (original, generic, or similar), especially in sensitive populations such as pediatrics.

The economic impact of biosimilar use is undeniable, even when analyzing studies in the pediatric population, allowing for significant savings that translate into greater access to treatment for a larger number of patients.<sup>4,6,8</sup> However, despite the benefits, acceptance of biosimilars by healthcare professionals has been variable. Factors such as a lack of clear information, doubts about the quality of approval processes in some countries, and the absence of specific guidelines for pediatric use have contributed to this reluctance.<sup>1,6,8</sup> Continuing education, access to transparent information, and evidence-based communication are crucial to improving confidence and acceptance. In turn, complexities in procurement, dispensing, and sometimes dependence on the provider or payer limit effective access.<sup>6</sup>

In light of these challenges, it is imperative to strengthen public policies that promote the adoption of biosimilars whenever evidence supports it, educating professionals and patients to ensure the traceability of these products. Collaboration between regulatory agencies and alignment with international guidelines could facilitate more equitable and safe access. Local production, together with regulatory harmonization, also represents a valuable strategy for ensuring supply and reducing dependence on imports, a crucial aspect in the face of potential global supply crises.<sup>6</sup>

## CONCLUSIONS

The use of biosimilars is undeniably set to expand in patients of all ages as patents on the original biologics expire. Although there is still a need to strengthen the evidence in the pediatric population, not all leading regulatory agencies worldwide require specific information for this population. Similarly, despite the intrinsic complexity associated with pediatric research, and strengthening the scientific basis for this type of patient, more studies specifically designed for this group are needed, along with active pharmacovigilance and collaborative actions between hospitals, research institutes, and scientific societies. It should also be noted that, to date, the structural and functional equivalence demonstrated between biosimilars and their

reference biologics, together with the absence of significant clinical differences with adults and post-marketing experience in pediatric populations, supports their safe and effective use in pediatrics, as well as fairer and more equitable management because of more efficient reallocation of healthcare resources.

Growing competition and falling prices for advanced biologic medicines are occurring in a context where regulation is evolving alongside evidence to speed access. It is essential that physicians and other healthcare professionals, as well as regulatory agencies and the scientific community at large, continue to collaborate to ensure the safe and effective implementation of biosimilars, maximizing their potential to improve global health, particularly in highly vulnerable populations such as pediatrics. ■

## REFERENCES

1. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*. 2014;124(22):3191-6.
2. Cavazzoni P, Yim S. The Science of Biosimilars-Updating Interchangeability. *JAMA*. 2024;332(15):1235-6.
3. Kvien TK, Betteridge N, Brückmann I, Bodenmüller W, Bryn G, Danese S, et al. Beyond Cost: Observations on Clinical and Patient Benefits of Biosimilars in Real-World Settings. *BioDrugs*. 2025;39(4):537-53.
4. U.S. Food and Drug Administration. Biosimilar and Interchangeable Biologics: More Treatment Choices. FDA. 2023. [Accessed on: July 8, 2025]. Available at: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/biosimilar-and-interchangeable-biologics-more-treatment-choices>
5. European Medicines Agency. Biosimilar medicines: Overview. EMA. 2025. [Accessed on: July 8, 2025]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview>
6. Ortiz-Prado E, Izquierdo-Condoy JS, Vasconez-González JE, Dávila G, Correa T, Fernández-Naranjo R. The Pharmaceutical Market for Biological Products in Latin America: A Comprehensive Analysis of Regional Sales Data. *J Law Med Ethics*. 2023;51(S1):39-61.
7. Dipasquale V, Cucinotta U, Romano C. Biosimilars in Pediatric IBD: Updated Considerations for Disease Management. *Biologics*. 2022;16:57-66.
8. Deeks ED. GP2015: An Etanercept Biosimilar. *BioDrugs*. 2017;31(6):555-8.
9. Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszkiwicz A, Plocek A, Gawronska A, Toporowska-Kowalska E, et al. Switching Between Infliximab Originator and Biosimilar in Paediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. Preliminary Observations. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):127-32.
10. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2304-16.
11. Cohen HP, Bodenmueller W. Additional Data in Expanded Patient Populations and New Indications Support the Practice of Biosimilar-to-Biosimilar Switching. *BioDrugs*. 2024;38(3):331-9.



# Ventilación mecánica invasiva controlada por presión versus controlada por volumen en pediatría. Una revisión narrativa

Pedro Taffarel<sup>1</sup> , Jorge Palmeiro<sup>1</sup> 

## RESUMEN

La asistencia ventilatoria mecánica invasiva (AVMi) es ampliamente utilizada en las unidades de cuidados intensivos pediátricos. La infección respiratoria aguda baja es su principal indicación; se caracteriza por un aumento de las resistencias inspiratorias y espiratorias y disminución de la distensibilidad pulmonar; puede progresar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda, lo cual plantea un desafío en la optimización de la AVMi.

Aunque se presume que los distintos modos ventilatorios no generan diferencias clínicas significativas, en pediatría existe una marcada preferencia por el modo de presión controlada. En cuadros con predominio obstructivo, el modo de volumen controlado garantiza la ventilación independientemente del grado de resistencia inspiratoria, permitiendo extender el tiempo espiratorio y prevenir la hiperinsuflación. En patologías restrictivas, la presión controlada permite ajustar la ventilación a parámetros de protección, con el riesgo potencial de inducir daño por mayor flujo.

Se revisan las bases fisiológicas de los distintos modos ventilatorios y su aplicación clínica.

**Palabras clave:** unidades de cuidado intensivo pediátrico; bronquiolitis; ventilación mecánica; perfiles de flujo.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10730>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10730.eng>

**Cómo citar:** Taffarel P, Palmeiro J. Ventilación mecánica invasiva controlada por presión versus controlada por volumen en pediatría. Una revisión narrativa. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510730.

<sup>1</sup> Unidad de Terapia Intensiva, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

**Correspondencia para Pedro Taffarel:** [pedrotaffarel@hotmail.com](mailto:pedrotaffarel@hotmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

**Recibido:** 2-4-2025

**Aceptado:** 8-7-2025



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

## INTRODUCCIÓN

La asistencia ventilatoria mecánica invasiva (AVMi) es una práctica habitual en unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIP), no exenta de complicaciones.<sup>1</sup> Para mitigar su impacto negativo, se impone la necesidad de programas de formación en AVMi y la adherencia a recomendaciones.<sup>2-5</sup>

En pediatría, el modo ventilatorio de preferencia es el de presión controlada (PC), por sobre el de volumen controlado (VC).<sup>6,7</sup> La elección de cualquiera de estos modos es indistinta en la práctica, ya que los datos disponibles no sugieren ninguna diferencia en los resultados clínicos.<sup>8</sup>

Se han sostenido algunas premisas –no siempre respaldadas por la evidencia– que atribuyen ventajas específicas a ciertos modos ventilatorios. Entre ellas, se postula que el modo PC sería más fisiológico por la forma en que administra el flujo inspiratorio, que permitiría limitar el daño pulmonar inducido, que en patologías restrictivas favorecería el reclutamiento alveolar y la oxigenación, y que resultaría más confortable en ventilación asistida. Por otro lado, el modo VC suele considerarse más adecuado para la evaluación de la mecánica pulmonar y la ventilación en patologías obstructivas.<sup>8,9</sup>

Nos propusimos realizar este manuscrito con el objetivo de abordar los principios fisiológicos de los principales modos ventilatorios y su aplicación en la práctica clínica pediátrica.

## PATRONES CLÍNICOS EN PEDIATRÍA

Se supone que un determinado patrón clínico absoluto (obstructivo o restrictivo) puede orientar el modo ventilatorio por utilizar. Dicha segmentación no es tan clara en pediatría, donde las principales causas de ingreso a AVMi son las de origen respiratorio,<sup>6</sup> entre ellas la infección respiratoria aguda baja (IRAB); el virus sincicial respiratorio (VRS) es su etiología más frecuente.<sup>10-12</sup>

El cambio fisiopatológico en la bronquiolitis es la obstrucción de las vías respiratorias pequeñas, con el consecuente aumento de la resistencia inspiratoria y espiratoria, atrapamiento aéreo, disminución de la distensibilidad pulmonar e hipoxemia. Esto se asocia a colapso alveolar, aumento del espacio muerto y cortocircuito pulmonar.<sup>13</sup> Una proporción de estos pacientes evolucionará a un síndrome de dificultad respiratoria aguda pediátrico (SDRAP).<sup>4</sup> En un estudio realizado en 47 UTIP, el 44 % de

472 lactantes con IRAB (el 75 % con rescate viral) cumplió criterios de SDRAP al día 1 de AVMi.<sup>14</sup>

El tratamiento de la bronquiolitis consiste en medidas de sostén y se apoya en recomendaciones.<sup>15</sup> En su forma grave, puede clasificarse en fenotipos: apneas en menores de 1 mes, patrones obstructivos y/o restrictivos en lactantes de 1 a 6 meses, y una expresión similar al asma en mayores de 6 meses.<sup>16</sup>

Se han publicado escasos estudios que evalúan la mecánica pulmonar en IRAB con AVMi.<sup>17-23</sup> Cruces observó que, en 16 pacientes, el componente elástico del sistema respiratorio involucrado en la presión de trabajo es el más comprometido.<sup>17</sup> En sintonía con este hallazgo, en otra cohorte de 31 pacientes, se halló una correlación lineal entre la distensibilidad y la capacidad residual funcional.<sup>21</sup> Sin embargo, esta asociación podría ser inversa con mayores valores programados de presión espiratoria al final de la espiración (PEEP), dado que estos pacientes tienden a la sobredistensión.<sup>20,21</sup>

Andreolio y Burrati describieron, en cohortes de 64 y 37 lactantes respectivamente (VRS predominante), altas resistencias inspiratorias y espiratorias, acompañadas de distensibilidad disminuida.<sup>18,23</sup>

Lo expuesto refleja que la IRAB no respeta patrones absolutos y que, instaurada la AVMi, la heterogeneidad de este síndrome determina que la ventilación en estos pacientes sea un desafío.

## PRINCIPIOS FISIOLÓGICOS DE LOS MODOS VENTILATORIOS: PRESIÓN CONTROLADA Y VOLUMEN CONTROLADO

A fin de ser didácticos, nos referiremos a la entrega con flujo descendente para el modo PC y flujo constante para el modo VC. Dicha forma de entrega es consecuencia del gradiente de presión entre el ventilador y la presión alveolar.

El modo PC es considerado un modo de baja presión y el gradiente es el resultante entre la presión inspiratoria máxima (PIM) programada y la presión alveolar. A medida que el aire ingresa y aumenta la presión alveolar, el gradiente desciende y, con él, el volumen; como consecuencia, la entrega es exponencial.

El modo VC es considerado un modo de alta presión, en referencia a la presión que ejerce el dispositivo, del orden de los 80 a 5000 cmH<sub>2</sub>O. En consecuencia, a medida que ingresa el aire y aumenta la presión alveolar, el descenso del gradiente es insignificante y el volumen ingresa en forma constante.<sup>24,25</sup>

De esto se deduce que, en PC, el ventilador entrega aire hasta que se igualan la PIM y la presión alveolar (flujo cero), lo que puede coincidir o no con el tiempo inspiratorio (Ti) pautado. En VC, como el gradiente es alto, el volumen se entrega completo dentro del Ti programado, sin necesidad de igualación de presiones (*Figura 1*).

## CONSTANTE DE TIEMPO Y VINCULACIÓN ENTRE LOS MODOS VENTILATORIOS

La constante de tiempo (CT) es un concepto clave para entender cómo funciona la ventilación mecánica. Esta es el producto de la distensibilidad por la resistencia, siendo única, propia del sistema. A fines didácticos, segmentaremos la CT durante la inspiración ( $CT_{INSP}$ ) y durante la espiración ( $CT_{ESP}$ ).

Una CT describe las características de equilibrio entre presión, flujo y volumen entre dos puntos en el circuito paciente-ventilador, representa la segmentación de los tiempos inspiratorios y espiratorios en períodos variables, pero con porcentajes fijos.<sup>26</sup>

En el caso de la  $CT_{ESP}$  el modo ventilatorio actuante es indistinto, dado que la espiración es pasiva y la salida de aire dependerá del gradiente entre la presión alveolar y la atmosférica o PEEP programada. Se estima que con 45 cmH<sub>2</sub>O la mayoría de los alvéolos se encuentran reclutados,<sup>27</sup> por lo que la espiración se comporta como un sistema de baja presión donde la salida de aire será exponencial.

La  $CT_{ESP}$  representa el tiempo en el que dicho cambio exponencial se completaría si la tasa de cambio se mantuviera en su nivel inicial y será el 63 % del volumen pautado en cada CT, así, el 63 %, el 86 %, el 95 %, el 98 % y el 99 % del volumen será exhalado en sucesivas CT.<sup>26</sup> Si el tiempo espiratorio (Te) respeta las cinco CT, se igualarán las presiones en ambos extremos del circuito y la PEEP total [PEEPt = intrínseca (PEEPi) + programada] será igual a la PEEP programada, mientras que, si el Te es menor, la exhalación será incompleta (PEEPt > PEEP)<sup>28</sup> (Anexo: mediciones de  $CT_{ESP}$ )<sup>29</sup>.

En relación con la  $CT_{INSP}$ , en el modo PC se da un fenómeno similar al que se da en espiración, dado el bajo gradiente de presión (PIM - alveolar), la entrega de aire será exponencial hasta igualar las presiones en ambos extremos (flujo cero), cuando se cumplan las cinco  $CT_{INSP}$ . Si esto no sucede antes del Ti programado, no habrá flujo cero, el volumen previsto no será entregado en su totalidad y el gradiente de presión seguirá vigente

al final de la inspiración (*Figura 2*).<sup>17,23,28</sup> Esta premisa también se aplica al modo adaptativo volumen controlado regulado por presión, que intenta garantizar el volumen preestablecido con la menor presión posible.<sup>30,31</sup>

En modo VC, al ser el gradiente de presión amplio, solo seguirá una entrega exponencial si el volumen resultante de ese gradiente es aceptado por el pulmón; como esto es incompatible, y solo se entrega el volumen programado, lo hará en forma constante y asegurado, independiente de la  $CT_{INSP}$  del sistema.

## MODOS VENTILATORIOS Y SU RELACIÓN CON LA PRÁCTICA CLÍNICA

Al comprender la forma de entrega de gas de los modos ventilatorios y su relación con las CT, podemos analizar su impacto en la práctica clínica.

Como se mencionó, difícilmente se presenten patrones ventilatorios absolutos en la práctica habitual, lo que presupone una complejidad a la hora de elegir y programar el modo y los parámetros de AVMI. Sin embargo, mediante un adecuado monitoreo de los distintos componentes de la presión de trabajo, es posible identificar tendencias (*Figura 3*).<sup>17,32,33</sup>

En este apartado, intentaremos reflejar las implicancias de los distintos modos ventilatorios y sus consecuencias según las distintas patologías y otras consideraciones.

### Patología restrictiva (SDRAP)

Tradicionalmente se ha sostenido que, en este tipo de entidad, el modo controlado por presión (PC) favorecería un mayor reclutamiento alveolar y mejor oxigenación, en relación con su particular forma de entrega del gas. En la *Tabla 1*, ejemplo A, se observa que un mayor volumen alveolar (indicativo de reclutamiento) está disponible en forma más precoz para el intercambio gaseoso. Sin embargo, esta afirmación carece de un respaldo sólido en la evidencia disponible.<sup>8</sup>

También se desprende del ejemplo A, dada la  $CT_{INSP}$  baja (baja distensibilidad), que en el tiempo pautado se habrán igualado las presiones entre el ventilador y el alvéolo, y como consecuencia la PIM y la presión meseta (PM: presión en vía aérea al final de la inspiración) serán idénticas. Esto permite evaluar en forma directa la presión de distensión (*driving pressure*) (DP: PM - PEEP) y ajustarla a parámetros de protección (<15 cmH<sub>2</sub>O).<sup>3-5</sup>

En relación con la  $CT_{ESP}$ , una adecuada PEEP que evite el colapso alveolar permitiría prolongarla como consecuencia del mayor gradiente de presión, posibilitando el vaciado.<sup>26</sup>

### Patología obstructiva con aumento de la resistencia inspiratoria

En la *Tabla 1*, ejemplo B, se observa que, en PC, al finalizar el  $Ti$  aún habrá gradiente de presión en el circuito ventilador-paciente. Como consecuencia, la PIM será mayor a la PM y el volumen administrado será menor que el previsto. Esto es puesto en evidencia en un reciente estudio de laboratorio, que evalúa la ventilación con flujo desacelerado y demuestra la sobreestimación de la PIM frente a la PM al aumentar la resistencia en los tubos endotraqueales (TET) más pequeños, mediante mediciones de la presión traqueal y eliminando el componente de resistencia del TET.<sup>28</sup> En concordancia, estudios clínicos resaltan esta particularidad. Buratti demostró que la PIM no resulta precisa para estimar la PM en

lactantes con IRAB, con una diferencia media de  $7,3 \text{ cmH}_2\text{O}$ .<sup>23</sup>

Esto adquiere relevancia, ya que el aumento de resistencias inspiratorias y espiratorias es un fenómeno común en la AVMI pediátrica. Bruno, en un estudio con 113 pacientes (mediana de edad: 5 meses), evidenció resistencias elevadas no solo en aquellos con diagnóstico de enfermedad obstructiva, sino también en la cohorte con lesión pulmonar.<sup>19</sup>

Como se mencionó, la IRAB es heterogénea en su presentación.<sup>16</sup> Cruces compara una cohorte de pacientes con asma grave ( $n = 11$ ) con otra de bronquiolitis grave ( $n = 16$ ) y establece como valor discriminador entre ambas entidades una diferencia PIM - PM de  $8,7 \text{ cmH}_2\text{O}$  para el grupo asma.<sup>34</sup>

Las alternativas para asegurar la entrega de volumen en modo PC son aumentar la PIM o prolongar el  $Ti$  (*Figura 2*), con el riesgo de reducir el  $Te$  y favorecer la hiperinsuflación. Otra opción es ventilar en VC (*Tabla 1*, ejemplo B), donde la ventilación se asegura durante el  $Ti$  programado,

**TABLA 1. Patrones clínicos y modos ventilatorios**

<b>Ejemplo A:</b> Patrón restrictivo. Paciente de 2 meses de edad y 8 kg de peso, con diagnóstico de IRAB con $CT_{insp.}$ de 0,1 segundos y parámetros de la AVMI con un $Ti$ de 0,5 segundos y $VT$ de 6 ml/kg				
Presión controlada			Volumen controlado	
Tiempo	CT	Volumen	Tiempo	Volumen
0,1	1	30 ml	0,1	9,6 ml
0,2	2	41 ml	0,2	19 ml
0,3	3	45 ml	0,3	29 ml
0,4	4	47 ml	0,4	38 ml
0,5	5	48 ml	0,5	48 ml

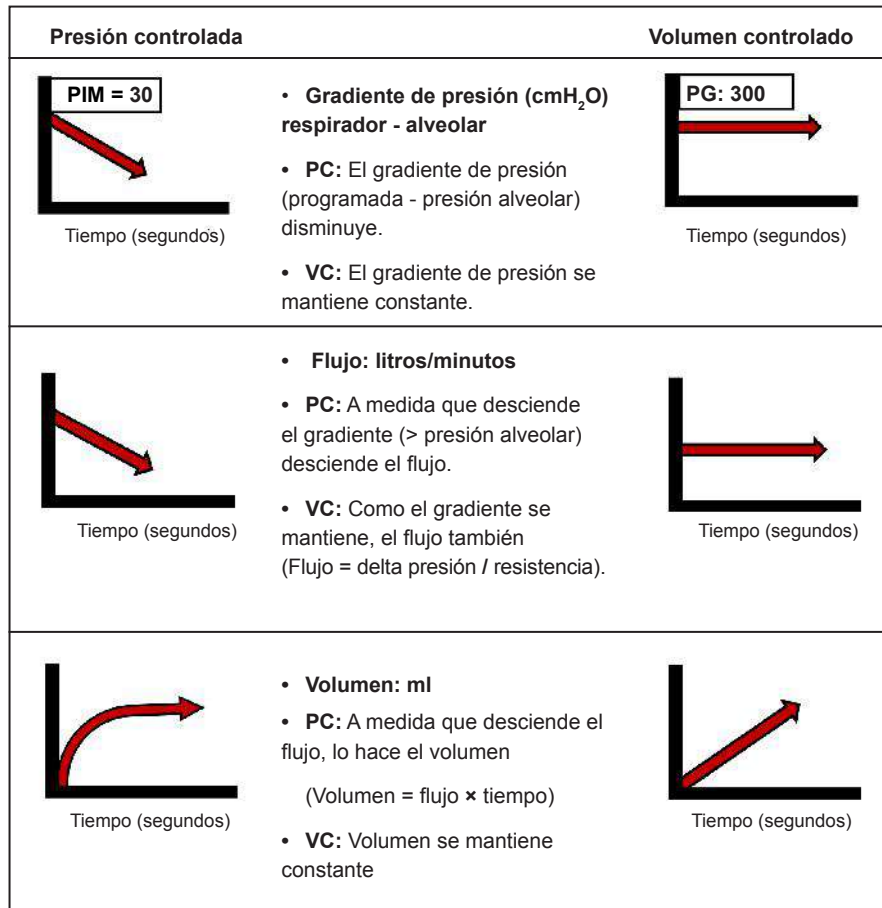
*En poco más de la mitad del  $Ti$  programado, en el modo PC se habrá entregado el 95 % del volumen previsto (3 CT) dada su entrega exponencial, mientras que solo se habrá entregado el 60 % en el modo VC, dada su entrega constante.*

<b>Ejemplo B:</b> Patrón obstructivo. Paciente de 2 meses de edad y 8 kg de peso, con diagnóstico de IRAB con $CT_{insp.}$ de 0,3 segundos y parámetros de la AVMI con un $Ti$ de 0,5 y $VT$ de 6 ml/kg				
Presión controlada			Volumen controlado	
Tiempo	CT	Volumen	Tiempo	Volumen
0,1	-	-	0,1	9,6 ml
0,2	-	-	0,2	19 ml
0,3	1	30 ml	0,3	29 ml
0,4	-	-	0,4	38 ml
0,5	1,7	37 ml	0,5	48 ml

*Al finalizar el tiempo programado ( $Ti$ ), en el modo PC solo se habrá administrado el 78 % (1,7 CT) del volumen previsto, mientras que en el modo VC se habrá entregado el volumen total.*

IRAB: infección respiratoria aguda baja;  $CT_{insp.}$ : constante de tiempo inspiratoria;  $Ti$ : tiempo inspiratorio; AVMI: asistencia ventilatoria mecánica invasiva;  $VT$ : volumen corriente. Tiempo: en segundos.

FIGURA 1. Forma de entrega de gas de los modos ventilatorios



PC: presión controlada; VC: volumen controlado; PIM: presión inspiratoria máxima (cmH<sub>2</sub>O); PG: presión generadora (cmH<sub>2</sub>O); \* 300 cmH<sub>2</sub>O: número arbitrario a modo de ejemplo.  
 Extraído y modificado de Manual de Ventilación Mecánica Pediátrica y Neonatal.<sup>24</sup>

permitiendo un Te suficiente para el vaciado.

Esta última opción implica un aumento de la PIM. Este fenómeno se da en VC debido a que el componente resistivo friccional se mantiene invariable y se superpone al viscoelástico (retracción pulmonar) al final de la inspiración. En cambio, en PC se da en serie, con mayor componente friccional al principio de la inspiración (mayor flujo), seguido del componente viscoelástico, sin superposición.<sup>32</sup>

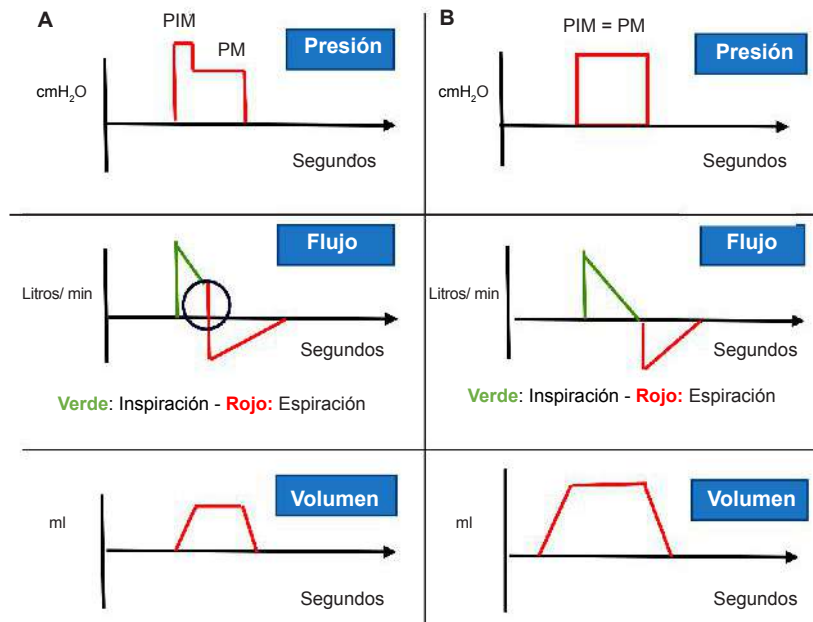
### Patología obstructiva con aumento de la resistencia espiratoria

La segmentación de resistencia inspiratoria y espiratoria solo persigue fines pedagógicos ya que, en patologías obstructivas, ambas estarán afectadas.

La fase espiratoria es un fenómeno pasivo, con pendiente de flujo desacelerado, exponencial. En el inicio de la espiración, el mayor gradiente de presión es responsable del mayor flujo. Las sucesivas CT se prolongan, dado que el flujo se atenúa (menor delta presión y mayor resistencia), pudiendo llevar al colapso distal de las vías aéreas pequeñas.<sup>26</sup>

La PEEP<sub>t</sub> solo será igual a la PEEP programada cuando el Te albergue 5 CT y el flujo sea cero; de lo contrario, habrá hiperinsuflación.<sup>26</sup> Esta puede no observarse mediante la curva de flujo-tiempo o pausa espiratoria, consecuencia del colapso de la vía aérea distal; la PM es el marcador adecuado para evaluar el grado de atrapamiento. El agregado de PEEP extrínseca en esta circunstancia cumpliría el rol de "stent mecánico" de las vías obstruidas, acortando la CT<sub>ESP</sub> y permitiendo su vaciado (Figura 4).<sup>35</sup>

FIGURA 2. Modo presión controlada, relación constante de tiempo inspiratoria y tiempo espiratorio



A) Si el  $T_i$  es menor que las 5  $CT$  inspiratorias, el flujo no llega a cero, existiendo gradiente de presión al finalizar la inspiración ( $PIM > PM$ ). Se habrá entregado menos volumen.  
 B)  $PIM$  solo será igual  $PM$ , si  $T_i$  alberga las 5  $CT$ , llegando a flujo cero.  
 PC: presión controlada;  $CT$ : constante de tiempo;  $PIM$ : presión inspiratoria máxima;  $PM$ : presión meseta;  $T_i$ : tiempo inspiratorio.  
 Elaboración propia.

### Modos ventilatorios y mecánica pulmonar

Se presupone que la mecánica pulmonar es más fiable en modo VC. Cruces evaluó esa hipótesis en 18 pacientes con SDRAP (mediana de edad: 5 meses) y observó que en el modo VC había mayor  $PIM$ , mayor componente viscoelástico (curva de presión, segundo descenso de  $PIM$  a  $PM$ ) y menor pico flujo inspiratorio (7 vs. 21 L/min). No se encontraron diferencias en  $PM$ ,  $DP$  y auto- $PEEP$ .<sup>32</sup>

En conclusión, ambos modos permiten evaluar la mecánica pulmonar; sin embargo, el modo PC subestima el componente viscoelástico, lo cual reviste importancia clínica, ya que el verdadero marcador de daño pulmonar, la presión de distensión o  $DP$ , debería incluir ese componente. Además, el modo PC genera un flujo tres veces mayor, lo que podría contribuir al daño pulmonar inducido por el respirador.

### Modos ventilatorios y lesión pulmonar

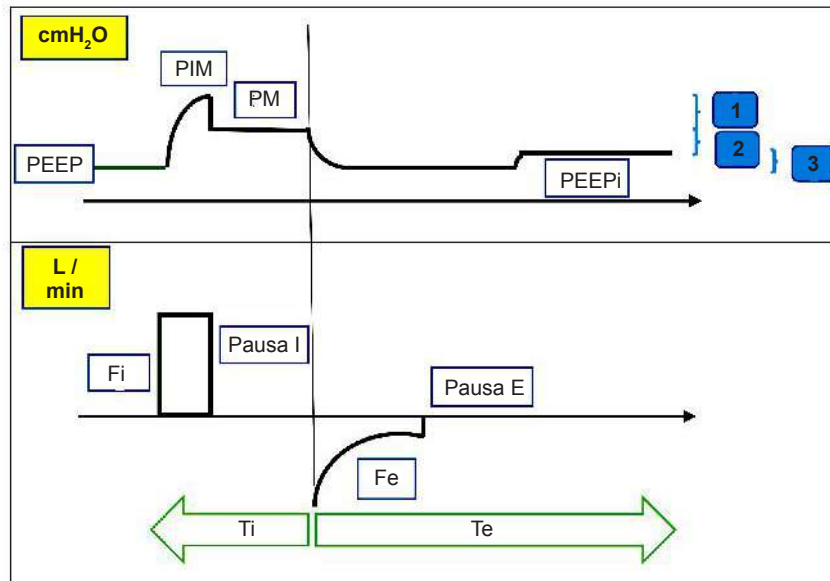
En 2016 aparecieron dos nuevos conceptos: *poder mecánico*, que engloba todos los factores implicados en la  $AVMi$  y en su conjunto constituyen una única variable física, la energía entregada en el tiempo al sistema respiratorio; y el *ergotrauma*, que describe la lesión inducida de

una forma global y dinámica, consecuencia entre el grado de deformación (“*strain*”, deformación = volumen corriente / capacidad residual funcional) y tensión (“*stress*”, tensión = delta de presión transpulmonar) desarrollado por el poder mecánico.<sup>36</sup>

Los perfiles de flujos entregan la misma cantidad de energía al final de la inspiración, pero los desacelerados lo hacen en mayor porcentaje más temprano y los constantes trasladan la carga de energía de manera uniforme.<sup>37</sup> En la *Tabla 1*, ejemplo A, se observa que, al finalizar el  $T_i$ , ambos modos ventilatorios habrán entregado igual volumen (igual *strain*), pero en la primera  $CT_{INSPI}$  el modo PC habrá entregado tres veces más volumen. La consecuencia es una mayor velocidad de deformación de las unidades alveolares respecto al tiempo (*strain rate* = capacidad residual funcional / flujo).<sup>38</sup>

La potencialidad del daño inducido por el flujo desacelerado fue abordada por Percy, quien compara en 185 pacientes con SDRAP (mediana edad: 8,3 años) el poder mecánico con flujo cuadrado y desacelerado, hallando en PC mayor poder mecánico (0,49 vs. 0,46 J/m), con relevancia clínica incierta.<sup>39</sup>

FIGURA 3. Mecánica pulmonar



La presión de trabajo del sistema respiratorio es la presión necesaria para superar las fuerzas de fricción, las fuerzas elásticas y la impedancia, y puede calcularse aplicando la ecuación de movimiento:  $V_t / C. est + R_i \times Flujo + PPEP_i$   
 Se pueden distinguir 3 componentes: resistivo:  $PIM - PM$  (1); elástico:  $PM - PEEP$  total (2) y umbral de carga:  $PEEP$  total -  $PEEP$  (3).

**Fórmulas:**

- Resistencia inspiratoria:  $(PIM - PM / \text{flujo inspiratorio}) \times 60$
- Resistencia espiratoria  $(PM - PEEP / \text{flujo espiratorio}) \times 60$
- Distensibilidad estática:  $V_t / PM - PEEP$
- Constante de tiempo:  $\text{distensibilidad estática} \times \text{resistencia (I o E)} / 1000$

*Vt: volumen corriente; C. est: distensibilidad estática; Ri: resistencia inspiratoria; PIM: presión inspiratoria máxima; PEEP: presión positiva al final de la espiracion; PM: presión meseta; PEEPi: PEEP intrínseca; Fi y Fe: flujo inspiratorio y espiratorio; Pausa I y E: pausa inspiratoria y espiratoria; Ti y Te: tiempo inspiratorio y espiratorio (segundos).  
 Extraído y modificado de Cruces<sup>17, 32</sup> y Newth.<sup>33</sup>*

**Modos ventilatorios en respiraciones activadas por el paciente (asistidas)**

Dado que el modo PC entrega volumen hasta igualar las presiones en ambos extremos del circuito (PIM y alveolar), ante un esfuerzo del paciente y consecuente descenso de la presión pleural (*ergo* alveolar), dicho gradiente será mayor y, en consecuencia, también lo será el volumen entregado (*Figura 5*), que redundará en menor trabajo respiratorio y en menos disincronías, debido a la administración de mayor volumen en la fase inicial.<sup>8,40</sup> Esto puede traer aparejado un eventual riesgo de lesión autoinducida (PSILI, *patient self-induced lung injury*), dado que la DP no es la que refleja el respirador, sino el gradiente resultante entre la PIM y la presión alveolar que se tiende a negativizar.<sup>41</sup> En cambio, en VC la administración del volumen será fija, independiente de la mayor demanda.


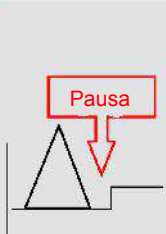

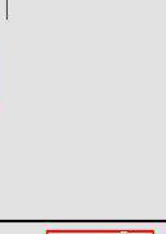

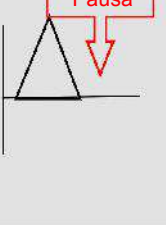
En esto se sustenta la premisa de que, en pacientes con ventilación activa, el modo PC es más confortable y disminuye el trabajo respiratorio, salvo que en VC se adecue el flujo a la demanda.

**COMENTARIOS**

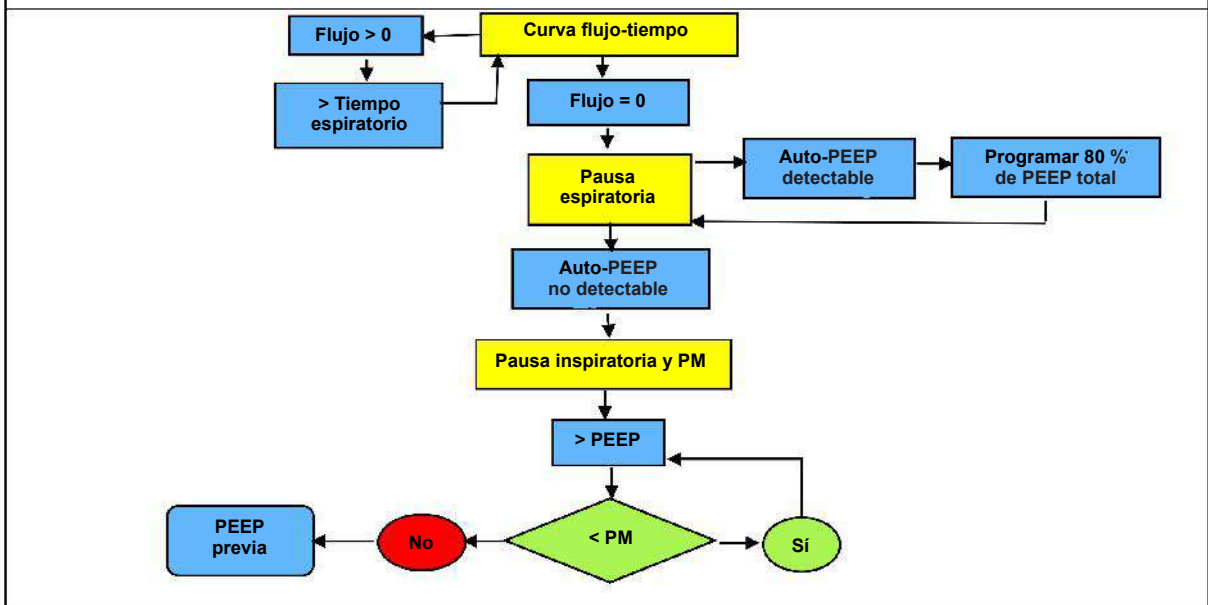
En patologías obstructivas, impresiona lógico ventilar en VC, ya que garantiza la entrega en el Ti programado y permite ajuste de frecuencia y el Te tendiente a evitar la hiperinsuflación. Es importante monitorear la PM y compararla con la PEEP que estamos programando, lo que permite detectar y tratar la auto-PEEP oculta.<sup>42</sup>

En patologías restrictivas, la ventilación en VC con el agregado de pausa inspiratoria permite la evaluación de la mecánica pulmonar y ajustar los parámetros de protección. En este contexto, podría ser atractivo ventilar en modo PC, donde la PIM será igual a la PM (si el flujo es igual

FIGURA 4. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la hiperinsuflación

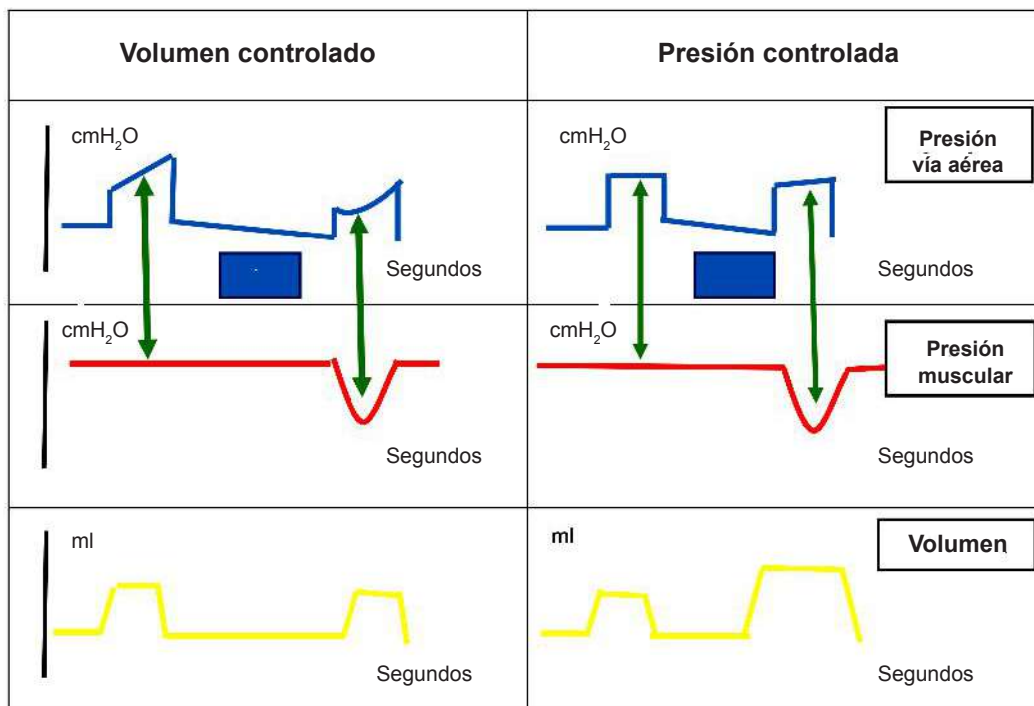
Nombre		Mecanismo	Curva de flujo-tiempo	Pausa espiratoria	Tratamiento
Hiperinsuflación dinámica		Atrapamiento aéreo dinámico tiempo dependiente			Aumentar tiempo espiratorio
Hiperinsuflación no dinámica	Medible	Atrapamiento aéreo dependiente de la PEEP debido a colapso distal (efecto Venturi)			Aumentar PEEP
	NO medible	Atrapamiento aéreo dependiente de la PEEP por mecanismo valvular unidireccional debido a secreciones			Aumentar PEEP

Algoritmo de tratamiento frente a hiperinsuflación



PEEP: presión espiratoria al final de espiración; PM: presión meseta.  
 Extraído y modificado de Manual de Ventilación Mecánica Pediátrica y Neonatal.<sup>35</sup>

FIGURA 5. Modos ventilatorios en respiraciones asistidas



En VC la presión en las vías respiratorias disminuye cuando aumenta la presión muscular y se mantiene la PT. En PC la respiración activa provoca un aumento de la PT cuando la presión en las vías respiratorias es constante, otorgando mayor volumen. PT: presión transpulmonar; VC: volumen controlado; PC: presión controlada. Extraído y modificado de Rittayamai.<sup>8</sup>

a 0), permitiendo evaluar en forma directa la DP. Además, al mantenerse esta constante, es posible titular la PEEP para mejor distensibilidad (mayor volumen corriente).<sup>43,44</sup>

Si bien esto podría implicar un riesgo de volutrauma, el verdadero problema radica en la mala distensibilidad. El volumen corriente es, en realidad, una consecuencia de esta alteración y puede ajustarse dentro de un rango seguro (6 a 8 ml/kg), e incluso superar ese valor, siempre que se mantengan parámetros protectores, como una presión de distensión (DP) adecuada.<sup>45,46</sup>

### CONCLUSIÓN

El modo VC se justifica por su base fisiológica y posibilidad de monitoreo. Aunque el modo PC podría ser útil en enfermedades restrictivas, su empleo debe sopesarse frente al riesgo potencial asociado a la velocidad de deformación (*strain rate*). ■

### Agradecimiento

Al Dr. Alberto Medina, por la revisión y sugerencias desinteresadas del presente manuscrito.

El material complementario que acompaña este artículo se presenta tal como ha sido remitido por los autores. Se encuentra disponible en: [https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10730\\_ACT\\_Taffarel\\_Anexo.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10730_ACT_Taffarel_Anexo.pdf)

### REFERENCIAS

1. Angurana SK, Sudeep KC, Prasad S. Ventilator-induced lung injury in children. *J Pediatr Crit Care*. 2023;10(3):107-14.
2. Keller JM, Claar D, Ferreira JC, Chu DC, Hossain T, Carlos WG, et al. Mechanical ventilation training during graduate medical education: perspectives and review of the literature. *J Grad Med Educ*. 2019;11(4):389-401.
3. Kneyber MC, De Luca D, Calderini E, Jarreau PH, Javouhey E, Lopez-Herce J, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med*. 2017;43(12):1764-80.
4. Emeriaud G, López-Fernández YM, Iyer NP, Bembea M, Agulnik A, Barbaro RP, et al. Executive summary of the second international guidelines for the diagnosis and management of pediatric acute respiratory distress syndrome (PALICC-2). *Pediatr Crit Care Med*. 2023;24:143-68.
5. Wong JJM, Dang H, Gan CS, Phan PH, Kurosawa H, Aoki K, et al. Lung-Protective Ventilation for Pediatric

- Acute Respiratory Distress Syndrome: A Nonrandomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2024;52(10):1602-11.
6. van Vliet R, van Meenen DM, Blokpoel RG, Woerlee GJM, Paulus F, Schultz MJ, et al. Ventilator Settings in Critically Ill Pediatric Patients (VESPer): insights from a European Registry. *Intensive Care Med Paediatr Neonatal*. 2025;3:12.
  7. Fariás JA, Fernández A, Monteverde E, Flores JC, Baltodano A, Menchaca A, et al. Mechanical ventilation in pediatric intensive care units during the season for acute lower respiratory infection: a multicenter study. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(2):158-64.
  8. Rittayamai N, Katsios CM, Beloncle F, Friedrich JO, Mancebo J, Brochard L. Pressure-controlled vs volume-controlled ventilation in acute respiratory failure: a physiology-based narrative and systematic review. *Chest*. 2015;148(2):340-55.
  9. Garnero AJ, Abbona H, Gordo-Vidal F, Hermosa-Gelbard C. Modos controlados por presión versus volumen en la ventilación mecánica invasiva. *Med Intensiva*. 2013;37(4):292-8.
  10. Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JS, et al. 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.
  11. Dalziel SR, Haskell L, O'Brien S, Borland ML, Plint AC, Bahl FE, et al. Bronchiolitis. *Lancet*. 2022;400(10349):392-406.
  12. Bardach A, Rey-Ares L, Cafferata ML, Cormick G, Romano M, Ruvinsky S, et al. Systematic review and meta-analysis of respiratory syncytial virus infection epidemiology in Latin America. *Rev Med Virol*. 2014;24(2):76-89.
  13. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med*. 2016;374(1):62-72.
  14. Karsies T, Shein SL, Diaz F, Vasquez-Hoyos P, Alexander R, Pon S, et al. Prevalence of Bacterial Codetection and Outcomes for Infants Intubated for Respiratory Infections. *Pediatr Crit Care Med*. 2024;25(7):609-20.
  15. Milési C, Baudin F, Durand P, Emeriaud G, Essouri S, Pouyau R, et al. Clinical practice guidelines: management of severe bronchiolitis in infants under 12 months old admitted to a pediatric critical care unit. *Intensive Care Med*. 2023;49(1):5-25.
  16. Mortamet G, Milési C, Emeriaud G. Severe acute bronchiolitis or the new "Lernaean Hydra": one body and many faces. *Intensive Care Med Paediatr Neonatal*. 2023;1:2.
  17. Cruces P, González-Dambrauskas S, Quilodrán J, Valenzuela J, Martínez J, Rivero N, et al. Respiratory mechanics in infants with severe bronchiolitis on controlled mechanical ventilation. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):129.
  18. Andreolio C, Piva JP, Bruno F, da Rocha TS, Garcia PC. Airway resistance and respiratory compliance in children with acute viral bronchiolitis requiring mechanical ventilation support. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(1):88-93.
  19. Bruno F, Andreolio C, Garcia PC, Piva J. The relevance of airway resistance in children requiring mechanical ventilatory support. *Pediatr Crit Care Med*. 2022;23(10):e483-8.
  20. Cruces P, Revenco S, Caviedes P, Díaz F. Respiratory System Compliance Accurately Assesses the "Baby Lung" in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(7):890-3.
  21. Ferraz IDS, Carioca FDL, Junqueira FMD, Oliveira MS, Duarte GL, Foronda FK, et al. The impact of PEEP on mechanical power and driving pressure in children with pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(12):3593-600.
  22. Junqueira F, Ferraz IS, Campos FJ, Matsumoto T, Brandao MB, Nogueira RJ, et al. The impact of increased PEEP on hemodynamics, respiratory mechanics, and oxygenation in pediatric ARDS. *Respir Care*. 2024;69(11):1409-16.
  23. Buratti CR, Andreolio C, Bruno F, Andrade LB, Marcon M, Navarro N, et al. Peak inspiratory pressure lacks accuracy to estimate plateau pressure in infants with severe obstructive lower airway disease. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(12):3518-23.
  24. Modesto i Alapont V, Medina Villanueva A, Aguar Carrascosa M, Vivanco Allende A, et al. Fisiología de la respiración. Física de la ventilación mecánica. En: Medina Villanueva A, Garcia Cuscó M, López Fernández M, Modesto i Alapont V, Pons Ódena M, Parrilla Parrilla J, et al. Manual de Ventilación Mecánica Pediátrica y Neonatal. 6ta ed. Las Palmas de Gran Canaria: Tesela; 2021:66-111.
  25. Young JD, Sykes MK. Assisted ventilation. 1. Artificial ventilation: history, equipment and techniques. *Thorax*. 1990;45(10):753-8.
  26. Depta F, Kallet RH, Gentile MA, Kassis ENB. Expiratory time constants in mechanically ventilated patients: rethinking the old concept—a narrative review. *Intensive Care Med Exp*. 2025;13(1):40.
  27. Gattinoni L, Collino F, Maiolo G, Rapetti F, Romitti F, Tonetti T, et al. Positive end-expiratory pressure: how to set it at the individual level. *Ann Transl Med*. 2017;5(14):288.
  28. Werder D, Stankovic N, Zander MO, Serfözö P, Erb TO, Hammer J, et al. Influence of inspiratory resistors on tracheal pressure during ventilation with decelerating flow. *Intensive Care Med Paediatr Neonatal*. 2025;3:13.
  29. Keller M, Applefeld W, Acho M, Lee BW. How I teach auto-PEEP: applying the physiology of expiration. *ATS Sch*. 2022;3(4):610-24.
  30. Medina A, Modesto-Alapont V, Lobete C, Vidal-Micó S, Álvarez-Caro F, Pons-Odena M, et al. Is pressure-regulated volume control mode appropriate for severely obstructed patients? *J Crit Care*. 2014;29(6):1041-5.
  31. Medina A, Modesto-Alapont V, del Villar Guerra P, Redal MR, Cambra AM, Rey C, et al. Control del volumen regulado por presión frente a ventilación con control del volumen en pacientes con obstrucción grave. *Med Intensiva*. 2015;40(4):250-2.
  32. Cruces P, Moreno D, Revenco S, Ramirez, Díaz F. Plateau pressure and driving pressure in volume- and pressure-controlled ventilation: comparison of frictional and viscoelastic resistive components in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2023;24(9):750-9.
  33. Newth CJ, Ross PA. Invasive Respiratory Support in Critical Pediatric Asthma. *Respir Care*. 2025;70(6):777-93.
  34. Cruces P, Alcántar V, Caviedes P, Díaz F. Critical asthma in infancy and toddlers: How can we mechanically discriminate from critical bronchiolitis? *Pediatr Pulmonol*. 2025;60(1):e27386.
  35. Oyágüez Ugidos P, Reyes Domínguez S, Modesto Alapont V, et al. Ventilación mecánica en la exacerbación de la patología pulmonar obstructiva crónica. En: Medina Villanueva A, Garcia Cuscó M, López Fernández M, Modesto i Alapont V, Pons Ódena M, Parrilla Parrilla J, et al. Manual de Ventilación Mecánica Pediátrica y Neonatal. 6ta ed. Las Palmas de Gran Canaria: Tesela; 2021:1238-64.
  36. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Hermann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: The mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1567-75.
  37. Thornton LT, Marini JJ. Optimized ventilation power to avoid VILI. *J Intensive Care*. 2023;11(1):57.
  38. Modesto I Alapont V, Aguar Carrascosa M, Medina Villanueva A. "Stress, strain y potencia mecánica. ¿Es la ingeniería de materiales la respuesta para prevenir la lesión

- inducida por el ventilador?" *Med Intensiva*. 2019;43(3):165-75.
39. Percy AG, Keim G, Bhalla AK, Yehya N. Mechanical power in decelerating flow versus square flow ventilation in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2024;141(6):1095-104.
  40. Talias I, Brochard LJ, Gattarello S, Wunsch H, Junhasavasdikul D, Bosma KJ, et al. The physiological underpinnings of life-saving respiratory support. *Intensive Care Med*. 2022;48(10):1274-86.
  41. Bellani G, Grassi A, Sosio S, Gatti S, Kavanagh BP, Pesenti A, et al. Driving pressure is associated with outcome during assisted ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2019;131(3):594-604.
  42. Stewart TE, Slutsky AS. Occult, occult auto-PEEP in status asthmaticus. *Crit Care Med*. 1996;24(3):379-80.
  43. Venkataraman ST. Personalized lung-protective ventilation in children—Is it possible? *J Pediatr Crit Care*. 2023;10(4):153-62.
  44. Ter Horst J, Rimensberger PC, Kneyber MC. What every paediatrician needs to know about mechanical ventilation. *Eur J Pediatr*. 2024;183(12):5063-70.
  45. Goligher EC, Costa ELV, Yarnell CJ, Brochard LJ, Stewart TE, Tomlinson G, et al. Effect of Lowering Vt on Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome Varies with Respiratory System Elastance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:1378-85.
  46. de Jager P, Burgerhof JG, van Heerde M, Albers MJ, Markhorst DG, Kneyber MC. Tidal volume and mortality in mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Med*. 2014;42(12):2461-72.

# Pressure control versus volume control invasive mechanical ventilation in pediatrics: A narrative review

Pedro Taffarel<sup>1</sup> , Jorge Palmeiro<sup>1</sup> 

## ABSTRACT

Invasive mechanical ventilation (IMV) is widely used in pediatric intensive care units. Acute lower respiratory infection is its primary indication; it is characterized by increased inspiratory and expiratory resistance, as well as decreased lung compliance. It can progress to acute respiratory distress syndrome, which poses a challenge in optimizing IMV.

Although different ventilatory modes are not presumed to generate significant clinical differences, there is a marked preference for the pressure control mode in pediatrics. In predominantly obstructive conditions, volume control mode ensures ventilation regardless of the degree of inspiratory resistance, allowing for extended expiratory time and preventing hyperinflation. In restrictive conditions, pressure control enables ventilation to be adjusted to protective parameters, albeit with the potential risk of inducing damage due to higher flow rates.

The physiological basis of the different ventilation modes and their clinical application are reviewed.

**Keywords:** *pediatric intensive care units; bronchiolitis; mechanical ventilation; flow profiles.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10730>.eng

**To cite:** Taffarel P, Palmeiro J. Pressure control versus volume control invasive mechanical ventilation in pediatrics: A narrative review. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510730.

<sup>1</sup> Intensive Care Unit, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Autonomous City of Buenos Aires. Argentina.

**Correspondence to** Pedro Taffarel: [pedrotaffarel@hotmail.com](mailto:pedrotaffarel@hotmail.com)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 4-2-2025

**Accepted:** 7-8-2025



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

## INTRODUCTION

Invasive mechanical ventilation (IMV) is a common practice in pediatric intensive care units (PICUs), not without complications.<sup>1</sup> To mitigate its adverse impact, training programs in IMV and adherence to recommendations are necessary.<sup>2-5</sup>

In pediatrics, the preferred ventilatory mode is pressure control (PC) over volume control (VC).<sup>6,7</sup> The choice of either mode is interchangeable in practice, as the available data do not suggest any difference in clinical outcomes.<sup>8</sup>

Some assumptions –not always supported by evidence– have been made that attribute specific advantages to certain ventilation modes. Among them, it is postulated that PC mode would be more physiological due to the way it administers inspiratory flow; would limit induced lung damage; in restrictive conditions would promote alveolar recruitment and oxygenation, and would be more comfortable during assisted ventilation.<sup>8,9</sup> On the other hand, VC mode is usually considered more suitable for assessing lung mechanics and ventilation in obstructive conditions.<sup>8,9</sup>

We set out to write this manuscript to address the physiological principles of the main ventilatory modes and their application in pediatric clinical practice.

## CLINICAL PATTERNS IN PEDIATRICS

It is assumed that a specific absolute clinical pattern (obstructive or restrictive) can guide the choice of ventilation mode. This segmentation is not as precise in pediatrics, where the leading causes of admission to IMV are respiratory in origin,<sup>6</sup> including acute lower respiratory infection (ALRI), with respiratory syncytial virus (RSV) being the most common etiology.<sup>10-12</sup>

The pathophysiological changes in bronchiolitis include obstruction of the small airways, resulting in a consequent increase in inspiratory and expiratory resistance, air trapping, decreased lung compliance, and hypoxemia. This is associated with alveolar collapse, increased dead space, and pulmonary shunting.<sup>13</sup> A proportion of these patients will progress to pediatric acute respiratory distress syndrome (PARDS).<sup>4</sup> In a study of 47 PICUs, 44% of 472 infants with ALRI (75% with viral rescue) met criteria for PARDS on day 1 of IMV.<sup>14</sup>

The treatment of bronchiolitis consists of supportive measures and is based on recommendations.<sup>15</sup> In its severe form, it can be classified into phenotypes: apnea in infants

younger than 1 month, obstructive and/or restrictive patterns in infants aged 1 to 6 months, and asthma-like expression in infants older than 6 months.<sup>16</sup>

Few studies have evaluated lung mechanics in ALRI with IMV.<sup>17-23</sup> Cruces observed that, in 16 patients, the elastic component of the respiratory system, which is involved in working pressure, is the most compromised.<sup>17</sup> In line with this finding, in another cohort of 31 patients, a linear correlation was found between distensibility and functional residual capacity.<sup>21</sup> However, this association could be reversed with higher programmed positive end-expiratory pressure (PEEP) values, given that these patients tend to overdistention.<sup>20,21</sup>

Andreolio and Burrati described, in cohorts of 64 and 37 infants, respectively (predominantly RSV), high inspiratory and expiratory resistances, accompanied by decreased distensibility.<sup>18,23</sup>

These findings show that ALRI does not follow absolute patterns and that, once IMV is established, the heterogeneity of this syndrome makes ventilation in these patients challenging.

## PHYSIOLOGICAL PRINCIPLES OF VENTILATION MODES: PRESSURE CONTROL AND VOLUME CONTROL

For educational purposes, we will refer to downward flow delivery for PC mode and constant flow delivery for VC mode. This form of delivery is a consequence of the pressure gradient between the ventilator and the alveolar pressure.

PC mode is considered a low-pressure mode, and the gradient is the result of the programmed peak inspiratory pressure (PIP) and alveolar pressure. As air enters and alveolar pressure increases, the gradient decreases and, with it, the volume; as a result, delivery is exponential.

VC mode is considered a high-pressure mode, referring to the pressure exerted by the device, in the range of 80 to 5000 cmH<sub>2</sub>O. Consequently, as air enters and alveolar pressure increases, the decrease in gradient is negligible, and the volume enters at a constant rate.<sup>24,25</sup>

It follows that, in PC, the ventilator delivers air until the PIP and alveolar pressure are equal (zero flow), which may or may not coincide with the prescribed inspiratory time (Ti). In VC, as the gradient is high, the volume is delivered entirely within the programmed Ti, without the need for pressure equalization (*Figure 1*).

## TIME CONSTANT AND LINK BETWEEN VENTILATION MODES

The time constant (TC) is a key concept for understanding how mechanical ventilation works. It is a product of compliance by resistance, being unique, proper to the system. For educational purposes, we will divide the TC into two segments: during inspiration (TCi) and during exhalation (TCe).

A TC describes the characteristics of equilibrium between pressure, flow, and volume between two points in the patient-ventilator circuit, representing the segmentation of inspiratory and expiratory times into variable periods but with fixed percentages.<sup>26</sup>

In the case of TCe, the ventilatory mode is indifferent, as exhalation is passive and airflow depends on the gradient between alveolar pressure and atmospheric pressure or programmed PEEP. It is estimated that with a pressure of 45 cmH<sub>2</sub>O, most alveoli are recruited,<sup>27</sup> resulting in expiration behaving as a low-pressure system, where airflow is exponential.

The TCe represents the time it would take for this exponential change to be completed if the rate of change remained at its initial level, and will be 63% of the volume set at each TC. Thus, 63%, 86%, 95%, 98%, and 99% of the volume will be exhaled in successive TC.<sup>26</sup> If the expiratory time (Te) respects the five TCs, the pressures at both ends of the circuit will be equalized, and the total PEEP (PEEPt = intrinsic [PEEPi] + programmed) will be equal to the programmed PEEP. At the same time, if the Te is shorter, exhalation will be incomplete (PEEPt > PEEP)<sup>28</sup> (Appendix: TCe measurements).<sup>29</sup>

In relation to the TCi, in PC mode, there is a phenomenon similar to that which occurs during expiration, given the low pressure gradient (PIP - alveolar), the air delivery will be exponential until the pressures at both ends are equal (zero flow), when the five TC are met. If this does not happen before the programmed Ti, there will be no zero flow, the expected volume will not be delivered in its entirety, and the pressure gradient will remain in effect at the end of inspiration (Figure 2).<sup>17,23,28</sup> This premise also applies to the adaptive pressure-regulated volume control mode, which attempts to ensure the preset volume with the lowest possible pressure.<sup>30,31</sup>

In VC mode, as the pressure gradient is broad, only exponential delivery will occur if the lung accepts the volume resulting from that gradient. Since this is incompatible, and only the programmed volume is delivered, it will be done

constantly and reliably, regardless of the TCi of the system.

## VENTILATION MODES AND THEIR RELATIONSHIP TO CLINICAL PRACTICE

By understanding how gas is delivered in ventilatory modes and their relationship with TCs, we can analyze their impact on clinical practice.

As mentioned, absolute ventilatory patterns are unlikely to occur in routine practice, which presupposes complexity when choosing and programming the mode and parameters of IMV. However, through adequate monitoring of the different components of working pressure, it is possible to identify trends (Figure 3).<sup>17,32,33</sup>

In this section, we will examine the implications of different ventilatory modes and their consequences in relation to various pathologies and other considerations.

### Restrictive pathology (PARDS)

It has traditionally been argued that, in this type of entity, PC mode would favor greater alveolar recruitment and better oxygenation, due to its form of gas delivery. In Table 1, example A, a greater alveolar volume (indicative of recruitment) is available for gas exchange earlier. However, this claim lacks solid support in the available evidence.

It can also be seen from example A, given the low TCi (low compliance), that at the scheduled time the pressures between the ventilator and the alveoli will have equalized. As a result, the PIP and plateau pressure (Pplat: airway pressure at the end of inspiration) will be identical. This allows direct evaluation of the driving pressure (DP: Pplat - PEEP) and adjustment to protective parameters (<15 cmH<sub>2</sub>O).<sup>3-5</sup>

In relation to TCe, an adequate PEEP that prevents alveolar collapse would allow it to be prolonged because of the higher-pressure gradient, enabling an effective emptying.<sup>26</sup>

### Obstructive pathology with increased inspiratory resistance

Table 1, example B, illustrates that, in PC, at the end of Ti, a pressure gradient remains in the ventilator-patient circuit. As a result, the PIP will be higher than the Pplat, and the volume administered will be lower than expected. This is evidenced in a recent laboratory study evaluating ventilation with decelerated flow, which demonstrates the overestimation of PIP compared to Pplat when resistance in smaller endotracheal

tubes (ETTs) is increased, by measuring tracheal pressure and eliminating the resistance component of the ETT.<sup>28</sup> Clinical studies highlight this particularity. Buratti demonstrated that the PIP is not accurate for estimating the Pplat in infants with ALRI, with a mean difference of 7.3 cmH<sub>2</sub>O.<sup>23</sup>

This is relevant because increased inspiratory and expiratory resistance is a common phenomenon in pediatric IMV. Bruno, in a study of 113 patients (median age: 5 months), found high resistance not only in those diagnosed with obstructive disease but also in the cohort with lung injury.<sup>19</sup>

As mentioned, ALRI is heterogeneous in its presentation.<sup>16</sup> Cruces compares a cohort of patients with severe asthma (n = 11) with another with severe bronchiolitis (n = 16) and establishes a PIP-Pplat difference of 8.7 cmH<sub>2</sub>O for the asthma group as the discriminating value between the two entities.<sup>34</sup>

The alternatives for ensuring volume delivery in PC mode are to increase the PIP or prolong Ti (*Figure 2*), with the risk of reducing Te and

promoting hyperinflation. Another option is to ventilate in VC (*Table 1*, example B), where ventilation is ensured during the programmed Ti, allowing sufficient Te for emptying.

The latter option involves an increase in the PIP. This phenomenon occurs in VC because the resistive friction component remains unchanged and overlaps the viscoelastic component (pulmonary retraction) at the end of inspiration. In contrast, in PC, it occurs in series, with a greater frictional component at the beginning of inspiration (higher flow), followed by the viscoelastic component, without overlapping.<sup>32</sup>

### Obstructive pathology with increased expiratory resistance

The segmentation of inspiratory and expiratory resistance is provided for educational purposes only, since both will be affected in obstructive pathologies.

The expiratory phase is a passive phenomenon characterized by a decelerated, exponential flow slope. At the beginning of expiration, the greater

**TABLE 1. Clinical patterns and ventilation modes**

**Example A:** Restrictive pattern. A 2-month-old patient weighing 8 kg, diagnosed with ALRI with a TCi of 0.1 seconds and IMV parameters with a Ti of 0.5 seconds and Vt of 6 ml/kg.

Time	Pressure control		Volume control	
	TC	Volume	Time	Volume
0.1	1	30 ml	0.1	9.6 ml
0.2	2	41 ml	0.2	19 ml
0.3	3	45 ml	0.3	29 ml
0.4	4	47 ml	0.4	38 ml
0.5	5	48 ml	0.5	48 ml

*In just over half of the programmed Ti, in PC mode, 95% of the target volume (3 TC) will have been delivered due to its exponential delivery. In comparison, only 60% will have been delivered in VC mode, given its constant delivery.*

**Example B:** Obstructive pattern. A 2-month-old patient, weight: 8 kg, diagnosed with ALRI with a TCi of 0.3 seconds and IMV parameters with a Ti of 0.5 and a Vt of 6 ml/kg.

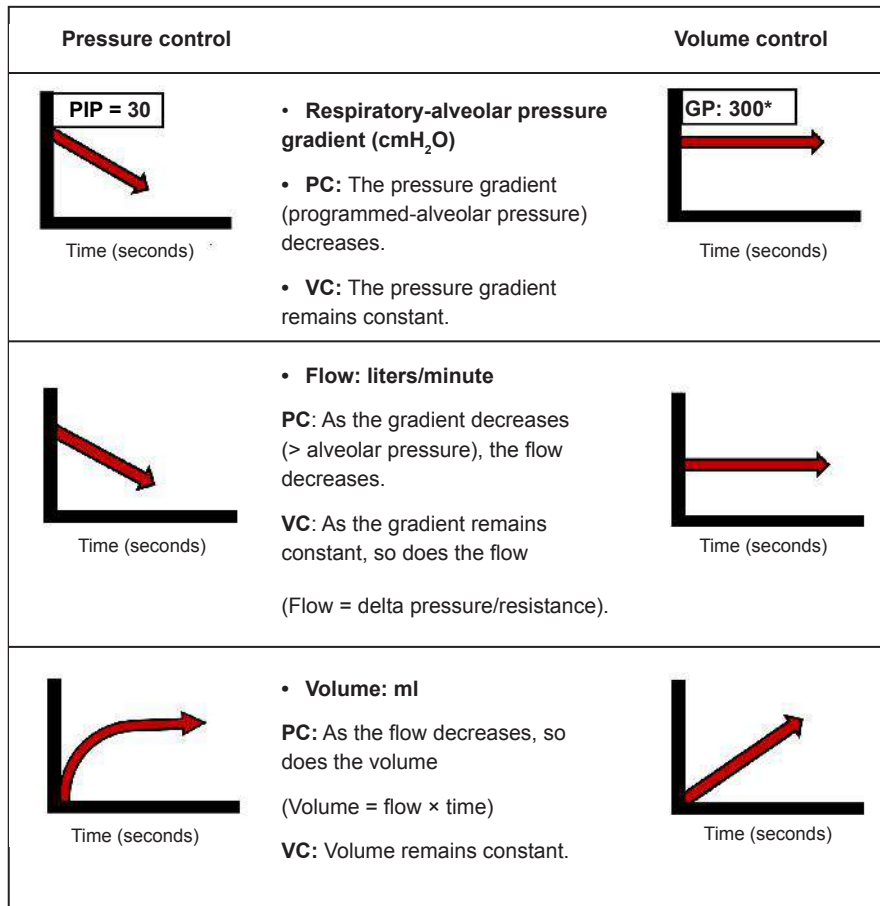
Time	Pressure control		Volume control	
	TC	Volume	Time	Volume
0.1	-	-	0.1	9.6 ml
0.2	-	-	0.2	19 ml
0.3	1	30 ml	0.3	29 ml
0.4	-	-	0.4	38 ml
0.5	1.7	1,7	0.5	48 ml

*At the end of the programmed time (Ti), in PC mode, only 78% (1.7 TC) of the planned volume will have been administered, whereas in VC mode, the total volume will have been delivered.*

ALRI: acute low respiratory infection; TCi: time constant inspiratory; Ti: inspiratory time; IMV: invasive mechanical ventilation; Vt: tidal volume.

Time: in seconds.

FIGURE 1. Gas delivery pattern for ventilation modes



PC: pressure control; VC: volume control; PIP: peak inspiratory pressure (cmH<sub>2</sub>O); GP: generator pressure (cmH<sub>2</sub>O); \*300 cmH<sub>2</sub>O: arbitrary number used as an example.

Modified from *Manual de Ventilación Mecánica Pediátrica y Neonatal (Manual of Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation)*.<sup>24</sup>

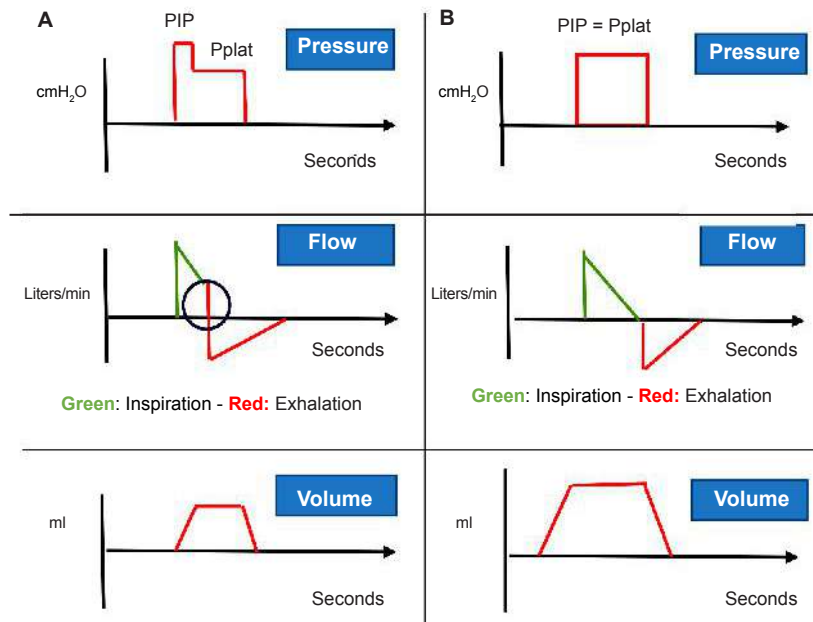
pressure gradient is responsible for the greater flow. Successive TCs are prolonged, as the flow attenuates (due to a lower pressure delta and greater resistance), which can lead to distal collapse of the small airways.<sup>26</sup>

La PEEP<sub>t</sub> will only be equal to the programmed PEEP when Te has 5 TC and the flow is zero; otherwise, there will be hyperinflation.<sup>26</sup> This may not be observed using the flow-time curve or expiratory pause, because of distal airway collapse; the P<sub>plat</sub> is the appropriate marker for assessing the degree of entrapment. The addition of extrinsic PEEP in this circumstance would act as a “mechanical stent” for the obstructed airways, shortening the TCe and allowing them to empty (*Figure 4*).<sup>35</sup>

### Ventilation modes and lung mechanics

It is assumed that pulmonary mechanics are more reliable in VC mode. Cruces evaluated this hypothesis in 18 patients with PARDS (median age: 5 months) and observed that, in VC mode, there was a greater PIP, a greater viscoelastic component pressure curve, end of the first decrease from PIP to P<sub>plat</sub>, and lower peak inspiratory flow (7 vs. 21 L/min). No differences were found in P<sub>plat</sub>, DP, and auto-PEEP.<sup>32</sup>

In conclusion, both modes allow for the assessment of lung mechanics; however, the PC mode underestimates the viscoelastic component, which is clinically significant, as the accurate marker of lung injury, driving pressure, should include this component. Additionally, PC mode generates three times more flow, which may contribute to ventilator-induced lung injury.

**FIGURE 2. Pressure control mode, relationship between inspiratory time constant, inspiratory time and volume**

A) If  $T_i$  is less than 5 inspiratory TCs, the flow does not reach zero, and a pressure gradient remains at the end of inspiration  $PIP > P_{plat}$ . Less volume will have been delivered.

B)  $PIP$  will only be equal to  $P_{plat}$  if  $T_i$  accommodates the 5 TCs, reaching zero flow.

PC: pressure control; TC: time constant; PIP: peak inspiratory pressure;  $P_{plat}$ : plateau pressure;  $T_i$ : inspiratory time.

Prepared by the authors.

### Ventilation modes and lung injury

In 2016, two new concepts emerged: *mechanical power*, which encompasses all factors involved in IMV and together constitute a single physical variable, the energy delivered to the respiratory system over time; and *ergotrauma*, which describes the induced injury of a global and dynamic form, resulting from the degree of deformation (tidal volume/functional residual capacity) and stress (transpulmonary pressure delta) developed by mechanical power.<sup>36</sup>

The flow profiles deliver the same amount of energy at the end of inspiration. Still, the decelerated profiles do so in a higher percentage earlier, and the constant profiles transfer the energy load uniformly.<sup>37</sup> Table 1, example A, shows that at the end of  $T_i$ , both ventilation modes will have delivered the same volume (same strain). However, in the first TCi, the PC mode will have delivered three times more volume. The consequence is a higher deformation rate of the alveolar units with respect to time (strain rate = functional residual capacity/flow).<sup>38</sup>

The potential for damage caused by decelerated flow was addressed by Percy,

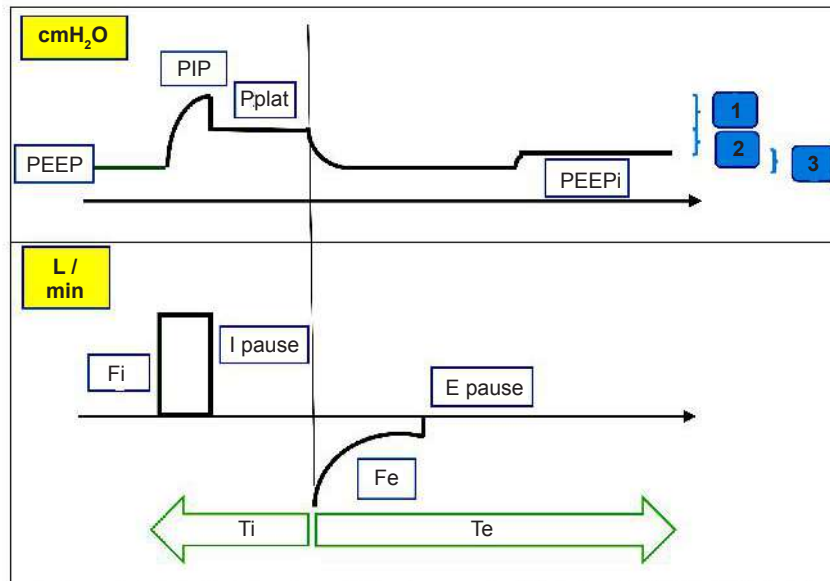
who compared mechanical power with square and decelerated flow in 185 patients with PARDS (median age: 8.3 years), finding greater mechanical power with PC (0.49 vs. 0.46 J/m), with uncertain clinical relevance.<sup>39</sup>

### Ventilation modes in patient-triggered (assisted) breathing

Given that PC mode delivers volume until the pressures at both ends of the circuit (PIP and alveolar) are equal, when the patient makes an effort, the pleural (*ergo* alveolar) pressure decreases; this gradient will be greater and, consequently, so will the volume delivered (Figure 5), resulting in less respiratory work and less dyssynchrony, due to the administration of a greater volume in the initial phase.<sup>8,40</sup> This may entail a potential risk of patient self-induced lung injury (PSILI), given that the DP is not reflected by the ventilator, but rather by the resulting gradient between the PIP and the alveolar pressure, which tends to become negative.<sup>41</sup> In contrast, in VC, the volume delivered will be fixed, regardless of the increased demand.

This supports the premise that, in patients with

FIGURE 3. Pulmonary mechanics



The working pressure of the respiratory system is the pressure required to overcome friction forces, elastic forces, and impedance. It can be calculated using the equation of motion:  $V_t / SC + R_i \times \text{Flow} + PEEP_i$ .

Three components can be distinguished: resistive:  $PIP - P_{plat}$  (1); elastic:  $P_{plat} - \text{total PEEP}$  (2), and load threshold:  $\text{total PEEP} - PEEP$  (3).

#### Formulas:

Inspiratory resistance:  $(PIP - P_{plat} / \text{inspiratory flow}) \times 60$

Expiratory resistance  $(P_{plat} - PEEP / \text{expiratory flow}) \times 60$

Static compliance:  $V_t / P_{plat} - PEEP$

Time constant: static compliance  $\times$  resistance (I or E) / 1,000

*V<sub>t</sub>*: tidal volume; *SC*: static compliance; *R<sub>i</sub>*: inspiratory resistance; *PIP*: peak inspiratory pressure;

*PEEP*: positive end-expiratory pressure; *P<sub>plat</sub>*: plateau pressure; *PEEP<sub>i</sub>*: intrinsic PEEP; *Fi* and *Fe*: inspiratory and expiratory flow; *I pause* and *E pause*: inspiratory and expiratory pause; *T<sub>i</sub>* and *T<sub>e</sub>*: inspiratory and expiratory time (seconds).

Extracted and modified from Cruces<sup>17,32</sup> and Newth.<sup>33</sup>

active ventilation, PC mode is more comfortable and reduces respiratory effort, unless the flow is adjusted to demand in VC mode.

#### COMMENTS

In obstructive pathologies, it seems logical to ventilate in VC, as it guarantees delivery at the programmed *T<sub>i</sub>* and allows adjustment of frequency and *T<sub>E</sub>* to avoid hyperinflation. It is crucial to monitor the *P<sub>plat</sub>* and compare it with the PEEP we are programming, which allows detection and treatment of hidden auto-PEEP.<sup>42</sup>

In restrictive pathologies, ventilation in VC with the addition of an inspiratory pause allows for the evaluation of lung mechanics and adjustment of protective parameters.

In this context, it may be attractive to ventilate in PC mode, where the *PIP* will be equal to the *P<sub>plat</sub>* (if the flow is equal to 0), allowing direct evaluation of DP. Furthermore, by maintaining this

constant, it is possible to titrate PEEP for better compliance (greater tidal volume).<sup>43,44</sup> Although this could imply a risk of volutrauma, the real problem lies in poor compliance. Tidal volume is a consequence of this alteration. It can be adjusted within a safe range (6 to 8 ml/kg) and even exceeded, provided that protective parameters, such as adequate DP, are maintained.<sup>45,46</sup>

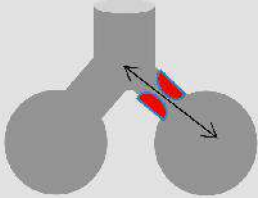
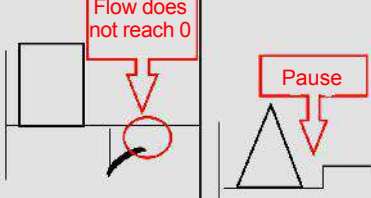
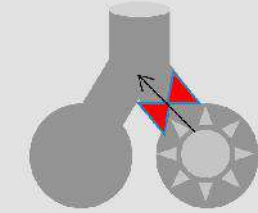
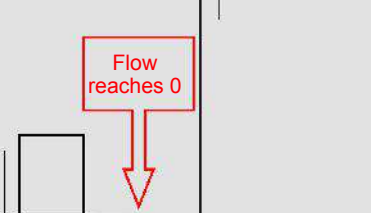
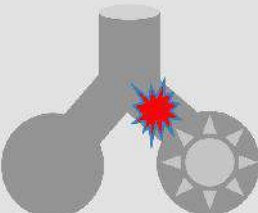
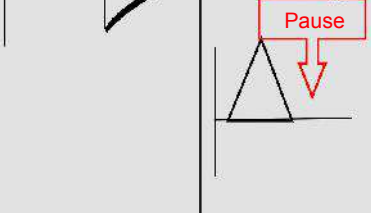
#### CONCLUSION

Its physiological basis and the possibility of monitoring justify the use of VC mode. Although PC mode could be helpful in restrictive diseases, its use must be weighed against the potential risk associated with strain rate. ■

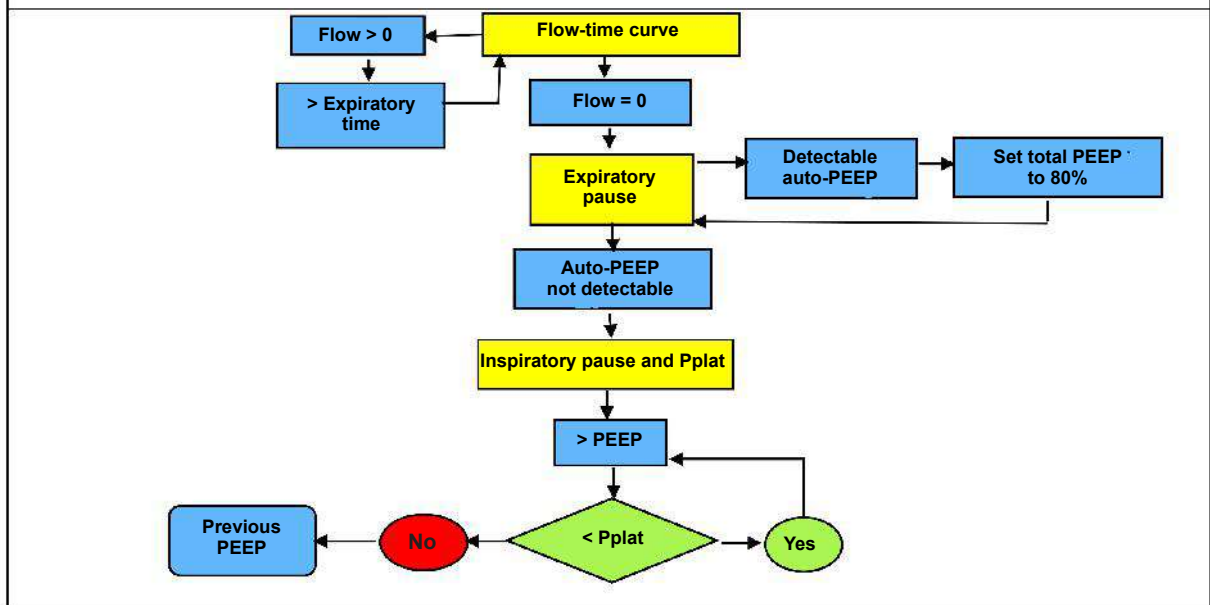
#### Acknowledgments

To Dr. Alberto Medina, for his review and generous suggestions on this manuscript.

FIGURE 4. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of hyperinflation

Name		Mechanism	Flow-time curve	Expiratory pause	Treatment
Dynamic hyperinflation		Time-dependent dynamic air entrapment			Increase expiratory time
Non-dynamic hyperinflation	Measurable	PEEP-dependent air trapping due to distal collapse (Venturi effect)			Increase PEEP
	NON-measurable	PEEP-dependent air trapping due to the unidirectional valve mechanism caused by secretions			

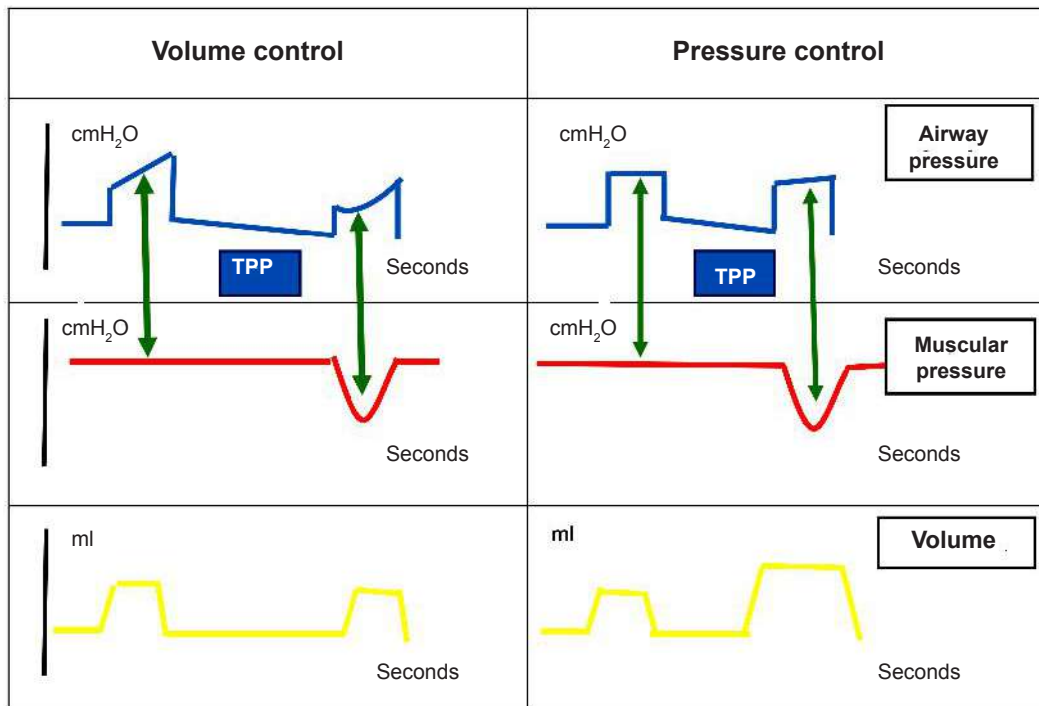
Treatment algorithm for hyperinflation



PEEP: positive end-expiratory pressure; Pplat: plateau pressure.

Extracted and modified from Manual de Ventilación Mecánica Pediátrica y Neonatal.<sup>35</sup>

FIGURE 5. Ventilation modes in assisted breathing



In VC, airway pressure decreases when the muscular pressure increases and the TPP is maintained. In PC, active breathing causes an increase in the TPP when the airway pressure is constant, providing greater volume.

TPP: transpulmonary pressure; VC: volume control; PC: pressure control.

Modified from Rittayamai.<sup>8</sup>

The supplementary material provided with this article is presented as submitted by the authors. It is available at: [https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10730\\_ACT\\_Taffarel\\_Anexo.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10730_ACT_Taffarel_Anexo.pdf)

## REFERENCES

- Angurana SK, Sudeep KC, Prasad S. Ventilator-induced lung injury in children. *J Pediatr Crit Care*. 2023;10(3):107-14.
- Keller JM, Claar D, Ferreira JC, Chu DC, Hossain T, Carlos WG, et al. Mechanical ventilation training during graduate medical education: perspectives and review of the literature. *J Grad Med Educ*. 2019;11(4):389-401.
- Kneyber MC, De Luca D, Calderini E, Jarreau PH, Javouhey E, Lopez-Herce J, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med*. 2017;43(12):1764-80.
- Emeriaud G, López-Fernández YM, Iyer NP, Bembea M, Agulnik A, Barbaro RP, et al. Executive summary of the second international guidelines for the diagnosis and management of pediatric acute respiratory distress syndrome (PALICC-2). *Pediatr Crit Care Med*. 2023;24:143-68.
- Wong JJM, Dang H, Gan CS, Phan PH, Kurosawa H, Aoki K, et al. Lung-Protective Ventilation for Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Nonrandomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2024;52(10):1602-11.
- van Vliet R, van Meenen DM, Blokpoel RG, Woerlee GJM, Paulus F, Schultz MJ, et al. Ventilator Settings in Critically Ill Pediatric Patients (VESPer): insights from a European Registry. *Intensive Care Med Paediatr Neonatal*. 2025;3:12.
- Farias JA, Fernández A, Monteverde E, Flores JC, Baltodano A, Menchaca A, et al. Mechanical ventilation in pediatric intensive care units during the season for acute lower respiratory infection: a multicenter study. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(2):158-64.
- Rittayamai N, Katsios CM, Beloncle F, Friedrich JO, Mancebo J, Brochard L. Pressure-controlled vs volume-controlled ventilation in acute respiratory failure: a physiology-based narrative and systematic review. *Chest*. 2015;148(2):340-55.
- Garnero AJ, Abbona H, Gordo-Vidal F, Hermosa-Gelbard C. Modos controlados por presión versus volumen en la ventilación mecánica invasiva. *Med Intensiva*. 2013;37(4):292-8.
- Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JS, et al. 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.
- Dalziel SR, Haskell L, O'Brien S, Borland ML, Plint AC, Bahl FE, et al. Bronchiolitis. *Lancet*. 2022;400(10349):392-406.
- Bardach A, Rey-Ares L, Cafferata ML, Cormick G, Romano M, Ruvinsky S, et al. Systematic review and meta-analysis of respiratory syncytial virus infection epidemiology in Latin America. *Rev Med Virol*. 2014;24(2):76-89.

13. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med*. 2016;374(1):62-72.
14. Karsies T, Shein SL, Diaz F, Vasquez-Hoyos P, Alexander R, Pon S, et al. Prevalence of Bacterial Codetection and Outcomes for Infants Intubated for Respiratory Infections. *Pediatr Crit Care Med*. 2024;25(7):609-20.
15. Milési C, Baudin F, Durand P, Emeriaud G, Essouri S, Pouyou R, et al. Clinical practice guidelines: management of severe bronchiolitis in infants under 12 months old admitted to a pediatric critical care unit. *Intensive Care Med*. 2023;49(1):5-25.
16. Mortamet G, Milési C, Emeriaud G. Severe acute bronchiolitis or the new "Lernaean Hydra": one body and many faces. *Intensive Care Med Paediatr Neonatal*. 2023;1:2.
17. Cruces P, González-Dambrauskas S, Quilodrán J, Valenzuela J, Martínez J, Rivero N, et al. Respiratory mechanics in infants with severe bronchiolitis on controlled mechanical ventilation. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):129.
18. Andreolio C, Piva JP, Bruno F, da Rocha TS, Garcia PC. Airway resistance and respiratory compliance in children with acute viral bronchiolitis requiring mechanical ventilation support. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(1):88-93.
19. Bruno F, Andreolio C, Garcia PC, Piva J. The relevance of airway resistance in children requiring mechanical ventilatory support. *Pediatr Crit Care Med*. 2022;23(10):e483-8.
20. Cruces P, Revenco S, Caviedes P, Díaz F. Respiratory System Compliance Accurately Assesses the "Baby Lung" in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(7):890-3.
21. Ferraz IDS, Carioca FDL, Junqueira FMD, Oliveira MS, Duarte GL, Foronda FK, et al. The impact of PEEP on mechanical power and driving pressure in children with pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(12):3593-600.
22. Junqueira F, Ferraz IS, Campos FJ, Matsumoto T, Brandao MB, Nogueira RJ, et al. The impact of increased PEEP on hemodynamics, respiratory mechanics, and oxygenation in pediatric ARDS. *Respir Care*. 2024;69(11):1409-16.
23. Buratti CR, Andreolio C, Bruno F, Andrade LB, Marcon M, Navarro N, et al. Peak inspiratory pressure lacks accuracy to estimate plateau pressure in infants with severe obstructive lower airway disease. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(12):3518-23.
24. Modesto i Alapont V, Medina Villanueva A, Aguar Carrascosa M, Vivanco Allende A, et al. Fisiología de la respiración. Física de la ventilación mecánica. En: Medina Villanueva A, Garcia Cuscó M, López Fernández M, Modesto i Alapont V, Pons Ódena M, Parrilla Parrilla J, et al. Manual de Ventilación Mecánica Pediátrica y Neonatal. 6ta ed. Las Palmas de Gran Canaria: Tesela; 2021:66-111.
25. Young JD, Sykes MK. Assisted ventilation. 1. Artificial ventilation: history, equipment and techniques. *Thorax*. 1990;45(10):753-8.
26. Depta F, Kallet RH, Gentile MA, Kassis ENB. Expiratory time constants in mechanically ventilated patients: rethinking the old concept—a narrative review. *Intensive Care Med Exp*. 2025;13(1):40.
27. Gattinoni L, Collino F, Maiolo G, Rapetti F, Romitti F, Tonetti T, et al. Positive end-expiratory pressure: how to set it at the individual level. *Ann Transl Med*. 2017;5(14):288.
28. Werder D, Stankovic N, Zander MO, Serfösz P, Erb TO, Hammer J, et al. Influence of inspiratory resistors on tracheal pressure during ventilation with decelerating flow. *Intensive Care Med Paediatr Neonatal*. 2025;3:13.
29. Keller M, Applefeld W, Acho M, Lee BW. How I teach auto-PEEP: applying the physiology of expiration. *ATS Sch*. 2022;3(4):610-24.
30. Medina A, Modesto-Alapont V, Lobete C, Vidal-Micó S, Álvarez-Caro F, Pons-Odena M, et al. Is pressure-regulated volume control mode appropriate for severely obstructed patients? *J Crit Care*. 2014;29(6):1041-5.
31. Medina A, Modesto-Alapont V, del Villar Guerra P, Redal MR, Cambra AM, Rey C, et al. Control del volumen regulado por presión frente a ventilación con control del volumen en pacientes con obstrucción grave. *Med Intensiva*. 2015;40(4):250-2.
32. Cruces P, Moreno D, Revenco S, Ramirez, Díaz F. Plateau pressure and driving pressure in volume- and pressure-controlled ventilation: comparison of frictional and viscoelastic resistive components in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2023;24(9):750-9.
33. Newth CJ, Ross PA. Invasive Respiratory Support in Critical Pediatric Asthma. *Respir Care*. 2025;70(6):777-93.
34. Cruces P, Alcántar V, Caviedes P, Díaz F. Critical asthma in infancy and toddlers: How can we mechanically discriminate from critical bronchiolitis? *Pediatr Pulmonol*. 2025;60(1):e27386.
35. Oyágüez Ugidos P, Reyes Domínguez S, Modesto Alapont V, et al. Ventilación mecánica en la exacerbación de la patología pulmonar obstructiva crónica. En: Medina Villanueva A, Garcia Cuscó M, López Fernández M, Modesto i Alapont V, Pons Ódena M, Parrilla Parrilla J, et al. Manual de Ventilación Mecánica Pediátrica y Neonatal. 6ta ed. Las Palmas de Gran Canaria: Tesela; 2021:1238-64.
36. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringher P, Hermann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: The mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1567-75.
37. Thornton LT, Marini JJ. Optimized ventilation power to avoid VILI. *J Intensive Care*. 2023;11(1):57.
38. Modesto i Alapont V, Aguar Carrascosa M, Medina Villanueva A. "Stress, strain y potencia mecánica. ¿Es la ingeniería de materiales la respuesta para prevenir la lesión inducida por el ventilador?" *Med Intensiva*. 2019;43(3):165-75.
39. Percy AG, Keim G, Bhalla AK, Yehya N. Mechanical power in decelerating flow versus square flow ventilation in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2024;141(6):1095-104.
40. Telias I, Brochard LJ, Gattarello S, Wunsch H, Junhasavasdikul D, Bosma KJ, et al. The physiological underpinnings of life-saving respiratory support. *Intensive Care Med*. 2022;48(10):1274-86.
41. Bellani G, Grassi A, Sosio S, Gatti S, Kavanagh BP, Pesenti A, et al. Driving pressure is associated with outcome during assisted ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2019;131(3):594-604.
42. Stewart TE, Slutsky AS. Occult, occult auto-PEEP in status asthmaticus. *Crit Care Med*. 1996;24(3):379-80.
43. Venkataraman ST. Personalized lung-protective ventilation in children—Is it possible? *J Pediatr Crit Care*. 2023;10(4):153-62.
44. Ter Horst J, Rimensberger PC, Kneyber MC. What every paediatrician needs to know about mechanical ventilation. *Eur J Pediatr*. 2024;183(12):5063-70.
45. Goligher EC, Costa ELV, Yarnell CJ, Brochard LJ, Stewart TE, Tomlinson G, et al. Effect of Lowering Vt on Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome Varies with Respiratory System Elastance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:1378-85.
46. de Jager P, Burgerhof JG, van Heerde M, Albers MJ, Markhorst DG, Kneyber MC. Tidal volume and mortality in mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Med*. 2014;42(12):2461-72.



## Histiocitosis de células de Langerhans multisistémica refractaria en un lactante: uso de vemurafenib como opción terapéutica

M. Victoria Tata<sup>1</sup>, M. Natalia Mantero<sup>1</sup>, Laura Caristia<sup>1</sup>, Tatiana Alfaro<sup>1</sup>, Mercedes Morici<sup>1</sup>, Gisela Venialgo<sup>1</sup>, Patricia Della Giovanna<sup>1</sup>

### RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad poco frecuente, de predominio en la edad pediátrica, caracterizada por la proliferación clonal anómala de células de Langerhans con amplio espectro clínico y pronóstico.

La HCL refractaria al tratamiento habitual suele presentar compromiso multisistémico y de órganos de riesgo, y afecta principalmente a menores de 2 años. En estos casos, más de la mitad presentan mutación *BRAF-V600E*; la detección de esta mutación es fundamental para un tratamiento dirigido, como el vemurafenib, un inhibidor BRAF.

Se presenta el caso de un paciente de 6 meses de edad, con diagnóstico de HCL multisistémica sin compromiso de órganos de riesgo, que presentó mala respuesta a la terapia de primera y segunda línea, por lo que se realizó estudio de biología molecular, que informó mutación *BRAF-V600E*. Se indicó tratamiento con vemurafenib y se obtuvo buena respuesta clínica a las 2 semanas.

**Palabras clave:** *histiocitosis de células de Langerhans; vemurafenib.*

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10774>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10774.eng>

**Cómo citar:** Tata MV, Mantero MN, Caristia L, Alfaro T, Morici M, Venialgo G, et al. Histiocitosis de células de Langerhans multisistémica refractaria en un lactante: uso de vemurafenib como opción terapéutica. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510774.

<sup>1</sup> Servicio de Dermatología Infantil, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, El Palomar, Argentina.

**Correspondencia para M. Victoria Tata:** [dra.mvictoriata@gmail.com](mailto:dra.mvictoriata@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

**Recibido:** 1-6-2025

**Aceptado:** 21-7-2025



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

## INTRODUCCIÓN

La HCL es una enfermedad poco frecuente, de predominio en la edad pediátrica. Se caracteriza por la proliferación clonal de células de Langerhans en distintos órganos y sistemas; presenta una expresión clínica heterogénea con pronóstico variable. El diagnóstico es un gran desafío y su clasificación, fundamental para iniciar un tratamiento adecuado.

Se confirmó que más de la mitad de los pacientes que padecían HCL refractaria, con alta tasa de reactivación y complicaciones permanentes, presentaban la mutación *BRAF-V600E*. Este conocimiento de la fisiopatología molecular implicada en la HCL abre una nueva puerta terapéutica. Los inhibidores BRAF, como el vemurafenib, son prometedores para los niños que padecen una enfermedad multisistémica de alto riesgo, refractaria, o que presentan persistentes recaídas.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 6 meses de edad, nacido pretérmino (36 semanas) con peso adecuado para la edad gestacional, con antecedente de otitis supurativas a repetición. Consultó por dermatosis de 2 semanas de evolución sin mejoría al tratamiento antibiótico instaurado. En el examen físico, se encontraba en regular estado general, afebril, con abdomen distendido y múltiples adenopatías, la de mayor tamaño a nivel axilar derecho. En el examen dermatológico, presentaba lesiones polimorfas: pápulo-vesículas eritemato-amarronadas costrosas, algunas purpúricas, de distribución generalizada con predominio en polo cefálico, tronco, abdomen y área del pañal (*Figura 1A*).

Se decidió su internación para estudios: laboratorio con anemia ferropénica, ecografía con múltiples adenopatías, radiografía de fémur derecho con imagen osteolítica y punción y aspiración de médula ósea que fue negativa.

La biopsia cutánea evidenció denso infiltrado en dermis papilar y reticular, con proliferación histiocítica difusa de citoplasma eosinófilo y núcleos irregulares, alargados. La inmunohistoquímica fue positiva para CD1a, langerina/CD207, S100 y para CD68, compatible con HCL.

Por tener compromiso cutáneo, ganglionar y óseo, se estableció el diagnóstico de HCL multisistémica sin compromiso de órgano de riesgo.

Inició tratamiento con protocolo de primera

línea (citarabina/meprednisona) con respuesta parcial. Se reemplazó por terapia de segunda línea (cladribina, citarabina y meprednisona) sin la respuesta clínica esperada. Requirió nueva biopsia cutánea para estudio de biología molecular, donde se confirmó oncogén *BRAF-V600E* positivo, por lo que inició terapia dirigida con vemurafenib a 15 mg/kg/día (60 mg cada 12 horas) vía oral. Se evidenció franca mejoría clínica a las 2 semanas.

Actualmente, se encuentra en tratamiento desde hace 18 meses; permanece con buena evolución y sin complicaciones (*Figura 1B*).

## DISCUSIÓN

La HCL es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por la proliferación clonal anómala de células de Langerhans que presentan un inmunofenotipo positivo para CD1a y S100. Predomina en la edad pediátrica, siendo más frecuente entre 1 y 4 años, con una incidencia de 1 niño cada 200 000 habitantes.

El espectro de manifestaciones clínicas es muy heterogéneo y lo que respecta al compromiso cutáneo tiene como principales manifestaciones: máculas, pápulas eritematovioláceas-purpúricas-costrosas y eccema símil seborreico.

El diagnóstico se establece con los hallazgos clínicos, histopatológicos y de inmunohistoquímica. Resulta fundamental conocer la extensión de la patología, la cual puede ser mono- o multisistémica, con o sin compromiso de órganos de riesgo (médula ósea, bazo e hígado).

Respecto al tratamiento, dependerá del grado de compromiso de los diferentes órganos. Cuando hay compromiso multisistémico o de órganos de riesgo, el tratamiento es más agresivo. La primera línea terapéutica sigue siendo la combinación de vinblastina/prednisona o citarabina/prednisona, y la segunda línea incluye citarabina, cladribina y corticoides.

En general, los pacientes con HCL refractaria suelen ser menores de 2 años y con frecuencia poseen mutación *BRAF-V600E* (54 %), lo que coincide con nuestro paciente. Dicha mutación asociada a la HCL fue descubierta por primera vez por Badalian-Very G *et al.*, en el año 2010.<sup>1</sup>

El gen *BRAF* codifica la síntesis de la proteína BRAF, fundamental en la vía de señalización RAS/MAPK que regula la proliferación, la diferenciación, la migración y la apoptosis celular. Las mutaciones en dicho gen generan que la proteína BRAF anómala perpetúe la señalización

FIGURA 1. Lesiones cutáneas pre- y postratamiento con vemurafenib



no regulada, generando un crecimiento y diferenciación de las células de Langerhans sin control. Esto determina que dicha mutación esté asociada a cuadros clínicos más graves, con mayor resistencia al tratamiento y un mayor riesgo de muerte y recaída.<sup>2</sup>

El vemurafenib (inhibidor selectivo de la cinasa *BRAF* V600) ha surgido como una opción terapéutica para los niños que padecen HCL multisistémica o con compromiso de órganos de riesgo refractaria a los tratamientos convencionales. Varios estudios apoyan el uso de vemurafenib en la población pediátrica con HCL refractaria con mutación *BRAF*-V600E.

Un estudio observacional realizado en Europa en el año 2019 evaluó el uso de vemurafenib en 54 niños que padecían HCL con mutación *BRAF*-V600E; 44 de ellos presentaban compromiso de órganos de riesgo y 10 no presentaban

compromiso. A las 8 semanas de tratamiento, evidenció 38 respuestas completas y 16 parciales, utilizando como dosis media 21 mg/kg/día, la cual se fue ajustando según la tolerancia de los pacientes. La interrupción del tratamiento en 30 pacientes evidenció recaída en 24, y se constató que la carga del alelo *BRAF*-V600E en sangre disminuyó al iniciar el tratamiento, pero nunca se erradicó.<sup>3</sup>

Otro estudio retrospectivo realizado en Rusia en el año 2021 con 15 pacientes pediátricos con HCL con mutación *BRAF* V600E que recibieron vemurafenib evidenció una buena respuesta clínica con mínima toxicidad tanto en pacientes con enfermedad refractaria como en aquellos que padecían recaídas, con una dosis inicial promedio de 40 mg/kg/día y una dosis de mantenimiento media de 13-15 mg/kg/día, sin recaídas con la reducción de la dosis. Sin embargo, cuando se

intentó suspender, 3 de 4 pacientes presentaron recaídas, ya que el inhibidor BRAF logró bloquear la diferenciación y mutación celular, pero no erradicar el clon mutante en sangre y médula ósea. En el intento de erradicar el clon mutante y lograr suspender el vemurafenib sin padecer recaídas, se realizó la combinación con esquemas de quimioterapia, sin lograr dichos objetivos.<sup>4</sup> Queda pendiente evaluar la efectividad y la seguridad del vemurafenib en combinación con el tratamiento estándar como terapia de primera línea.<sup>5</sup>

En esta línea, algunos estudios sugieren que el seguimiento de los cambios en la carga de la mutación *BRAF-V600E* podría ser un indicador para evaluar la respuesta al tratamiento.<sup>6</sup>

Respecto a los efectos adversos, un estudio observacional retrospectivo multicéntrico realizado en Francia en el año 2020 con 57 pacientes en tratamiento con vemurafenib por presentar HCL refractaria con mutación *BRAF-V600E* demostró como efectos adversos más frecuentes los dermatológicos: fotosensibilidad, queratosis *pilaris*, erupción cutánea, xerosis y paniculitis neutrofílica, la mayoría de grado leve con bajo impacto en el tratamiento. No se evidenciaron tumores secundarios y se enfatizó en la importancia del seguimiento dermatológico regular para un mejor control de los efectos adversos. En otros estudios, se describieron también casos aislados de pérdida de cabello y prolongación del intervalo QT.<sup>7</sup>

En todos los casos reportados, el vemurafenib fue administrado de forma oral, triturando la medicación para mejor tolerancia de la población pediátrica.

Lo que es concluyente en distintos estudios, como en el caso de nuestro paciente, es la buena respuesta clínica en poco tiempo, con mínimos efectos adversos y toxicidad que brinda el vemurafenib en la población pediátrica. La dosis es un valor individualizado según la tolerancia y respuesta de cada paciente. Quedan aún por responder varias preguntas, como por ejemplo, cuál es el grado de toxicidad a largo plazo, cuál

es el tiempo ideal de tratamiento y si llegará la posibilidad de erradicar de forma completa el clon mutante.

La terapia dirigida, como los inhibidores BRAF, constituyen una opción terapéutica prometedora; el vemurafenib es una opción eficaz y segura en lactantes y niños. Sin embargo, aún no se logró establecer una dosis estándar, ya que esta se fue adecuando según la respuesta individual de cada paciente. El inicio, la duración del tratamiento y la toxicidad a largo plazo aún se desconocen; se necesitan más estudios para obtener certezas al respecto.

Nuestro paciente convalida el uso de vemurafenib como terapia dirigida en casos de HCL multisistémica refractaria al tratamiento de primera y segunda línea al demostrar su eficacia y seguridad con los resultados obtenidos. ■

## REFERENCIAS

- Héritier S, Emile JF, Hélias-Rodzewicz Z, Donadieu J. Progress towards molecular-based management of childhood Langerhans cell histiocytosis. *Arch Pédiatr*. 2019;26(5):301-7.
- Silva KAdS, Magalhães IMQS, Benincasa DER, Cecconello DK, Michalowski MB. Targeted Therapy With Vemurafenib in Brazilian Children With Refractory Langerhans Cell Histiocytosis: Two Case Reports and Review of Literature. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2024;7(8):e2142.
- Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M, Visser J, Hutter C, Sieni E, et al. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2857-65.
- Evseev D, Kalinina I, Raykina E, Osipova D, Abashidze Z, Ignatova A, et al. Vemurafenib provides a rapid and robust clinical response in pediatric Langerhans cell histiocytosis with the BRAF V600E mutation but does not eliminate low-level minimal residual disease per ddPCR using cell-free circulating DNA. *Int J Hematol*. 2021;114(6):725-34.
- Gaspari S, Di Ruscio V, Stocchi F, Carta R, Becilli M, De Ioris MA. Case Report: Early Association of Vemurafenib to Standard Chemotherapy in Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in a Newborn: Taking a Chance for a Better Outcome? *Front Oncol*. 2021;11:794498.
- Li Q. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis in an infant with vemurafenib: a case report and literature review. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2279901.
- Tardieu M, Néron A, Duvert-Lehembre S, Amine Larabi I, Barkaoui M, Emile JF, et al. Cutaneous adverse events in children treated with vemurafenib for refractory BRAFV600E mutated Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(9):e29140.

# Refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis in an infant: Use of vemurafenib as a therapeutic option

M. Victoria Tata<sup>1</sup>, M. Natalia Mantero<sup>1</sup>, Laura Caristia<sup>1</sup>, Tatiana Alfaro<sup>1</sup>, Mercedes Morici<sup>1</sup>, Gisela Venialgo<sup>1</sup>, Patricia Della Giovanna<sup>1</sup> 

## ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease that predominantly affects children, characterized by the abnormal clonal proliferation of Langerhans cells with a broad clinical spectrum and prognosis.

Refractory LCH to standard treatment usually presents multisystem and risk organs involvement, and mainly affects children under 2 years of age. In these cases, more than half present the *BRAF*-V600E mutation; detection of this mutation is essential for targeted treatment, such as vemurafenib, a *BRAF* inhibitor.

We present the case of a 6-month-old patient diagnosed with multisystemic LCH without involvement of risk organs, who responded poorly to first- and second-line therapy. A molecular biology study was performed, which reported a *BRAF*-V600E mutation. Treatment with vemurafenib was indicated, and a good clinical response was obtained after 2 weeks.

**Keywords:** Langerhans cell histiocytosis; vemurafenib.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10774.eng>

**To cite:** Tata MV, Mantero MN, Caristia L, Alfaro T, Morici M, Venialgo G, et al. Refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis in an infant: Use of vemurafenib as a therapeutic option. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510774.

<sup>1</sup> Pediatric Dermatology Service, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, El Palomar, Argentina.

**Correspondence to** M. Victoria Tata: [dra.mvictoriata@gmail.com](mailto:dra.mvictoriata@gmail.com)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 6-1-2025

**Accepted:** 7-21-2025



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

LCH is a rare disease that predominantly affects children. It is characterized by the clonal proliferation of Langerhans cells in different organs and systems; it has a heterogeneous clinical expression with variable prognosis. Diagnosis is a significant challenge, and classification is essential to initiate appropriate treatment.

It has been confirmed that more than half of patients with refractory LCH, with a high rate of reactivation and permanent complications, have the *BRAF*-V600E mutation. This knowledge of the molecular pathophysiology involved in LCH opens a new therapeutic door. *BRAF* inhibitors, such as vemurafenib, are promising for children with high-risk, refractory multisystem disease or persistent relapses.

## CLINICAL CASE

A 6-month-old patient, born preterm (36 weeks) with adequate weight for gestational age and a history of recurrent suppurative otitis, was referred for dermatosis that had been present for 2 weeks with no improvement after antibiotic treatment. On physical examination, he was in fair general condition, afebrile, with abdominal distention and multiple lymphadenopathies, the largest of which was in the right axilla. Dermatological examination revealed polymorphic lesions: erythematous-brown papulovesicles with crusts, some purpuric, widely distributed with a predominance on the head, trunk, abdomen, and diaper area (*Figure 1A*).

He was admitted for further investigation: laboratory tests revealed iron deficiency anemia, ultrasound showed multiple lymphadenopathies, right femur X-ray showed an osteolytic image, and bone marrow puncture and aspiration were negative.

A skin biopsy showed dense infiltrate in the papillary and reticular dermis, with diffuse histiocytic proliferation of eosinophilic cytoplasm and irregular, elongated nuclei. Immunohistochemistry was positive for CD1a, langerin/CD207, S100, and CD68, consistent with LCH.

Due to skin, lymph node, and bone involvement, a diagnosis of multisystem LCH without involvement of risk organs was established.

Treatment was initiated with a first-line protocol (cytarabine/meprednisone) with partial response. It was replaced by second-line therapy (cladribine,

cytarabine, and meprednisone) without the expected clinical response. A new skin biopsy was required for molecular biology testing, which confirmed *BRAF*-V600E-positive oncogene, so targeted therapy with vemurafenib at 15 mg/kg/day (60 mg every 12 hours) orally was initiated. Clinical improvement was evident at 2 weeks.

He has now been undergoing treatment for 18 months and continues to progress well with no complications (*Figure 1B*).

## DISCUSSION

LCH is a rare disease characterized by the abnormal clonal proliferation of Langerhans cells that are positive for CD1a and S100 immunophenotype. It predominantly affects children, most commonly between the ages of 1 and 4, with an incidence of 1 child per 200 000 inhabitants.

The spectrum of clinical manifestations is very heterogeneous, and the main manifestations of skin involvement are macules, erythematous-purpuric-crusty papules, and seborrheic eczema.

The diagnosis is established based on clinical, histopathological, and immunohistochemical findings. It is essential to know the extent of the disease, which can be mono- or multisystemic, with or without involvement of risk organs (bone marrow, spleen, and liver).

Treatment depends on the degree of involvement of the different organs. When there is multisystem or risk organs involvement, treatment is more aggressive. The first line of therapy continues to be a combination of vinblastine/prednisone or cytarabine/prednisone, and the second line includes cytarabine, cladribine, and corticosteroids.

In general, patients with refractory LCH are usually under 2 years of age and often have the *BRAF*-V600E mutation (54%), which is consistent with our patient. This mutation associated with LCH was first discovered by Badalian-Very G et al. in 2010.<sup>1</sup>

The *BRAF* gene encodes the synthesis of the BRAF protein, which is essential in the RAS/MAPK signaling pathway that regulates cell proliferation, differentiation, migration, and apoptosis. Mutations in this gene cause the abnormal BRAF protein to perpetuate signaling unregulated, leading to uncontrolled growth and differentiation of Langerhans cells. This means that this mutation is associated with more severe clinical symptoms, greater resistance to treatment, and a higher risk of death and relapse.<sup>2</sup>

FIGURE 1. Pre- and post-treatment skin lesions with vemurafenib



Vemurafenib (a selective BRAF V600 kinase inhibitor) has emerged as a therapeutic option for children with multisystem LCH or LCH with organ involvement that is refractory to conventional treatments. Several studies support the use of vemurafenib in the pediatric population with refractory LCH with the *BRAF-V600E* mutation.

An observational study conducted in Europe in 2019 evaluated the use of vemurafenib in 54 children with LCH with the *BRAF-V600E* mutation; 44 of them had risk organ involvement, and 10 did not. After 8 weeks of treatment, there were 38 complete responses and 16 partial responses, using a mean dose of 21 mg/kg/day, which was adjusted according to patient tolerance. Discontinuation of treatment in 30 patients caused relapses in 24, and it was found that the *BRAF-V600E* allele burden in blood decreased at the start of therapy but was never eradicated.<sup>3</sup>

Another retrospective study conducted in Russia in 2021 with 15 pediatric patients with LCH with the *BRAF-V600E* mutation who received vemurafenib showed a good clinical response with minimal toxicity in both refractory and relapsed patients, with an average initial dose of 40 mg/kg/day and a mean maintenance dose of 13-15 mg/kg/day, with no relapses with dose reduction. However, when treatment was discontinued, three out of four patients relapsed, as the *BRAF* inhibitor managed to block cell differentiation and mutation but did not eradicate the mutant clone in the blood and bone marrow. To eliminate the mutant clone and suspend vemurafenib without relapse, it was combined with chemotherapy regimens, but these objectives were not achieved.<sup>4</sup> The effectiveness and safety of vemurafenib in combination with standard treatment as first-line therapy remain to be evaluated.<sup>5</sup>

Along these lines, some studies suggest that monitoring changes in the *BRAF*-V600E mutation burden could be an indicator for evaluating treatment response.<sup>6</sup>

Regarding adverse effects, a retrospective multicenter observational study conducted in France in 2020 with 57 patients treated with vemurafenib for refractory LCH with *BRAF*-V600E mutation showed the most common adverse effects to be dermatological: photosensitivity, keratosis pilaris, skin rash, xerosis, and neutrophilic panniculitis, most of which were mild with low impact on treatment. No secondary tumors were observed, and the importance of regular dermatological follow-up for better control of adverse effects was emphasized. In other studies, isolated cases of hair loss and QT prolongation were also reported.<sup>7</sup>

In all reported cases, vemurafenib was administered orally, crushing the medication for better tolerance in the pediatric population.

What is conclusive in various studies, as in the case of our patient, is the good clinical response in a short period, with minimal adverse effects and toxicity, provided by vemurafenib in the pediatric population. The dose is individualized according to each patient's tolerance and response. Several questions remain unanswered, including the degree of long-term toxicity, the ideal treatment duration, and whether it will be possible to eradicate the mutant clone.

Targeted therapy, such as *BRAF* inhibitors, is a promising therapeutic option; vemurafenib is an effective and safe option in infants and children. However, a standard dose has not yet been established, as it has been adjusted

according to each patient's response. The onset, duration of treatment, and long-term toxicity are still unknown; further studies are needed to obtain certainty in this regard.

Our patient validates the use of vemurafenib as targeted therapy in cases of multisystemic LCH refractory to first- and second-line treatment, demonstrating its efficacy and safety with the results obtained. ■

## REFERENCES

- Héritier S, Emile JF, Hélias-Rodzewicz Z, Donadieu J. Progress towards molecular-based management of childhood Langerhans cell histiocytosis. *Arch Pédiatr*. 2019;26(5):301-7.
- Silva KAdS, Magalhães IMQS, Benincasa DER, Cecconello DK, Michalowski MB. Targeted Therapy With Vemurafenib in Brazilian Children With Refractory Langerhans Cell Histiocytosis: Two Case Reports and Review of Literature. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2024;7(8):e2142.
- Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M, Visser J, Hutter C, Sieni E, et al. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2857-65.
- Evseev D, Kalinina I, Raykina E, Osipova D, Abashidze Z, Ignatova A, et al. Vemurafenib provides a rapid and robust clinical response in pediatric Langerhans cell histiocytosis with the *BRAF* V600E mutation, but does not eliminate low-level minimal residual disease per ddPCR using cell-free circulating DNA. *Int J Hematol*. 2021;114(6):725-34.
- Gaspari S, Di Ruscio V, Stocchi F, Carta R, Becilli M, De Ioris MA. Case Report: Early Association of Vemurafenib to Standard Chemotherapy in Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in a Newborn: Taking a Chance for a Better Outcome? *Front Oncol*. 2021;11:794498.
- Li Q. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis in an infant with vemurafenib: a case report and literature review. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2279901.
- Tardieu M, Néron A, Duvert-Lehembre S, Amine Larabi I, Barkaoui M, Emile JF, et al. Cutaneous adverse events in children treated with vemurafenib for refractory *BRAF*V600E mutated Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(9):e29140.

# Encefalopatía posterior reversible asociada al tratamiento de la enfermedad de Crohn en una adolescente: a propósito de un caso

Manuel Feuerstein<sup>1</sup> , Micaela Salas Victoria<sup>1</sup> , Cynthia Slai Feinstein<sup>1</sup> , Estanislao Díaz Pumará<sup>1</sup> 

## RESUMEN

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) es un tipo de leucoencefalopatía que suele presentarse con síntomas como cefalea, alteración de la conciencia, convulsiones, visión borrosa y signos imagenológicos como edema de la sustancia blanca subcortical, a predominio en lóbulos parieto-occipitales. Se han identificado numerosos factores de riesgo, que conllevan la alteración de la autorregulación del flujo cerebral y edema vasogénico. Se presenta el caso de una paciente de 14 años de edad que, en contexto de su tratamiento de inducción por enfermedad de Crohn con corticoides a altas dosis, azatioprina e infliximab, presentó un cuadro de encefalopatía posterior reversible, complicación infrecuente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

**Palabras clave:** enfermedad de Crohn; enfermedades inflamatorias del intestino; síndrome de leucoencefalopatía posterior; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10654>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10654.eng>

**Cómo citar:** Feuerstein M, Salas Victoria M, Slai Feinstein C, Díaz Pumará E. Encefalopatía posterior reversible asociada al tratamiento de la enfermedad de Crohn en una adolescente: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510654.

<sup>1</sup> Unidad 6 Clínica Pediátrica, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,

Argentina. **Correspondencia para** Cynthia Slai Feinstein: [css.clases@gmail.com](mailto:css.clases@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

**Recibido:** 24-1-2025

**Aceptado:** 17-7-2025



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

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) cuya incidencia aumenta progresivamente a lo largo de la infancia, con un pico entre los 12-14 años.<sup>1</sup> Las manifestaciones extraintestinales están presentes hasta en un tercio de los pacientes al debut, y son más frecuentes en niños a comparación de los adultos.<sup>2</sup> El compromiso neurológico es infrecuente (alrededor del 3 %)<sup>3</sup> y probablemente esté subreportado,<sup>4</sup> aunque ha tomado mayor relevancia en la era de los tratamientos biológicos.<sup>5</sup> La neuropatía periférica es la afectación neurológica más frecuente.<sup>5</sup> La fisiopatología de las manifestaciones neurológicas es principalmente inmunomediada, aunque la disfunción del eje intestino-cerebro, la deficiencia nutricional, el estado protrombótico y los efectos adversos de la medicación también contribuyen.<sup>6</sup>

A continuación, se presenta el caso de una adolescente de 14 años que desarrolló PRES mientras recibía tratamiento de inducción por EC de reciente diagnóstico.

## CASO CLÍNICO

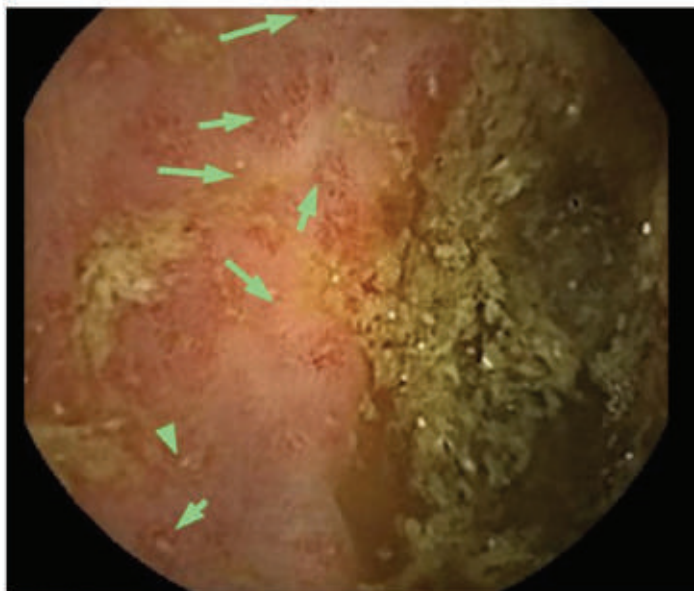
Se trata de una paciente de 14 años de edad, con enfermedad celíaca en seguimiento desde los 2 años y con buena adherencia a dieta libre de gluten. Permaneció internada en nuestra institución por debut de EC con compromiso

intestinal extenso (duodenitis, ileítis grave inactiva, colitis y leve rectitis crónica) evidenciado en videoendoscopias alta y baja (*Figura 1*). Como manifestaciones extraintestinales, presentó leucocituria y hematuria secundaria a daño túbulo-intersticial y epiescleritis. Dentro del estudio inmunológico, presentó anticuerpos ANCA P y ASCA positivos, determinación de IgG, IgA e IgM y complemento dentro de límites normales, asumiendo compromiso multisistémico secundario a enfermedad de base.

A su ingreso presentó anemia normocítica normocrómica, hipoalbuminemia y aumento de reactantes de fase aguda: glóbulos blancos 11 600/mm<sup>3</sup>, hemoglobina (Hb) 9,2 g/dL (volumen corpuscular medio [VCM] 84 fl, hemoglobina corpuscular media [HCM] 28 pg, concentración de hemoglobina corpuscular media [CHCM] 33 g/dL), hematocrito (Hto) del 27 %, plaquetas 253 000/mm<sup>3</sup>, albúmina 2,3 g/dL y proteína C reactiva de 46 mg/L. Al confirmarse diagnóstico en biopsia intestinal, inició con hidrocortisona 400 mg/día y azatioprina 50 mg/día, asociada a antibioticoterapia oral para manejo de la disbacteriosis. Se indicó nutrición parenteral exclusiva durante un mes ante persistencia de sangrado digestivo, con buena tolerancia.

En su evolución durante la internación, presentó un *shock* hipovolémico secundario a hemorragia digestiva baja (Hb de 4,5 g/dl),

FIGURA 1. Videocolonoscopia



Úlceras superficiales en mucosa del colon.

requirió tratamiento en unidad de cuidados críticos, y logró estabilización luego de expansión con cristaloides y múltiples transfusiones de glóbulos rojos. Frente a la falla de respuesta a corticoides, se agregó al tratamiento de inducción infliximab a 5 mg/kg en semanas 0, 1 y 4. En este contexto, desarrolló hipertensión arterial (HTA) de difícil manejo con tensión arterial (TA) sistólica máxima de 153 mmHg, con registros elevados de forma sostenida, por lo cual requirió tratamiento combinado con amlodipina y enalapril. Se realizó ecodoppler de vasos renales dentro de límites normales y se asumió la HTA como secundaria a la corticoterapia a altas dosis.

A los 21 días de instaurado el tratamiento con corticoides y 3 días luego de la primera infusión de infliximab, presentó una convulsión tónico-clónica generalizada de 4 minutos de duración. En el ionograma posictal inmediato, presentó natremia de 139 mmol/L y calcio iónico de 1,11 mmol/L, glucemia de 104 mg/gL, y se descartó trastorno hidroelectrolítico o metabólico. Se realizó resonancia magnética de cerebro con contraste, donde se informó incremento de la señal T2 con patrón corticosubcortical sobre convexidad frontal, parietal y occipital bilateral, imágenes compatibles con PRES (*Figura 2*).

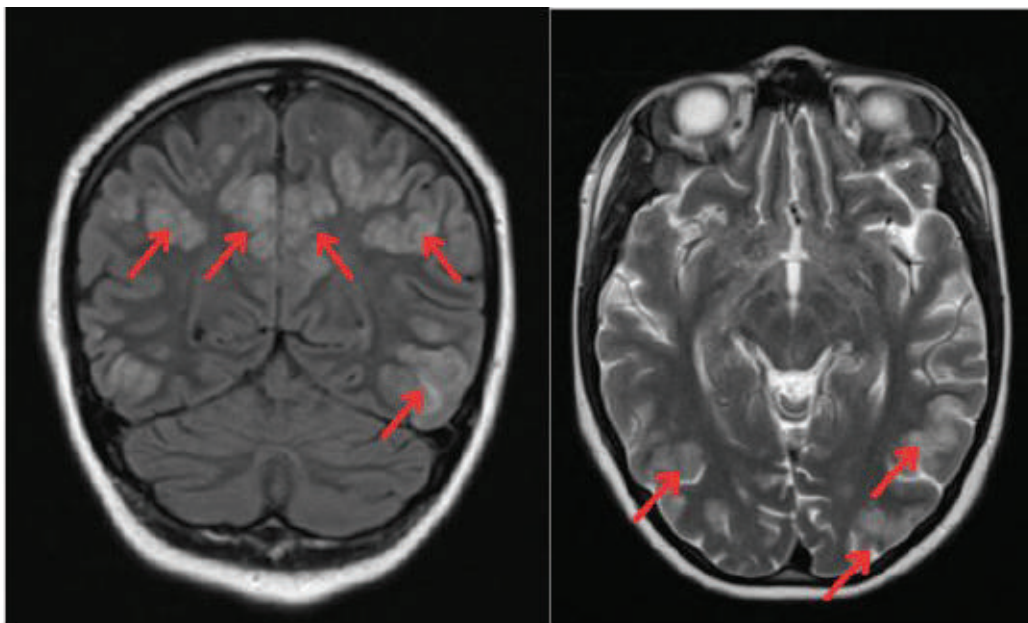
Inició tratamiento con fenitoína, que, con controles electroencefalográficos normales y sin presentar nuevos episodios, fue descendida de forma paulatina hasta suspender. Permaneció estable, continuando protocolo original de infliximab sin repetir episodios convulsivos y evolucionó sin secuelas neurológicas.

Hasta la fecha, no se han realizado nuevas imágenes de control del sistema nervioso central.

## DISCUSIÓN

Las manifestaciones extraintestinales de la EC ocurren en el 10 % de los pacientes al debut y en el 30 % durante los primeros años de la enfermedad.<sup>7,8</sup> Las afectaciones cutáneo-mucosa, ocular, hepatobiliar y osteoarticular son las más comunes;<sup>1</sup> la afectación neurológica es excepcional y más frecuente en los primeros años posteriores al diagnóstico. Puede manifestarse como neuropatía periférica (la más frecuente, con una incidencia que ronda el 2 %),<sup>9</sup> mielitis, afectación vestibular, cuadros símil miastenia *gravis* y accidentes cerebrovasculares (ACV). Asimismo, se han reportado episodios de convulsiones focales o generalizadas: la mayoría son crisis sintomáticas agudas secundarias a alteraciones metabólicas o ACV.<sup>6</sup>

FIGURA 2. Resonancia magnética de cerebro



*Izquierda: extensa alteración de señal con patrón cortico-subcortical sobre la convexidad frontal, parietal y occipital bilateral. Derecha: incremento de señal T2 sin signos de restricción en difusión ni sangrados. Sugiere signos de edema vasogénico.*

El PRES es un síndrome clínico-radiológico agudo que se caracteriza por una presentación insidiosa de síntomas como cefalea, convulsiones, visión borrosa, confusión y disminución del nivel de la conciencia. Los hallazgos característicos en las neuroimágenes son compatibles con edema de la sustancia blanca cerebral posterior, particularmente en lóbulos parieto-occipitales, aunque puede haber variaciones.<sup>10,11</sup> Entre sus desencadenantes, se conocen la HTA, la insuficiencia renal, la retención hidrosalina y los fármacos inmunosupresores como corticosteroides, ciclosporina y tacrolimus, incluso con niveles no tóxicos en sangre. Se considera que la alteración del mecanismo de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y la disfunción endotelial son los principales mecanismos involucrados en la fisiopatología del PRES.<sup>10,11</sup> Existen numerosas teorías que intentan explicar este fenómeno, y probablemente coexistan múltiples mecanismos fisiopatológicos. El desarrollo súbito de hipertensión arterial puede exceder la capacidad de autorregulación del flujo cerebral, generando hipoperfusión. El cerebro posterior es más vulnerable a este fenómeno ya que su circulación tiene menor inervación simpática, lo cual atenúa la respuesta a la vasodilatación parasimpática refleja. La HTA, las fluctuaciones agudas de la TA y la actividad autonómica pueden modificar los umbrales de autorregulación cerebral. A su vez, la hipoperfusión puede dañar la barrera hematoencefálica generando extravasación de plasma y otras macromoléculas en el espacio intersticial. La pérdida de integridad de las uniones endoteliales se exagera por la liberación de sustancias vasoactivas como óxido nítrico, tromboxano A2, o endotelina 1.<sup>11</sup> Con el reconocimiento temprano del desencadenante y el tratamiento adecuado, se espera una recuperación completa en días o semanas, aunque existen reportes de secuelas neurológicas e incluso muerte en pocos pacientes.<sup>12</sup>

El infliximab es un anticuerpo monoclonal anti TNF alfa, de amplio uso en diversas enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes. Los efectos adversos más comunes son el desarrollo de infecciones graves, infecciones oportunistas como tuberculosis, y síndromes linfoproliferativos como el linfoma no Hodgkin.<sup>10,12</sup> Las complicaciones neurológicas más frecuentemente reportadas son la cefalea, seguida de neuropatía periférica y la desmielinización del sistema nervioso central.<sup>12</sup>

Se ha reportado toxicidad neurológica por metronidazol<sup>9</sup> y casos aislados de convulsiones y PRES secundario a infliximab en pacientes con EC. En estos reportes, se describen las convulsiones luego de 3 a 7 días de la primera y/o segunda infusión de infliximab, tanto en pacientes pediátricos como adultos.<sup>10,12-15</sup>

La aparición de convulsiones en un paciente con EII es un evento infrecuente que plantea diversos diagnósticos diferenciales como ACV, alteraciones hidroelectrolíticas, compromiso secundario a enfermedad de base y efectos adversos del tratamiento. En el caso de la paciente, quien desarrolló PRES en la fase de inducción de EC luego de 21 días recibir tratamiento con altas dosis de corticoide y a los 3 días de la primera infusión de infliximab, se descartó origen metabólico o hidroelectrolítico ante glucemia, natremia y calcemia normales durante la crisis convulsiva. Como mecanismos desencadenantes del PRES en nuestra paciente jerarquizamos las fluctuaciones significativas de la TA (que variaron entre HTA sostenida, *shock* hipovolémico secundario a hemorragia digestiva baja y múltiples episodios de anemia con requerimiento transfusional), la corticoterapia en altas dosis y la infusión de infliximab, dada la correlación temporal, si bien no está descrito como efecto adverso frecuente y no se repitió en las infusiones subsiguientes.

La presencia de síntomas neurológicos en pacientes con EII es poco frecuente. En el caso de la paciente presentada, que desarrolló convulsiones en contexto del tratamiento de inducción, se arribó al diagnóstico de PRES. Considerando la evolución favorable con el tratamiento anticomial, normalización de la tensión arterial y descenso progresivo de corticoterapia, se interpreta como probablemente asociado a la coexistencia de factores desencadenantes como la HTA y los fármacos inmunosupresores (corticoides, infliximab). Se debe mantener un control meticuloso de la TA teniendo vital cuidado con sus variaciones, y de monitorizar otros factores de riesgo para PRES en los pacientes con EC. ■

#### REFERENCIAS:

1. Martín de Carpi J, Viada Bris J, Jiménez Treviño S. Enfermedad de Crohn. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2023;1:191-205.
2. Jang HJ, Kang B, Choe BH. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl Pediatr.* 2019;8(1):4-15.
3. Lossos A, River Y, Eliakim A, Steiner I. Neurologic Aspects of Inflammatory Bowel Disease. *Neurology.* 1995;45(3 Pt

- 1);416-21.
4. Ferro JM, Oliveira SN, Correia L. Neurologic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:595-605.
5. Singh S, Kumar N, Loftus EV Jr, Kane SV. Neurologic complications in patients with inflammatory bowel disease: increasing relevance in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(4):864-72.
6. Ferro JM, Santos MO. Neurology of inflammatory bowel disease. *J Neurol Sci*. 2021;424:117426.
7. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):63-8.
8. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(2):140-5.
9. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129(3):827-36.
10. Ghalia M, Davanzo J, Leo M, Rizk E. Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric patients: pathophysiology, diagnosis, and management. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(410):2365-72.
11. Gewirtz AN, Gao V, Parada SC, Robbins MS. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(3):19.
12. Zamvar V, Sugarman ID, Tawfik RF, Macmullen-Price J, Puntis JW. Posterior reversible encephalopathy syndrome following infliximab infusion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(1):102-5.
13. Lv Z, Zhang X, Wu L. Infliximab-induced seizures in a patient with Crohn's disease: a case report. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):193.
14. Chow S, Patnana S, Gupta NK. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Patient with Crohn's Disease on Infliximab. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(8):687.
15. Haddock R, Garrick V, Horrocks I, Russell RK. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome in a child with Crohn's disease treated with Infliximab. *J Crohns Colitis*. 2011;5(6):623-7.

# Treatment-associated posterior reversible encephalopathy syndrome in an adolescent with Crohn's disease: A case report

Manuel Feuerstein<sup>1</sup> , Micaela Salas Victoria<sup>1</sup> , Cynthia Slaifstein<sup>1</sup> , Estanislao Díaz Pumará<sup>1</sup> 

## ABSTRACT

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a type of leukoencephalopathy that usually presents symptoms such as headache, altered consciousness, seizures, blurred vision, and imaging signs such as subcortical white matter edema, predominantly in the parieto-occipital lobes. Numerous risk factors have been identified, which involve impaired cerebral blood flow autoregulation and vasogenic edema. We present the case of a 14-year-old female patient who, in the context of an induction treatment for Crohn's disease with high-dose corticosteroids, azathioprine, and infliximab, presented with posterior reversible encephalopathy, a rare complication in patients with inflammatory bowel disease.

**Keywords:** Crohn's disease; inflammatory bowel disease; posterior leukoencephalopathy syndrome; pediatrics.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10654>.eng

**To cite:** Feuerstein M, Salas Victoria M, Slaifstein C, Díaz Pumará E. Treatment-associated posterior reversible encephalopathy syndrome in an adolescent with Crohn's disease: A case report. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510654.

<sup>1</sup> Unit 6 Pediatric Clinic, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

**Correspondence to** Cynthia Slaifstein: [css.clases@gmail.com](mailto:css.clases@gmail.com)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 1-24-2025

**Accepted:** 7-17-2025



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

## INTRODUCTION

Crohn's disease (CD) is an inflammatory bowel disease (IBD) whose incidence increases progressively throughout childhood, peaking between the ages of 12 and 14.<sup>1</sup> Extraintestinal manifestations are present in up to one-third of patients at onset and are more common in children than in adults.<sup>2</sup> Neurological involvement is rare (approximately 3%)<sup>3</sup> and is probably underreported,<sup>4</sup> although it has become more relevant in the era of biological treatments.<sup>5</sup> Peripheral neuropathy is the most common neurological involvement.<sup>5</sup> The pathophysiology of neurological manifestations is primarily immune-mediated, although gut-brain axis dysfunction, nutritional deficiency, prothrombotic state, and adverse effects of medication also contribute.<sup>6</sup> The following is the case of a 14-year-old adolescent who developed posterior reversible encephalopathy syndrome while receiving induction treatment for a recently diagnosed CD.

## CLINICAL CASE

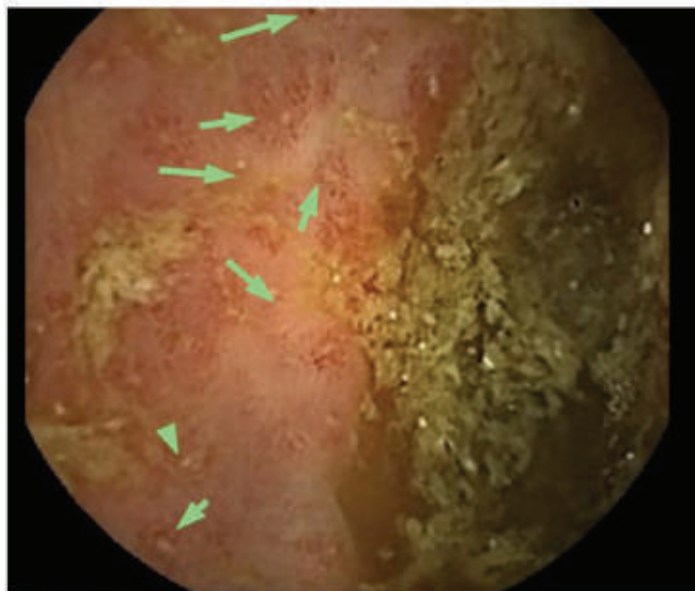
We present a 14-year-old female patient with celiac disease who has been followed up since the age of 2 with good adherence to a gluten-free diet. She was admitted to our institution due to the onset of CD with extensive intestinal involvement (duodenitis, severe inactive ileitis, colitis, and mild chronic rectitis), as evidenced

by upper and lower videoendoscopy (*Figure 1*). Extragut manifestations included leukocyturia and hematuria secondary to tubulointerstitial damage and episcleritis. Immunological testing showed positive p-ANCA and ASCA antibodies, with IgG, IgA, and IgM and complement within normal limits, suggesting multisystem involvement secondary to the underlying disease.

On admission, she presented normocytic normochromic anemia, hypoalbuminemia, and increased acute phase reactants: white blood cells 11 600/mm<sup>3</sup>, hemoglobin (Hb) 9.2 g/dL (mean corpuscular volume [MCV] 84 fl, mean corpuscular hemoglobin [MCH] 28 pg, mean corpuscular hemoglobin concentration [MCHC] 33 g/dL), hematocrit (Hct) 27%, platelets 253 000/mm<sup>3</sup>, albumin 2.3 g/dL, and C-reactive protein 46 mg/L. Upon confirmation of the diagnosis by intestinal biopsy, she started with hydrocortisone 400 mg/day and azathioprine 50 mg/day, combined with oral antibiotic therapy to manage dysbacteriosis. Exclusive parenteral nutrition was indicated for one month due to persistent gastrointestinal bleeding, with good tolerance.

During his hospitalization, she presented hypovolemic shock secondary to lower gastrointestinal bleeding (Hb 4.5 g/dL). She required treatment in the critical care unit and was stabilized after expansion with crystalloids and multiple red blood cell transfusions. Given the lack

**FIGURE 1. Video colonoscopy**



*Superficial ulcers in the colon mucosa.*

of response to corticosteroids, infliximab at 5 mg/kg was added to the induction treatment in weeks 0, 1, and 4. In this context, she developed difficult-to-manage hypertension (HTN) with a maximum systolic blood pressure (BP) of 153 mmHg and sustained high records, requiring combined treatment with amlodipine and enalapril. Renal Doppler ultrasound was performed within normal limits, and HTN was assumed to be secondary to high-dose corticosteroid therapy.

Twenty-one days after starting corticosteroid treatment and three days after the first infusion of infliximab, she had a generalized tonic-clonic seizure lasting four minutes. The immediate postictal ionogram showed a sodium level of 139 mmol/L and an ionic calcium level of 1.11 mmol/L, a blood glucose level of 104 mg/dL, and hydroelectrolytic or metabolic disorders were ruled out. A contrast-enhanced brain MRI was performed, which showed increased T2 signal with a corticosubcortical pattern over the frontal, parietal, and bilateral occipital convexity, images consistent with PRES (*Figure 2*).

Treatment with phenytoin was initiated, which, with normal electroencephalographic controls and no new episodes, was gradually reduced until it was discontinued. She remained stable,

continuing the original infliximab protocol without repeating seizures, and progressed without neurological sequelae.

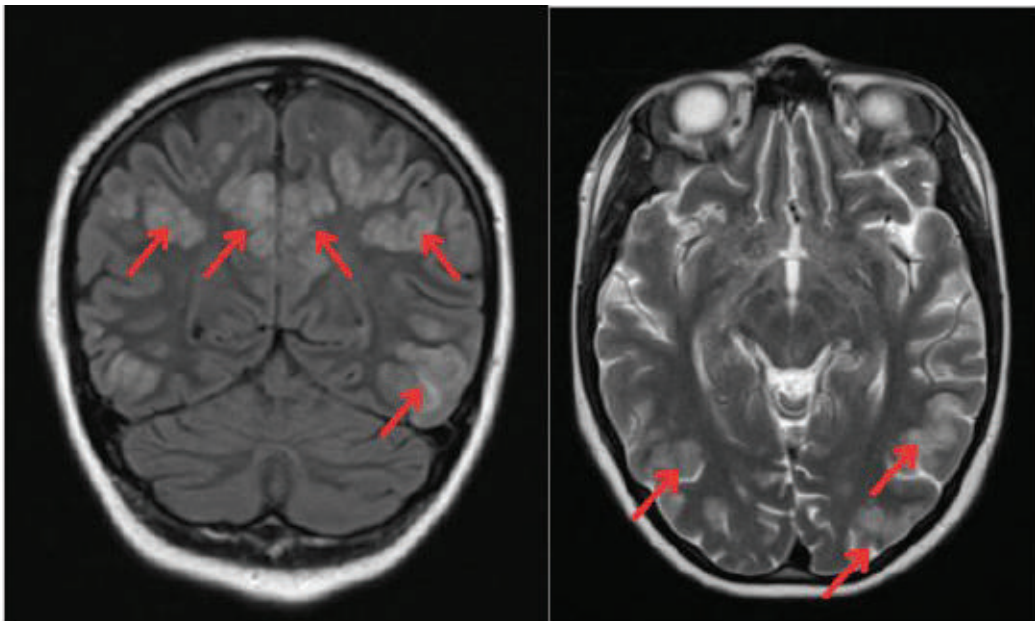
To date, no new control images of the central nervous system have been performed.

## DISCUSSION

Extraintestinal manifestations of CD occur in 10% of patients at onset and 30% during the first few years of the disease.<sup>7,8</sup> Cutaneous-mucosal, ocular, hepatobiliary, and osteoarticular involvement are the most common;<sup>1</sup> neurological involvement is rare and more frequent in the first few years after diagnosis. It can manifest as peripheral neuropathy (the most common, with an incidence of around 2%),<sup>9</sup> myelitis, vestibular involvement, myasthenia gravis-like symptoms, and cerebrovascular accidents (CVA). Focal or generalized seizures have also been reported: most are acute symptomatic seizures secondary to metabolic disturbances or stroke.<sup>6</sup>

PRES is an acute clinical-radiological syndrome characterized by an insidious onset of symptoms such as headache, seizures, blurred vision, confusion, and decreased level of consciousness. Characteristic findings on neuroimaging are consistent with edema of

FIGURE 2. Brain MRI



*Left: extensive signal alteration with a cortico-subcortical pattern on the frontal, parietal, and bilateral occipital convexity.*

*Right: increased T2 signal with no signs of diffusion restriction or bleeding. The images suggest signs of vasogenic edema.*

the posterior cerebral white matter, particularly in the parieto-occipital lobes, although variations may occur.<sup>10,11</sup> Triggers include hypertension, renal failure, salt and water retention, and immunosuppressive drugs such as corticosteroids, cyclosporine, and tacrolimus, even at non-toxic blood levels. Alteration of the cerebral blood flow autoregulation mechanism and endothelial dysfunction are the primary mechanisms involved in the pathophysiology of PRES.<sup>10,11</sup> Numerous theories attempt to explain this phenomenon, and multiple pathophysiological mechanisms probably coexist. The sudden development of high blood pressure may exceed the brain's ability to autoregulate blood flow, leading to hypoperfusion. The posterior brain is more vulnerable to this phenomenon because its circulation has less sympathetic innervation, which attenuates the response to reflex parasympathetic vasodilation. HTN, acute BP fluctuations, and autonomic activity can alter the thresholds of cerebral autoregulation. In turn, hypoperfusion can damage the blood-brain barrier, causing extravasation of plasma and other macromolecules into the interstitial space. The loss of endothelial junction integrity is exacerbated by the release of vasoactive substances such as nitric oxide, thromboxane A<sub>2</sub>, or endothelin 1.<sup>11</sup> With early recognition of the trigger and appropriate treatment, complete recovery is expected within days or weeks, although there are reports of neurological sequelae and even death in a few patients.<sup>12</sup>

Infliximab is a monoclonal anti-TNF alpha antibody widely used in various autoinflammatory and autoimmune diseases. The most common adverse effects are the development of severe infections, opportunistic infections such as tuberculosis, and lymphoproliferative syndromes such as non-Hodgkin's lymphoma.<sup>10,12</sup> The most frequently reported neurological complications are headache, followed by peripheral neuropathy and demyelination of the central nervous system.<sup>12</sup>

Neurological toxicity has been reported with metronidazole<sup>9</sup> and isolated cases of seizures and PRES secondary to infliximab in patients with CD. In these reports, seizures were described 3 to 7 days after the first and/or second infusion of infliximab in both pediatric and adult patients.<sup>10,12-15</sup>

The onset of seizures in a patient with IBD is a rare event that raises various differential diagnoses, such as stroke, electrolyte disturbances, secondary complications of the underlying disease, and adverse effects

of treatment. In the case of the patient, who developed PRES in the induction phase of CE after 21 days of treatment with high doses of corticosteroids and 3 days after the first infusion of infliximab, a metabolic or electrolyte imbalance was ruled out, given normal blood glucose, natremia, and calcium levels during the seizure. As triggering mechanisms for PRES in our patient, we ranked significant BP fluctuations (which varied between sustained hypertension, hypovolemic shock secondary to lower gastrointestinal bleeding, and multiple episodes of anemia requiring transfusion), high-dose corticosteroid therapy, and infliximab infusion, given the temporal correlation. However, this is not described as a frequent adverse effect and did not recur in subsequent infusions.

The presence of neurological symptoms in patients with IBD is rare. In the case of the patient presented, who developed seizures in the context of induction treatment, a diagnosis of PRES was made. Considering the favorable evolution with anticonvulsant treatment, normalization of blood pressure, and progressive reduction of corticosteroid therapy, it is interpreted as probably associated with the coexistence of triggering factors such as hypertension and immunosuppressive drugs (corticosteroids, infliximab). Careful monitoring of BP should be maintained, paying close attention to variations, and other risk factors for PRES should be monitored in patients with CD. ■

## REFERENCES

1. Martín de Carpi J, Viada Bris J, Jiménez Treviño S. Enfermedad de Crohn. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2023;1:191-205.
2. Jang HJ, Kang B, Choe BH. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl Pediatr*. 2019;8(1):4-15.
3. Lossos A, River Y, Eliakim A, Steiner I. Neurologic Aspects of Inflammatory Bowel Disease. *Neurology*. 1995;45(3 Pt1):416-21.
4. Ferro JM, Oliveira SN, Correia L. Neurologic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:595-605.
5. Singh S, Kumar N, Loftus EV Jr, Kane SV. Neurologic complications in patients with inflammatory bowel disease: increasing relevance in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(4):864-72.
6. Ferro JM, Santos MO. Neurology of inflammatory bowel disease. *J Neurol Sci*. 2021;424:117426.
7. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):63-8.
8. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to

- disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(2):140-5.
9. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2005;129(3):827-36.
  10. Ghalia M, Davanzo J, Leo M, Rizk E. Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric patients: pathophysiology, diagnosis, and management. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(410):2365-72.
  11. Gewirtz AN, Gao V, Parauda SC, Robbins MS. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2021;25(3):19.
  12. Zamvar V, Sugarman ID, Tawfik RF, Macmullen-Price J, Puntis JW. Posterior reversible encephalopathy syndrome following infliximab infusion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(1):102-5.
  13. Lv Z, Zhang X, Wu L. Infliximab-induced seizures in a patient with Crohn's disease: a case report. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):193.
  14. Chow S, Patnana S, Gupta NK. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Patient with Crohn's Disease on Infliximab. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(8):687.
  15. Haddock R, Garrick V, Horrocks I, Russell RK. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome in a child with Crohn's disease treated with Infliximab. *J Crohns Colitis.* 2011;5(6):623-7.

## Tiroiditis supurada aguda recurrente en pediatría: reporte de un caso

Manuel Linares<sup>1</sup> , Melina Maurenzi<sup>2</sup>, Paula Nieto<sup>3</sup>, María V. Esper<sup>3</sup>, Guadalupe Pueyrredón<sup>2</sup>

### RESUMEN

La tiroiditis supurada aguda (TSA) es una urgencia endocrinológica poco frecuente en pediatría, que puede requerir un abordaje infectológico y quirúrgico inmediato. Generalmente, se asocia a infecciones bacterianas y, en algunos casos, a malformaciones congénitas del arco branquial. Presentamos el caso de una niña de 7 años con TSA recurrente, en ambos episodios con formación de absceso cervical, requerimiento de antibióticos intravenosos y drenaje quirúrgico. Desde un inicio se sospechó una fístula del seno piriforme, la cual fue confirmada mediante laringoscopia directa en quirófano durante la hospitalización del segundo episodio. Se realizó esclerosis química del trayecto fistuloso, con evolución favorable y sin recidivas al seguimiento.

Este caso, si bien infrecuente, resalta la importancia de considerar la TSA dentro de los diagnósticos diferenciales ante masas cervicales en la población pediátrica. Además, invita a investigar causas subyacentes como anomalías congénitas, lo cual permite un diagnóstico precoz y un tratamiento definitivo.

**Palabras clave:** tiroiditis supurativa; seno piriforme, anomalías; tiroiditis subaguda; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10737>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10737.eng>

**Cómo citar:** Linares M, Maurenzi M, Nieto P, Esper MV, Pueyrredón G. Tiroiditis supurada aguda recurrente en pediatría: reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510737.

<sup>1</sup> Farmacología, Universidad Católica de Córdoba, Argentina; <sup>2</sup> Pediatría, Hospital Municipal Infantil, Córdoba, Argentina; <sup>3</sup> Pediatría, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

**Correspondencia para Manuel Linares:** [manulinares10@gmail.com](mailto:manulinares10@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

**Recibido:** 1-5-2025

**Aceptado:** 6-8-2025



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

## INTRODUCCIÓN

La tiroiditis supurada aguda (TSA) es una patología rara en pediatría, pero de gran relevancia clínica debido a su potencial morbimortalidad. Su incidencia se estima entre el 0,1 % y el 0,7 % de las enfermedades tiroideas.<sup>1,2</sup> En algunos casos, la TSA puede estar relacionada con malformaciones congénitas del arco branquial, como la fístula del seno piriforme (FSP), una condición poco frecuente que puede ser difícil de diagnosticar. Aunque la TSA afecta principalmente a niños menores de 10 años, su diagnóstico temprano es crucial para evitar complicaciones graves, como abscesos recurrentes, infecciones multirresistentes y daño tiroideo irreversible.<sup>3</sup> Este reporte describe el caso de una niña de 7 años con TSA recurrente, cuyo diagnóstico definitivo fue una FSP, confirmada por laringoscopia directa.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 7 años previamente sana, consultó por tumefacción cervical anterior de 48 horas de evolución, asociada a fiebre (38 °C), decaimiento general y un episodio de emesis. Se evidenció una tumoración dolorosa a la palpación en región cervical media e izquierda, con punto de inicio en la región supraesternal y movilidad cervical reducida. No se objetivaron síntomas respiratorios o deglutorios.

La radiografía cervical mostró aumento de partes blandas y leve desviación traqueal hacia la derecha, sin compromiso del mediastino.

La ecografía de partes blandas y tiroides reveló aumento de tamaño del lóbulo tiroideo izquierdo e istmo, con parénquima heterogéneo, predominantemente hipoeocogénico, mal delimitado, con áreas de vascularización mixta y una colección en íntimo contacto, sin afectación del lóbulo derecho (*Figura 1*).

Entre los estudios bioquímicos, se destacaron leucocitosis (GB 23 100/mm<sup>3</sup>) con neutrofilia (82 %), anemia leve, trombocitosis (494 000/mm<sup>3</sup>), elevación de proteína C reactiva (161 mg/L) y procalcitonina (63,7 ng/mL). Los valores de hormona estimulante de tiroides y T4 libre fueron normales. La tomografía computada (TAC) de cuello con contraste mostró una colección hipodensa con realce periférico y burbujas aéreas internas, localizada en región laterocervical izquierda, con compromiso del lóbulo tiroideo izquierdo (LTI), extensión al espacio retrofaríngeo y desplazamiento de la vía aérea.

Se estableció el diagnóstico de tiroiditis supurativa aguda (TSA) con absceso del lóbulo tiroideo izquierdo. Se inició antibioticoterapia empírica con ampicilina-sulbactam y vancomicina intravenosa. Ante la sospecha de trayecto fistuloso del seno piriforme, se decidió su evaluación ambulatoria programada una vez completado el tratamiento inicial.

La evolución clínica fue favorable, con descenso progresivo de los marcadores inflamatorios y mejoría sostenida. Los controles ecográficos seriados mostraron una colección purulenta persistente de aproximadamente 30 mL, que no requirió drenaje quirúrgico.

FIGURA 1. Ecografía cervical. Primer episodio



Se observa aumento del tamaño del lóbulo tiroideo izquierdo, con parénquima heterogéneo, hipoeocico y de márgenes mal definidos. Se identifica colección hipoeocica adyacente compatible con absceso.

La paciente fue externada al noveno día de internación en buen estado general, afebril, con buena tolerancia oral, y continuó tratamiento antibiótico oral (amoxicilina-ácido clavulánico y trimetoprima-sulfametoxazol). La paciente no completó los controles clínicos ni ecográficos posteriores al alta.

Once meses más tarde, consultó nuevamente en la guardia por fiebre persistente de 72 horas y aumento progresivo de una masa dolorosa en la región laterocervical izquierda, en la misma localización del episodio previo. Al examen se encontraba febril, con decaimiento general, sin signos de estridor, disnea o disfagia, y presentaba una masa firme, dolorosa a la palpación, de bordes mal definidos, en la región laterocervical izquierda. En laboratorio inicial, se evidenció GB 16 000/ $\mu$ L (77 % neutrófilos segmentados) y PCR de 173 mg/L. La ecografía cervical con Doppler reveló una colección heterogénea con burbujas aéreas en planos profundos del cuello izquierdo. La TAC de cuello contrastada confirmó la presencia de un absceso tabicado laterocervical izquierdo de 75 × 46 × 40 mm, con nivel hidroaéreo, realce periférico, desplazamiento de estructuras vasculares, vía aérea superior, laringe, tráquea y esófago hacia la derecha, con aparente compromiso del LTI y extensión al espacio retrofaríngeo (*Figura 2*).

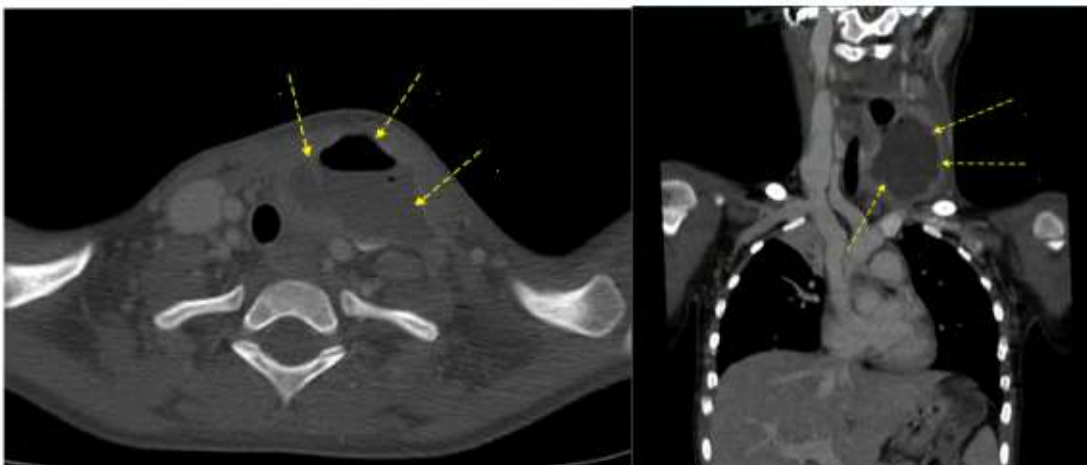
Se inició tratamiento antibiótico empírico con clindamicina, vancomicina y ceftriaxona. Se

realizó drenaje quirúrgico inicial con colocación de drenaje tipo *rubber*. Ante la persistencia de la tumoración y la elevación de parámetros inflamatorios a las 72 horas, se efectuó un segundo drenaje quirúrgico. En el cultivo del material purulento, se aislaron bacilos gramnegativos y *Enterobacter cloacae* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Se cambió el tratamiento antibiótico a meropenem y clindamicina.

Al décimo día de internación, se realizó una broncolaringoscopia bajo anestesia general que evidenció un trayecto fistuloso originado en el receso piriforme izquierdo con salida hacia la región cervical, confirmando el diagnóstico de fístula del seno piriforme. Se efectuó esclerosis química del trayecto con ácido tricloroacético y se colocó un drenaje con catéter doble lumen conectado a un sistema aspirativo.

Tras la intervención, en función de la evolución clínica y los resultados del antibiograma, se suspendió meropenem y se rotó a ciprofloxacina por vía oral. Seis días después del procedimiento, se constató el cierre del drenaje, con escasa supuración de contenido purulento. La ecografía de control no evidenció colecciones residuales. El drenaje se mantuvo cerrado durante los cuatro días posteriores, sin interurrencias clínicas, y fue retirado al undécimo día posoperatorio. La paciente fue externada en buen estado general, con seguimiento ambulatorio programado para

**FIGURA 2. Tomografía computada de cuello con contraste. Segundo episodio**



Se visualiza colección multiloculada hipodensa, con realce periférico y burbujas aéreas internas, localizada en la región laterocervical izquierda. La lesión compromete el lóbulo tiroideo izquierdo y se extiende hacia el espacio retrofaríngeo, con desplazamiento de estructuras adyacentes.

eventual nueva sesión de esclerosis química. La paciente no regresó para los controles clínicos posteriores.

## DISCUSIÓN

La tiroiditis supurada aguda (TSA) es una emergencia pediátrica poco frecuente, con una incidencia estimada entre el 0,1 % y el 0,7 % de todas las enfermedades tiroideas.<sup>1,2</sup> En pacientes inmunocompetentes, suele ser secundaria a defectos anatómicos congénitos, principalmente la FSP, de baja incidencia, pero potencial gravedad. El lóbulo tiroideo izquierdo es el más comúnmente afectado.<sup>1</sup>

Aunque infrecuente en pediatría, la TSA se presenta con mayor frecuencia durante la primera década de la vida. Una revisión de casos (2000-2020) mostró una edad media de diagnóstico de 37 años (rango 1-87), con predominio femenino, en línea con nuestro caso.<sup>3</sup> La sospecha clínica es esencial para un diagnóstico precoz, dado su riesgo de complicaciones graves, con una morbimortalidad reportada entre el 3,7 % y el 12 %.<sup>1,3</sup>

En inmunocompetentes, el 75 % de los casos son bacterianos, con predominio de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. epidermidis* y *S. pneumoniae*.<sup>3,4</sup> El resto se atribuye a tuberculosis (24 %) y, en menor medida, a infecciones fúngicas.<sup>4</sup> Durante el segundo episodio, se aisló *Enterobacter cloacae* productor de BLEE, un germen poco reportado en la literatura.<sup>3-5</sup> Su aparición podría estar relacionada con la exposición previa a antimicrobianos, y condicionó el uso de esquemas antibióticos de amplio espectro como meropenem, con rotación posterior según sensibilidad.

Clínicamente, se presenta con masa cervical anterior dolorosa, fiebre, disfagia, odinofagia y, a veces, disfonía. Puede acompañarse de rigidez cervical, malestar general y linfadenopatía regional.<sup>1,2</sup>

Los estudios muestran leucocitosis, elevación de la eritrosedimentación y tirotoxicosis en un 42 % de los casos, lo cual puede dificultar el diagnóstico diferencial con la tiroiditis subaguda.<sup>5</sup> Otros diagnósticos para considerar incluyen ruptura de quiste tiroideo, nódulo hemorrágico o tiroiditis de Hashimoto dolorosa.<sup>2-4</sup>

El tiempo hasta el diagnóstico varía según la etiología: bacteriana (7 días), micótica (21 días) y tuberculosa (>30 días).<sup>3</sup> En este caso, la primera internación fue a los 3 días del inicio de síntomas,

pero el defecto anatómico subyacente recién se identificó tras la recurrencia.

La laringoscopia directa bajo anestesia general es el estudio de elección para confirmar una FSP. Sin embargo, inicialmente se emplean ecografía, tomografía computada (TAC), resonancia magnética (RM) o esofagograma.<sup>1</sup>

El tratamiento inicial consiste en antibióticos y drenaje quirúrgico del absceso. Algunas series proponen drenaje percutáneo con lavado, aunque su eficacia es limitada.<sup>6</sup> La recurrencia suele deberse a la persistencia del defecto anatómico, lo que puede derivar en abscesos múltiples, necesidad de lobectomía, infecciones multirresistentes, sepsis o muerte.<sup>7</sup> En el primer episodio, no se realizó drenaje quirúrgico intrahospitalario con intención de hacerlo de manera ambulatoria. Sin embargo, este abordaje, sumado a la falta de controles posteriores, pudo haber contribuido a la recurrencia.

La esclerosis química del tracto fistuloso mediante cauterización endoscópica se considera una alternativa efectiva en casos seleccionados, con menores complicaciones que la cirugía abierta.<sup>8</sup>

Las complicaciones descritas incluyen tromboflebitis de la vena yugular interna, mediastinitis, pericarditis, perforación esofágica, síndrome de Horner y falla multiorgánica.<sup>3</sup> Es importante destacar la gravedad potencial de las lesiones expansivas con extensión al espacio retrofaríngeo, dada su proximidad a estructuras vitales y el riesgo de obstrucción aérea.<sup>2</sup>

En conclusión, es clave que el pediatra mantenga un alto índice de sospecha frente a masas cervicales dolorosas. Un abordaje oportuno permite el tratamiento adecuado y la resolución quirúrgica del defecto causal, previniendo recurrencias y complicaciones. ■

## REFERENCIAS

1. Câmara B, Andrade C, Forno A, Lopes M, Pilar C. Acute suppurative thyroiditis in childhood: an atypical presentation. *Cureus*. 2024;16(2):e55275.
2. Paes JE, Burman KD, Cohen J, Franklyn J, McHenry CR, Shoham S, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid*. 2010;20(3):247-55.
3. Lafontaine N, Learoyd D, Farrel S, Wong R. Suppurative thyroiditis: systematic review and clinical guidance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(2):253-64.
4. Wongphyat O, Mahachoklertwattana P, Molagool S, Poomthavorn P. Acute suppurative thyroiditis in young children. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(3):E116-8.
5. Berger SA, Zonszein J, Villamena P, Mittman N. Infectious diseases of the thyroid gland. *Rev Infect Dis*. 1983;5(1):108-22.

6. Meng L, He S, Dong R, Zheng S, Chen G. Preferred diagnostic methods of pyriform sinus fistula in different situations: a systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2023;44(2):103747.
7. Ávila Salcedo DR, Ayala San Pedro JA, Rábago Arredondo J, Sánchez García RS. Recurrent acute suppurative thyroiditis secondary to pyriform sinus fistula due to *Staphylococcus sciuri* with subclinical hyperthyroidism in an adult: a diagnostic and therapeutic challenge. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2025;12(4):005360.
8. Jordan JA, Graves JE, Manning SC, McClay JE, Biavati MJ. Endoscopic cauterization for treatment of fourth branchial cleft sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(9):1021-4.

# Recurrent acute suppurative thyroiditis in pediatrics: A case report

Manuel Linares<sup>1</sup> , Melina Maurenzi<sup>2</sup>, Paula Nieto<sup>3</sup>, María V. Esper<sup>3</sup>, Guadalupe Pueyrredón<sup>2</sup>

## ABSTRACT

Acute suppurative thyroiditis (AST) is a rare endocrinological emergency in pediatrics that may require immediate infectious disease and surgical intervention. It is generally associated with bacterial infections and, in some cases, congenital malformations of the branchial arch. We present the case of a 7-year-old girl with recurrent AST, in both episodes with cervical abscess formation, requiring intravenous antibiotics and surgical drainage. From the outset, a piriform sinus fistula was suspected, which was confirmed by direct laryngoscopy in the operating room during the hospitalization for the second episode. Chemical sclerosis of the fistulous tract was performed, with favorable evolution and no recurrence at follow-up.

Although rare, this case highlights the importance of considering AST in the differential diagnosis of cervical masses in the pediatric population. It also encourages investigation of underlying causes such as congenital anomalies, which allows for early diagnosis and definitive treatment.

**Keywords:** *suppurative thyroiditis; piriform sinus, abnormalities; subacute thyroiditis; pediatrics.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10737.eng>

**To cite:** Linares M, Maurenzi M, Nieto P, Esper MV, Pueyrredón G. Recurrent acute suppurative thyroiditis in pediatrics: A case report. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510737.

<sup>1</sup> Department of Pharmacology, Universidad Católica de Córdoba, Argentina; <sup>2</sup> Pediatrics, Hospital Municipal Infantil, Córdoba, Argentina; <sup>3</sup> Pediatrics, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

**Correspondence to Manuel Linares:** [manulinares10@gmail.com](mailto:manulinares10@gmail.com)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 5-1-2025

**Accepted:** 8-6-2025



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

Acute suppurative thyroiditis (AST) is a rare condition in pediatrics, but one of significant clinical relevance due to its potential morbidity and mortality. Its incidence is estimated to be between 0.1% and 0.7% of thyroid diseases.<sup>1,2</sup> In some cases, AST may be related to congenital malformations of the branchial arch, such as piriform sinus fistula (PSF), a rare condition that can be difficult to diagnose. Although AST mainly affects children under 10 years, early diagnosis is crucial to avoid severe complications, such as recurrent abscesses, multidrug-resistant infections, and irreversible thyroid damage.<sup>3</sup> This report describes the case of a 7-year-old girl with recurrent AST, whose definitive diagnosis was PSF, confirmed by direct laryngoscopy.

## CLINICAL CASE

A previously healthy 7-year-old female patient presented with anterior cervical swelling that had developed over the previous 48 hours, associated with fever (38 °C), general malaise, and one episode of vomiting. A painful tumor was evident on palpation in the middle and left cervical region, with its point of origin in the suprasternal region, and reduced cervical mobility. No respiratory or swallowing symptoms were observed.

Cervical radiography revealed soft tissue enlargement and a slight deviation of the trachea to the right, without mediastinal involvement.

Soft tissue and thyroid ultrasound revealed enlargement of the left thyroid lobe and isthmus, with heterogeneous parenchyma that is

predominantly hypoechoic, poorly defined, and characterized by areas of mixed vascularization, as well as a collection in proximity, without involvement of the right lobe (*Figure 1*).

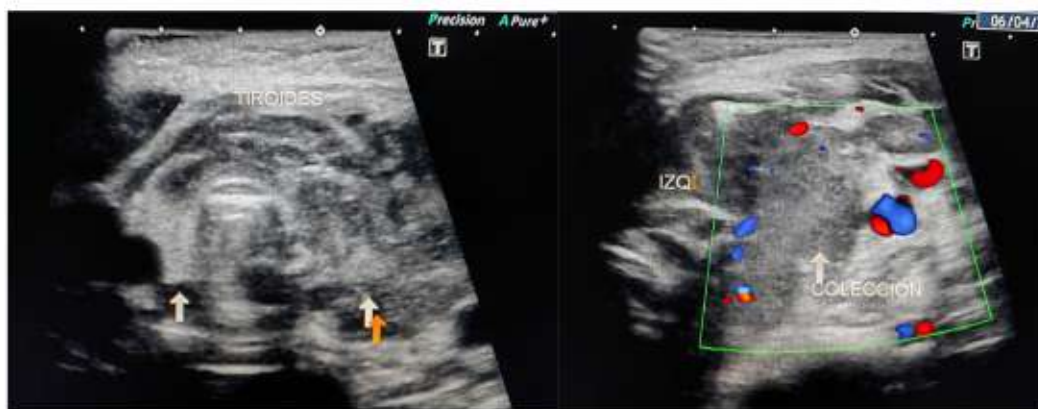
Biochemical studies revealed leukocytosis (WBC 23,100/mm<sup>3</sup>) with neutrophilia (82%), mild anemia, thrombocytosis (494,000/mm<sup>3</sup>), elevated C-reactive protein (CRP) (161 mg/L), and procalcitonin (63.7 ng/mL). Thyroid-stimulating hormone and free T4 values were normal. Contrast-enhanced computed tomography (CT) of the neck revealed a hypodense collection with peripheral enhancement and internal air bubbles, located in the left laterocervical region, involving the left thyroid lobe (LTL), extending into the retropharyngeal space, and causing airway displacement.

The diagnosis of acute suppurative thyroiditis (AST) with left thyroid lobe abscess was established. Empirical antibiotic therapy with ampicillin-sulbactam and intravenous vancomycin was initiated. Given the suspicion of a piriform sinus fistula, we decided to schedule an outpatient evaluation once the initial treatment was completed.

The clinical course was favorable, with a gradual decrease in inflammatory markers and sustained improvement. Serial ultrasound scans showed a persistent purulent collection of approximately 30 mL, which did not require surgical drainage.

The patient was discharged on the ninth day of hospitalization in good general condition, afebrile, with good oral tolerance, and continued oral

**FIGURE 1. Cervical ultrasound. First episode**



An increase in the size of the left thyroid lobe is observed, with heterogeneous, hypoechoic parenchyma and poorly defined margins. An adjacent hypoechoic collection consistent with an abscess is identified.

antibiotic treatment (amoxicillin-clavulanic acid and trimethoprim-sulfamethoxazole). The patient did not complete the clinical and ultrasound follow-up after discharge.

Eleven months later, she returned to the emergency room with a fever that had persisted for 72 hours and a progressively enlarging, painful mass in the left lateral cervical region, in the exact location as the previous episode. On examination, she was febrile, with general weakness, no signs of stridor, dyspnea, or dysphagia, and presented with a firm mass, painful on palpation, with poorly defined edges, in the left lateral cervical region. Initial laboratory tests showed WBC 16,000/mm<sup>3</sup> (77% segmented neutrophils) and CRP 173 mg/L. Cervical Doppler ultrasound revealed a heterogeneous collection with air bubbles in the deep planes of the left neck. Contrast-enhanced neck CT confirmed the presence of a 75 × 46 × 40 mm left lateral cervical abscess with air-fluid level, peripheral enhancement, displacement of vascular structures, upper airway, larynx, trachea, and esophagus to the right, with apparent involvement of the LTI and extension to the retropharyngeal space (*Figure 2*).

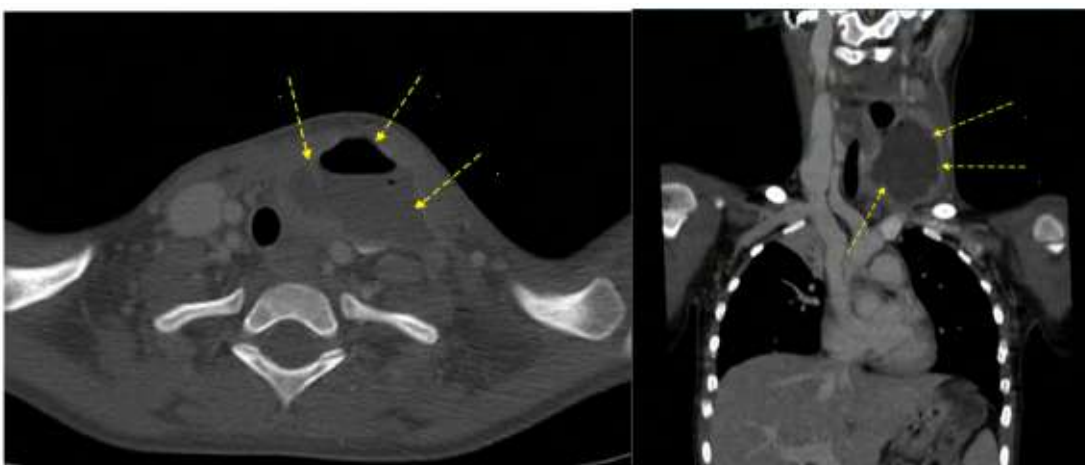
Empirical antibiotic treatment was started with clindamycin, vancomycin, and ceftriaxone. Initial surgical drainage was performed by placing a rubber drain. Given the persistence of the tumor and the elevation of inflammatory

parameters at 72 hours, a second surgical drainage was performed. Gram-negative bacilli and *Enterobacter cloacae* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) were isolated from the culture of the purulent material. The antibiotic treatment was changed to meropenem and clindamycin.

On the tenth day of hospitalization, a broncholarngoscopy was performed under general anesthesia, revealing a fistulous tract originating in the left piriform recess with an outlet to the cervical region, confirming the diagnosis of piriform sinus fistula. Chemical sclerosis of the tract was performed using trichloroacetic acid, and a double-lumen catheter drain was connected to an aspiration system.

Following the procedure, based on clinical progress and the antibiogram results, meropenem was discontinued and replaced with oral ciprofloxacin. Six days after the procedure, the drain was closed, with minimal purulent discharge. The follow-up ultrasound showed no residual collections. The drainage remained closed for the following four days, with no clinical complications, and was removed on the eleventh postoperative day. The patient was discharged in good general condition, with outpatient follow-up scheduled for a possible new session of chemical sclerosis. The patient did not return for subsequent clinical check-ups.

**FIGURE 2. Contrast-enhanced computed tomography of the neck. Second episode**



A multilocular hypodense collection is visible, with peripheral enhancement and internal air bubbles, located in the left laterocervical region. The lesion involves the left thyroid lobe and extends into the retropharyngeal space, resulting in the displacement of adjacent structures.

## DISCUSSION

Acute suppurative thyroiditis (AST) is a rare pediatric emergency, with an estimated incidence of between 0.1% and 0.7% of all thyroid diseases.<sup>1,2</sup> In immunocompetent patients, it is usually secondary to congenital anatomical defects, mainly PSF, which is rare but potentially severe. The left thyroid lobe is the most affected.<sup>1</sup>

Although uncommon in pediatrics, AST occurs most frequently during the first decade of life. A review of cases (2000-2020) revealed a mean age of diagnosis of 37 years (range, 1-87), with a female predominance, consistent with our case.<sup>3</sup> Clinical suspicion is essential for early diagnosis, because of the risk of severe complications, with reported morbidity and mortality between 3.7% and 12%.<sup>1,3</sup>

In immunocompetent individuals, 75% of cases are bacterial, predominantly *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. epidermidis*, and *S. pneumoniae*.<sup>3,4</sup> The rest are attributed to tuberculosis (24%) and, to a lesser extent, fungal infections.<sup>4</sup> During the second episode, ESBL-producing *E. cloacae* was isolated, a germ rarely reported in the literature.<sup>3-5</sup> Its appearance could be related to previous exposure to antimicrobials, and it may condition the use of broad-spectrum antibiotic regimens, such as meropenem, with subsequent rotation according to sensitivity.

Clinically, it presents with a painful anterior cervical mass, fever, dysphagia, odynophagia, and sometimes dysphonia. It may be accompanied by neck stiffness, general malaise, and regional lymphadenopathy.<sup>1,2</sup>

Studies show that leukocytosis, an elevated erythrocyte sedimentation rate, and thyrotoxicosis occur in 42% of cases, which can complicate the differential diagnosis with subacute thyroiditis.<sup>5</sup> Other diagnoses to consider include ruptured thyroid cyst, hemorrhagic nodule, or painful Hashimoto's thyroiditis.<sup>2,4</sup>

The time to diagnosis varies depending on the etiology: bacterial (7 days), fungal (21 days), and tuberculosis (more than 30 days).<sup>3</sup> In this case, the first hospitalization was 3 days after the onset of symptoms, but the underlying anatomical defect was only identified after recurrence.

Direct laryngoscopy under general anesthesia is the test of choice to confirm PSF. However, ultrasound, CT, magnetic resonance imaging, or esophagography are initially used for diagnosis.<sup>1</sup>

Initial treatment consists of antibiotics and surgical drainage of the abscess. Some series propose percutaneous drainage with lavage,

although its efficacy is limited.<sup>6</sup> Recurrence is usually due to the persistence of the anatomical defect, which can lead to multiple abscesses, the need for lobectomy, multidrug-resistant infections, sepsis, or death.<sup>7</sup> In the first episode, surgical drainage was not performed in the hospital with the intention of doing so on an outpatient basis. However, this approach, coupled with the lack of follow-up, may have contributed to the recurrence of the condition.

Chemical sclerosis of the fistulous tract using endoscopic cauterization is considered an effective alternative in selected cases, with fewer complications than open surgery.<sup>8</sup>







Complications described include thrombophlebitis of the internal jugular vein, mediastinitis, pericarditis, esophageal perforation, Horner's syndrome, and multiple organ failure.<sup>3</sup> It is essential to highlight the potential severity of expansive lesions extending into the retropharyngeal space, given their proximity to vital structures and the risk of airway obstruction.<sup>2</sup>

In conclusion, pediatricians must maintain a high index of suspicion when encountering painful cervical masses. A timely approach enables adequate treatment and surgical resolution of the causative defect, thereby preventing recurrences and complications. ■

## REFERENCES

- Cámara B, Andrade C, Forno A, Lopes M, Pilar C. Acute suppurative thyroiditis in childhood: an atypical presentation. *Cureus*. 2024;16(2):e55275.
- Paes JE, Burman KD, Cohen J, Franklyn J, McHenry CR, Shoham S, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid*. 2010;20(3):247-55.
- Lafontaine N, Learoyd D, Farrel S, Wong R. Suppurative thyroiditis: systematic review and clinical guidance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(2):253-64.
- Wongphyat O, Mahachoklertwattana P, Molagool S, Poomthavorn P. Acute suppurative thyroiditis in young children. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(3):E116-8.
- Berger SA, Zonszein J, Villamena P, Mittman N. Infectious diseases of the thyroid gland. *Rev Infect Dis*. 1983;5(1):108-22.
- Meng L, He S, Dong R, Zheng S, Chen G. Preferred diagnostic methods of pyriform sinus fistula in different situations: a systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2023;44(2):103747.
- Ávila Salcedo DR, Ayala San Pedro JA, Rábago Arredondo J, Sánchez García RS. Recurrent acute suppurative thyroiditis secondary to pyriform sinus fistula due to *Staphylococcus sciuri* with subclinical hyperthyroidism in an adult: a diagnostic and therapeutic challenge. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2025;12(4):005360.
- Jordan JA, Graves JE, Manning SC, McClay JE, Biavati MJ. Endoscopic cauterization for treatment of fourth branchial cleft sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(9):1021-4.

## Lesión pulmonar aguda secundaria a escleroterapia intralesional con bleomicina de malformación vascular

Alexia Gasciunas<sup>1</sup> , Belén Barrabino<sup>1</sup> , Maximiliano Salim<sup>1</sup> , Darío Teplisky<sup>2</sup> , Ignacio Formia<sup>2</sup>, Sergio Sierre<sup>2</sup> , Claudio Castaños<sup>1</sup> 

### RESUMEN

El objetivo es describir la presentación, evolución y tratamiento de un niño que presentó lesión pulmonar aguda secundaria a escleroterapia intralesional con bleomicina de una malformación venosa. Se trata de un varón de 4 años con malformación vascular venosa en miembro inferior izquierdo, tratado con esclerosis percutánea con bleomicina (0,46 mg/kg). En el postoperatorio inmediato, desarrolló insuficiencia respiratoria aguda. Durante su evolución, se sospechó lesión pulmonar secundaria a bleomicina. Recibió tratamiento con corticoide intravenoso, corticoide vía oral y medidas de apoyo. Al año de seguimiento, se encontraba clínicamente estable y en suficiencia respiratoria, aunque persistía con compromiso parenquimatoso imagenológico.

Este caso reporta una complicación infrecuente pero grave del tratamiento con bleomicina percutánea. Resalta la necesidad de mantener un alto índice de sospecha ante síntomas respiratorios agudos, aun con dosis bajas, para permitir un diagnóstico y tratamiento oportunos.

**Palabras clave:** lesión pulmonar aguda; bleomicina; escleroterapia; malformaciones vasculares; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10787>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10787.eng>

**Cómo citar:** Gasciunas A, Barrabino B, Salim M, Teplisky D, Formia I, Sierre S, et al. Lesión pulmonar aguda secundaria a escleroterapia intralesional con bleomicina de malformación vascular. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510787.

<sup>1</sup> Servicio de Neumonología; <sup>2</sup> Servicio de Radiología Intervencionista; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Maximiliano Salim:** [maxisalim69@gmail.com](mailto:maxisalim69@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

**Recibido:** 22-6-2025

**Aceptado:** 10-9-2025



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

## INTRODUCCIÓN

La bleomicina es un agente citotóxico que produce la muerte celular a través de radicales libres. Por su efecto esclerosante, se utiliza para el tratamiento de malformaciones vasculares.<sup>1,2</sup>

La toxicidad pulmonar asociada a su uso como quimioterápico es una complicación conocida, especialmente con dosis acumuladas >400 mg o únicas >30 mg/m<sup>2</sup>.<sup>3-5</sup>

Como agente esclerosante, la bleomicina es reconocida como un fármaco seguro, con baja incidencia de eventos adversos y complicaciones graves.<sup>1,6</sup> Sin embargo, se reportaron casos aislados de toxicidad pulmonar aguda en niños previamente sanos tras su administración con esta finalidad.<sup>7-10</sup> La dosis recomendada para estos procedimientos es de 0,5 a 1 mg/kg.<sup>1</sup>

Se presenta el caso de un niño que presentó lesión pulmonar aguda secundaria a escleroterapia intralesional con bleomicina de una malformación venosa.

## CASO CLÍNICO

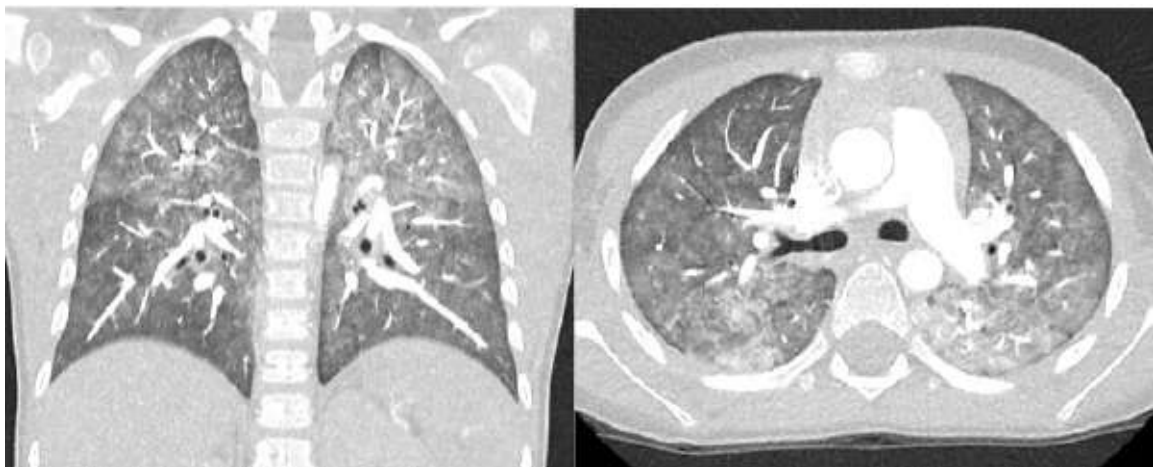
Varón de 4 años con malformación venosa tipo II según clasificación de Puig en miembro inferior izquierdo, estudiada por ecografía Doppler y resonancia magnética con contraste. Sin otros antecedentes. Se realizó esclerosis percutánea bajo guía ecográfica con bleomicina (7 mg; 0,46 mg/kg) y tetradecil sulfato de sodio al 3 % en emulsión con lipiodol (3 ampollas, 120 mg). El control angiográfico previo a la esclerosis evidenció drenaje sistémico hacia venas

normales. Por ello, durante el procedimiento se realizó la correspondiente técnica de torniquete del miembro afectado con el objetivo de limitar la circulación sistémica.

Durante la recuperación anestésica, presentó insuficiencia respiratoria aguda (IRA) con hipoxemia refractaria y requirió asistencia ventilatoria mecánica (AVM). La radiografía de tórax evidenció infiltrado intersticial peribroncovascular bilateral. Se sospechó inicialmente edema pulmonar agudo posextubación o tromboembolismo pulmonar (TEP). La angiotomografía mostró opacidades en vidrio esmerilado difusas bilaterales y descartó TEP (*Figura 1*). Presentó laboratorio interpretado como coagulación intravascular diseminada (CID): disminución de plaquetas y fibrinógeno, dímero D en límite superior, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y factor V normales. También, disminución de hemoglobina (Hb) de 12 a 9,1 g/dl, sin hemoptisis ni otros signos de sangrado.

Recibió dexametasona intravenosa y AVM durante 6 horas, con rápida mejoría y extubación a aire ambiente. Completó 48 horas de corticoide intravenoso. Por sospecha de CID, recibió enoxaparina, suspendida por normalización del laboratorio dentro de las primeras 24 horas y evolución clínica no compatible. La disminución de la Hb se relacionó con la lesión pulmonar, sin poder confirmarse. Se buscaron hemosiderófagos en 3 muestras de lavado gástrico con resultado negativo. Por su rápida evolución favorable, se

**FIGURA 1. Angiotomografía de tórax posterior a la escleroterapia con bleomicina**



Múltiples opacidades tipo vidrio esmerilado de distribución difusa y bilateral. Arteria pulmonar y sus ramas sin signos de defectos de relleno intraluminal.

jerarquizó como diagnóstico la complicación asociada a la ventilación.

Al quinto día, presentó desmejoría clínica con disnea de reposo, taquipnea y rales subcrepitantes bilaterales. Se realizó una consulta al Servicio de Neumonología. Con sospecha de lesión pulmonar secundaria a bleomicina, inició meprednisona oral (1 mg/kg/día). A la semana fue externado; presentaba suficiencia respiratoria, taquipnea leve, rales subcrepitantes bibasales y test de marcha de 6 minutos (TM6M) normal.

Tres semanas después del evento inicial presentó IRA, en contexto de infección por *Rhinovirus* y suspensión de corticoterapia. La tomografía axial computada de alta resolución (TACAR) mostró marcado empeoramiento con compromiso intersticio alveolar (*Figura 2*). Se descartó patología cardiovascular. Con evolución desfavorable y sospecha de progresión de su condición pulmonar preexistente, inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona (10 mg/kg/día) y reinició meprednisona oral (1 mg/kg/día) entre pulsos. Requirió oxigenoterapia de bajo flujo durante 21 días.

Recibió cuatro pulsos de metilprednisolona (días 21, 35, 48 y 100 posesclerosis), mepredisona durante 2 meses, con descenso posterior hasta su suspensión al mes 6, y

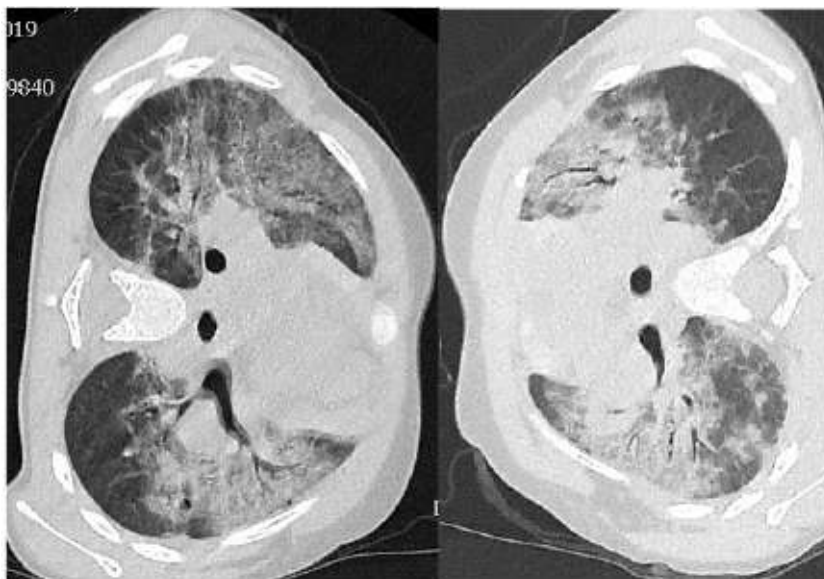
azitromicina tres veces por semana. El uso de corticoides se basó en reportes de casos, opiniones de expertos y el abordaje de la toxicidad pulmonar por bleomicina de pacientes oncológicos. La azitromicina se fundamentó en su potencial efecto inmunomodulador y antiinflamatorio descrito en otras enfermedades pulmonares crónicas. Presentó mejoría clínica sostenida a partir del tercer pulso, y desde el cuarto permaneció asintomático, con signos vitales y auscultación normales, sin disnea y buena evolución ponderal.

Al año de seguimiento se encontraba clínicamente estable, saturación del 98 % y TM6M normal. La TACAR de tórax de control evidenció persistencia de alteraciones de la arquitectura pulmonar (*Figura 3*), compatibles con daño intersticio alveolar. No se lograron realizar espirometrías por dificultad en la comprensión del niño para su realización.

## DISCUSIÓN

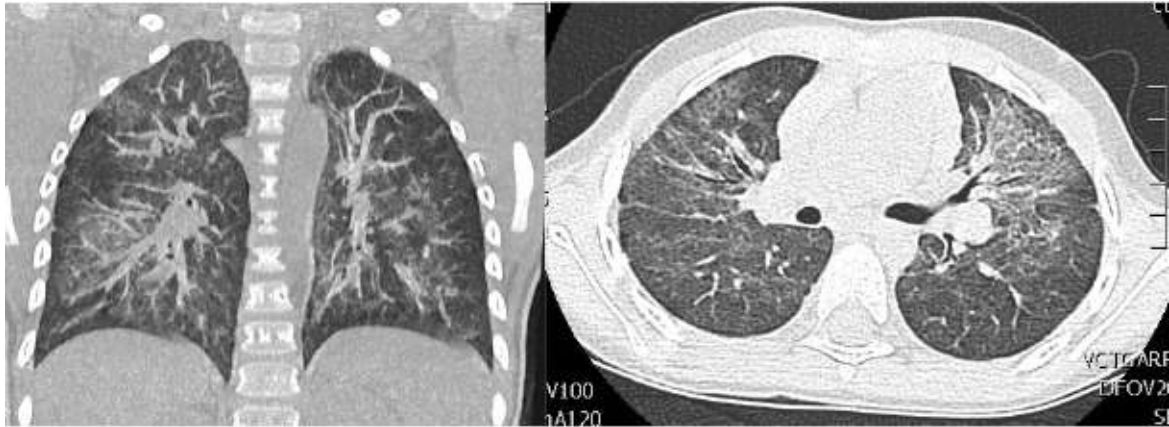
Las malformaciones vasculares en la infancia son defectos congénitos localizados del desarrollo vascular, clasificadas en malformaciones de alto y bajo flujo.<sup>11</sup> La esclerosis percutánea constituye una estrategia terapéutica frecuentemente empleada por su efectividad, seguridad y carácter

**FIGURA 2.** Tomografía axial computada de tórax de alta resolución en decúbito lateral a las 3 semanas



A: Decúbito lateral izquierdo. B: Decúbito lateral derecho.

Áreas parcheadas en vidrio esmerilado a predominio perihiliar y anterior, bilateral, asociadas a engrosamientos septales, con mínima distorsión de la arquitectura pulmonar.

**FIGURA 3. Tomografía axial computada de tórax de alta resolución de control a los 12 meses**

*Disminución del compromiso pulmonar, persistiendo en lóbulos superiores, medio y llingula áreas de desorganización de la arquitectura pulmonar, con engrosamientos septales y atenuación en vidrio esmerilado. Atrapamiento aéreo en cortes realizados en espiración.*

mínimamente invasivo. La bleomicina, sola o combinada con otros agentes como el tetradecilo sulfato de sodio, es utilizada como tratamiento de elección.<sup>1,12</sup> Como agente esclerosante, ha demostrado ser un fármaco eficaz y seguro, con baja incidencia de eventos adversos graves.<sup>1</sup>

La bleomicina es un antibiótico con acción citotóxica utilizado en oncología y la afectación pulmonar es una de sus complicaciones más graves.<sup>13</sup> La neumonía intersticial es el patrón descrito con mayor frecuencia y presenta riesgo de fibrosis. El mecanismo fisiopatológico implica daño endotelial, infiltrado inflamatorio intersticial y activación fibroblástica con depósito de colágeno.<sup>5,13</sup>

El riesgo de toxicidad pulmonar oscila entre el 3 % y el 5 %, con una mortalidad del 1 % al 2 %. Los factores de riesgo descritos son la edad avanzada (>70 años), la dosis acumulada >400 mg o únicas >30 mg/m<sup>2</sup>, y la enfermedad pulmonar o renal preexistente.<sup>3,4,13</sup> En pediatría, se ha reportado afectación funcional pulmonar con dosis acumuladas  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>.<sup>3,14</sup> No obstante, se reportaron cuatro casos de toxicidad pulmonar en niños tratados con bleomicina como agente esclerosante, a dosis bajas con respecto a las mencionadas como factor de riesgo.<sup>7-10</sup>

Uno de ellos describe una lactante de 8 meses con malformación venolinfática en miembro superior izquierdo. Recibió escleroterapia con bleomicina (1,2 mg/kg). Desarrolló IRA a las 24 horas, complicada con un neumotórax y neumomediastino. Evolucionó favorablemente con corticoides sistémicos y pentoxifilina.<sup>7</sup>

Dos casos reportaron un desenlace fatal. Una niña de 15 meses con una malformación linfática facial (dosis: 0,7 mg/kg). Desarrolló IRA, neumotórax y daño alveolar difuso; falleció al mes, pese al tratamiento con corticoides a dosis altas.<sup>8</sup> Y una niña de 4 años en quien se realizaron 3 sesiones (dosis acumulada: 0,75 mg/kg) en miembro inferior por una malformación venosa. Al cuarto día de la última sesión, desarrolló IRA. Recibió metilprednisona y AVM. Permaneció con oxígeno domiciliario durante un año y falleció por neumonía.<sup>9</sup>

Por último, un niño de 5 años presentó IRA luego de la segunda sesión de escleroterapia de una malformación venosa cervical (dosis 0,28 mg/kg por procedimiento). Recibió metilprednisolona, montelukast y prednisona, presentando buena evolución.<sup>10</sup>

En este reporte de caso la dosis de bleomicina fue de 0,46 mg/kg. A la fecha se trata de la menor dosis documentada asociada a toxicidad pulmonar. Independientemente de la presencia o ausencia de una conexión sistémica residual a través de la cual el fármaco podría haber llegado a circulación sistémica, la concentración utilizada fue baja y en rango, lo cual sugeriría una reacción idiosincrática del fármaco.

La mejoría clínica inicial podría haberse relacionado con la administración precoz de corticoides. En pacientes oncológicos que reciben bleomicina, ante síntomas respiratorios agudos, se recomienda iniciar con corticoides sistémicos en dosis altas.<sup>5</sup> La indicación de los pulsos de metilprednisolona se apoyó en la experiencia

de los casos previamente descriptos.<sup>7-10</sup> Se complementó el tratamiento con azitromicina por su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio descripto en otras enfermedades pulmonares crónicas.<sup>15</sup>

Como medida de prevención del daño pulmonar, se sugiere evitar la hiperoxia durante la escleroterapia, desaconsejando el uso de oxígeno suplementario con SpO<sub>2</sub> ≥94 %, para reducir la formación de radicales libres.<sup>12</sup>

El pronóstico es incierto debido a la baja frecuencia de esta complicación. La fibrosis pulmonar podría ser el resultado final. La corticoterapia temprana podría mejorar la evolución clínica. Los pacientes oncológicos que presentan toxicidad pulmonar por bleomicina, si sobreviven al episodio de neumonía intersticial, suelen recuperar por completo la función pulmonar.<sup>5</sup>







A los 12 meses, el paciente mantenía estabilidad clínica y funcional. Consideramos que aún persistía el riesgo de evolución a fibrosis pulmonar, lo cual justificaría su control periódico. No existen pautas estandarizadas de seguimiento. Se sugiere que esté a cargo de neumonología, en centros de tercer nivel y con acceso a estudios funcionales respiratorios como espirometría, pletismografía, difusión de monóxido de carbono, TM6M y TACAR.

La presentación de este caso busca alertar acerca de una complicación infrecuente pero grave del tratamiento con bleomicina de forma percutánea. Reforzamos la importancia de mantener un alto índice de sospecha ante síntomas respiratorios agudos, incluso con dosis bajas. La instauración temprana de corticosteroides parece asociarse a mejor evolución clínica, aunque no existen esquemas terapéuticos estandarizados. ■

## REFERENCIAS

- Horbach SER, Rigter IM, Smitt JHS, Reekers JA, Spuls PI, van der Horst CMAM. Intralesional Bleomycin Injections for Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(1):244-56. doi: 10.1097/PRS.0000000000001924.
- Zhang W, Chen G, Ren JG, Zhao YF. Bleomycin induces endothelial mesenchymal transition through activation of mTOR pathway: a possible mechanism contributing to the sclerotherapy of venous malformations. *Br J Pharmacol*. 2013;170(6):1210-20. doi: 10.1111/bph.12355.
- Zorzi AP, Yang CL, Dell S, Nathan PC. Bleomycin-associated Lung Toxicity in Childhood Cancer Survivors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(8):e447-52. doi: 10.1097/MPH.0000000000000424.
- Azambuja E, Fleck JF, Batista RG, Menna Barreto SS. Bleomycin lung toxicity: who are the patients with increased risk? *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18(5):363-6. doi: 10.1016/j.pupt.2005.01.007.
- Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest*. 2001;120(2):617-24. doi: 10.1378/chest.120.2.617.
- Sainsbury DCG, Kessell G, Fall AJ, Hampton FJ, Guhan A, Muir T. Intralesional bleomycin injection treatment for vascular birthmarks: a 5-year experience at a single United Kingdom unit. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(5):2031-44. doi: 10.1097/PRS.0b013e31820e923c.
- Atwa K, Abuhansa S, Shihab Z, Hashaykeh N, Hasan R. Acute pulmonary toxicity following intralesional administration of bleomycin for a lymphovenous malformation. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(2):192-6. doi: 10.1002/ppul.21139.
- Cho AL, Kiang SC, Lodenkamp J, Tritsch WTH, Tomihama RT. Fatal Lung Toxicity After Intralesional Bleomycin Sclerotherapy of a Vascular Malformation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43(4):648-51. doi: 10.1007/s00270-020-02420-w.
- Khera D, Bhatnagar A, Khera PS, Kumar P. Percutaneous Sclerotherapy of Superficial Vascular Malformation Leading to Bleomycin Induced Lung Injury and Lipoid Pneumonia. *Indian J Pediatr*. 2019;86(1):97-8. doi: 10.1007/s12098-018-2718-9.
- Méndez-Echevarría A, Fernández-Prieto A, de la Serna O, Lopez-Gutierrez JC, Parron M, Marin-Aguilera B, et al. Acute Lung Toxicity After Intralesional Bleomycin Sclerotherapy. *Pediatrics*. 2018;141(1):e20161787. doi: 10.1542/peds.2016-1787.
- Sierre S, Teplisky D, Lipsich J. Malformaciones vasculares: actualización en diagnóstico por imágenes y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(2):167-76. doi: 10.5546/aap.2016.eng.167.
- Acord M, Srinivasan A. Management of Venous Malformations. *Semin Intervent Radiol*. 2021;38(2):215-25. doi: 10.1055/s-0041-1729743.
- Jules-Elysee K, White DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med*. 1990;11(1):1-20.
- Hudson MM, Bhatia S, Casillas J, Landier W, Section on hematology/oncology, children's oncology group, American society of pediatric hematology/oncology. Long-term Follow-up Care for Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Survivors. *Pediatrics*. 2021;148(3):e2021053127. doi: 10.1542/peds.2021-053127.
- Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):660-7. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60953-2.

# Bleomycin-induced lung injury following intralesional sclerotherapy for vascular malformation

Alexia Gasciunas<sup>1</sup> , Belén Barrabino<sup>1</sup> , Maximiliano Salim<sup>1</sup> , Darío Teplisky<sup>2</sup> , Ignacio Formia<sup>2</sup>, Sergio Sierre<sup>2</sup> , Claudio Castaños<sup>1</sup> 

## ABSTRACT

The objective is to describe the presentation, evolution, and treatment of a child who presented with acute lung injury secondary to intralesional sclerotherapy with bleomycin for a venous malformation. The patient was a 4-year-old boy with a venous vascular malformation in his left lower limb, treated with percutaneous sclerosis with bleomycin (0.46 mg/kg). In the immediate postoperative period, he developed acute respiratory failure. During his evolution, pulmonary injury secondary to bleomycin was suspected. He received treatment with intravenous corticosteroids, oral corticosteroids, and supportive measures. At one year of follow-up, he was clinically stable and breathing adequately, although imaging studies showed persistent parenchymal involvement.

This case reports a rare but serious complication of percutaneous bleomycin treatment. It highlights the need to maintain a high index of suspicion for acute respiratory symptoms, even at low doses, to enable timely diagnosis and treatment.

**Keywords:** acute lung injury; bleomycin; sclerotherapy; vascular malformations; pediatrics.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10787.eng>

**To cite:** Gasciunas A, Barrabino B, Salim M, Teplisky D, Formia I, Sierre S, et al. Bleomycin-induced lung injury following intralesional sclerotherapy for vascular malformation. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510787.

<sup>1</sup> Pulmonology Department; <sup>2</sup> Interventional Radiology Department; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

**Correspondence to Maximiliano Salim:** [maxisalim69@gmail.com](mailto:maxisalim69@gmail.com)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 6-22-2025

**Accepted:** 9-10-2025



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

Bleomycin is a cytotoxic agent that causes cell death through free radicals. Due to its sclerosing effect, it is used to treat vascular malformations.<sup>1,2</sup>

Pulmonary toxicity associated with its use as a chemotherapeutic agent is a known complication, especially with cumulative doses >400 mg or single doses >30 mg/m<sup>2</sup>.<sup>2,3-5</sup>

As a sclerosing agent, bleomycin is recognized as a safe drug with a low incidence of adverse events and serious complications.<sup>1,6</sup> However, isolated cases of acute pulmonary toxicity have been reported in previously healthy children following its administration for this purpose.<sup>7-10</sup> The recommended dose for these procedures is 0.5 to 1 mg/kg.<sup>1</sup>

We present the case of a child who presented with acute pulmonary injury secondary to intralesional sclerotherapy with bleomycin for a venous malformation.

## CLINICAL CASE

We present a 4-year-old boy with a type II venous malformation in the left lower limb, as classified by Puig, studied by Doppler ultrasound and contrast-enhanced magnetic resonance imaging, with no other history. Percutaneous sclerosis was performed under ultrasound guidance with bleomycin (7 mg; 0.46 mg/kg) and 3% sodium tetradecyl sulfate in emulsion with lipiodol (3 ampoules, 120 mg). Angiographic control before sclerosis showed systemic drainage to normal veins. Therefore, during the

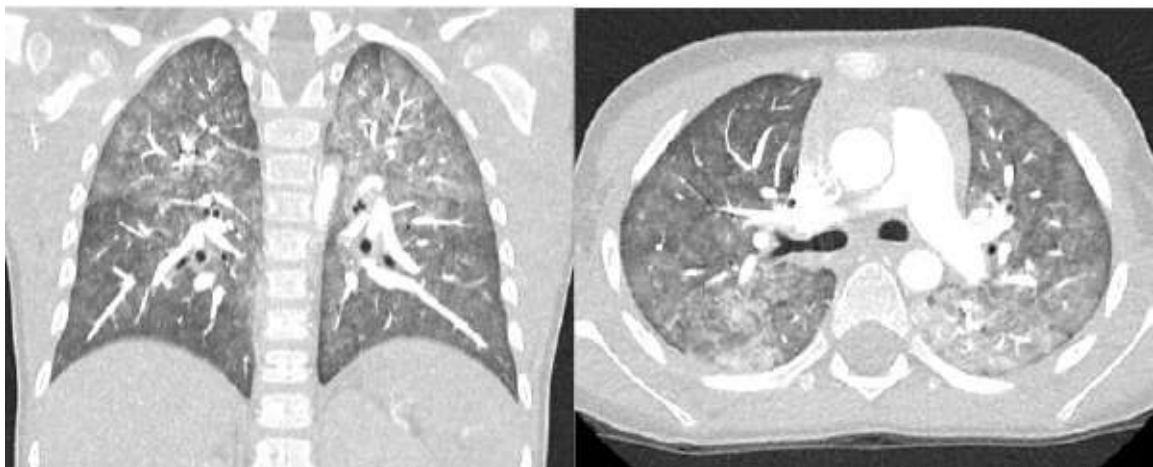
procedure, the appropriate tourniquet technique was applied to the affected limb to limit systemic circulation.

During recovery from anesthesia, he developed acute respiratory failure (ARF) with refractory hypoxemia and required mechanical ventilation (MV). Chest X-ray showed bilateral peribronchovascular interstitial infiltrates. Acute post-extubation pulmonary edema or pulmonary thromboembolism (PTE) was initially suspected. Angiotomography showed diffuse bilateral ground-glass opacities, ruling out PTE (*Figure 1*). Laboratory tests interpreted as disseminated intravascular coagulation (DIC): decreased platelets and fibrinogen, D-dimer at the upper limit, normal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and factor V. There was also a decrease in hemoglobin (Hb) from 12 to 9.1 g/dL, with no hemoptysis or other signs of bleeding.

He received intravenous dexamethasone and MV for 6 hours, with rapid improvement and extubation to room air. He completed 48 hours of intravenous corticosteroids. Due to suspected DIC, he received enoxaparin, which was suspended due to normalization of laboratory values within the first 24 hours and an incompatible clinical course. The decrease in Hb was related to lung injury, but could not be confirmed. Hemosiderophages were sought in 3 gastric lavage samples with negative results. Given his rapid, favorable evolution, the ventilation complication was prioritized as a diagnosis.

On the fifth day, he presented clinical

**FIGURE 1. Chest angiotomography after sclerotherapy with bleomycin**



*Multiple diffuse and bilateral ground-glass opacities. Pulmonary artery and its branches without signs of intraluminal filling defects.*

deterioration with dyspnea at rest, tachypnea, and bilateral subcrepitan rales. A consultation was made with the Pulmonology Department. With suspected lung injury secondary to bleomycin, oral meprednisone (1 mg/kg/day) was started. He was discharged after one week; he had adequate respiratory function, mild tachypnea, bilateral basal crackles, and a normal 6-minute walk test (6MWT).

Three weeks after the initial event, he presented with ARF in the context of rhinovirus infection and discontinuation of corticosteroid therapy. High-resolution computed tomography (HRCT) showed marked worsening, with alveolar-interstitial involvement (*Figure 2*). Cardiovascular pathology was ruled out. With unfavorable evolution and suspicion of progression of his preexisting pulmonary condition, he began treatment with methylprednisolone pulses (10 mg/kg/day) and resumed oral methylprednisolone (1 mg/kg/day) between pulses. He required low-flow oxygen therapy for 21 days.

He received four pulses of methylprednisolone (on days 21, 35, 48, and 100 after sclerosis), meprednisone for 2 months, with a subsequent decrease until its suspension at month 6, and azithromycin three times a week. The use of corticosteroids was based on case reports,

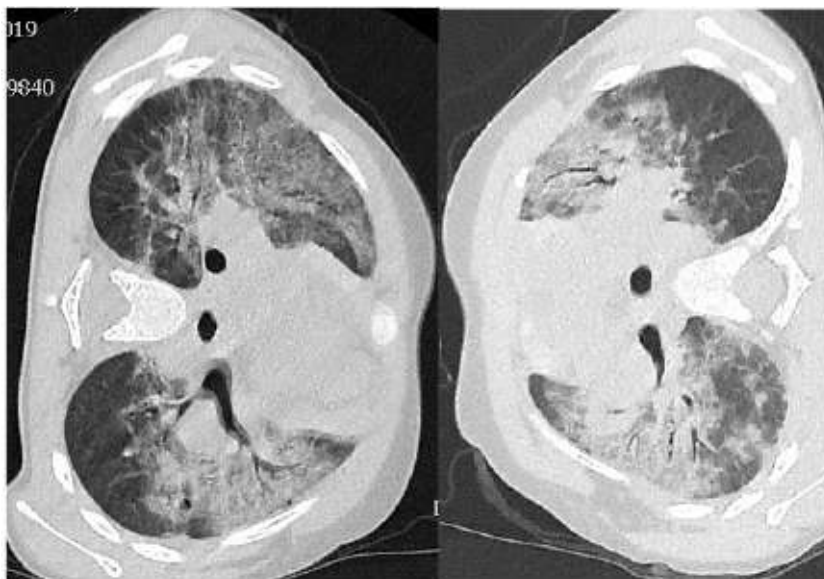
expert opinions, and the approach to bleomycin-induced pulmonary toxicity in cancer patients. Azithromycin was based on its potential immunomodulatory and anti-inflammatory effects described in other chronic lung diseases. He showed sustained clinical improvement from the third pulse onward. From the fourth pulse onward, he remained asymptomatic, with normal vital signs and auscultatory findings, no dyspnea, and good weight gain.

At one year of follow-up, he was clinically stable, with 98% saturation and normal 6MWT. The follow-up chest HRCT showed persistent alterations in lung architecture (*Figure 3*), consistent with alveolar interstitial damage. Spirometry could not be performed due to the child's difficulty in understanding how to execute it.

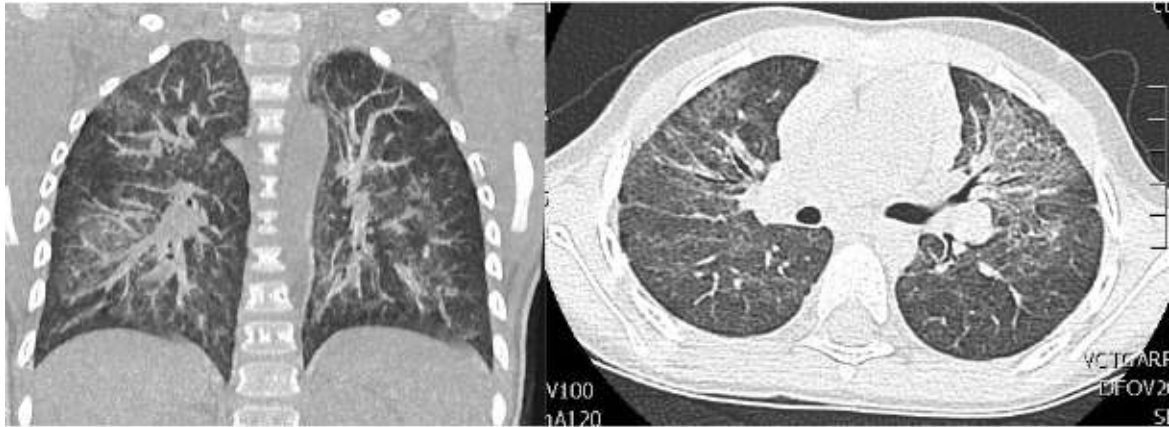
## DISCUSSION

Vascular malformations in childhood are localized congenital defects of vascular development, classified as high-flow or low-flow.<sup>11</sup> Percutaneous sclerosis is a frequently used therapeutic strategy due to its effectiveness, safety, and minimally invasive nature. Bleomycin, alone or in combination with other agents such as sodium tetradecyl sulfate, is used as the treatment of choice.<sup>1,12</sup> As a sclerosing agent, it has proven

**FIGURE 2.** High-resolution computed tomography of the chest in the lateral decubitus position at 3 weeks



*A: Left lateral decubitus position. B: Right lateral decubitus position. Patchy areas of ground-glass opacity predominantly in the perihilar and anterior regions, bilateral, associated with septal thickening, with minimal distortion of the pulmonary architecture.*

**FIGURE 3. High-resolution chest CT scan at 12 months**

*Decreased pulmonary involvement, with areas of disorganization of the pulmonary architecture persisting in the upper and middle lobes and lingula, with septal thickening and ground-glass attenuation. Air trapping in slices taken during expiration.*

to be an effective and safe drug, with a low incidence of serious adverse events.<sup>1</sup>

Bleomycin is an antibiotic with cytotoxic action used in oncology, and pulmonary involvement is one of its most serious complications.<sup>13</sup> Interstitial pneumonia is the most frequently described pattern and presents a risk of fibrosis. The pathophysiological mechanism involves endothelial damage, interstitial inflammatory infiltrate, and fibroblastic activation with collagen deposition.<sup>5,13</sup>

The risk of pulmonary toxicity ranges from 3% to 5%, with a mortality rate of 1% to 2%. The risk factors described are advanced age (>70 years), cumulative dose >400 mg or single doses >30 mg/m<sup>2</sup>, and preexisting lung or kidney disease.<sup>3,4,13</sup> In pediatrics, pulmonary functional impairment has been reported with cumulative doses ≥60 mg/m<sup>2</sup>.<sup>3,14</sup> However, four cases of pulmonary toxicity were reported in children treated with bleomycin as a sclerosing agent at doses lower than those mentioned as risk factors.<sup>7-10</sup>

One of them describes an 8-month-old infant with venolymphatic malformation in the left upper limb. She received bleomycin sclerotherapy (1.2 mg/kg). She developed ARF within 24 hours, complicated by pneumothorax and pneumomediastinum. She progressed favorably with systemic corticosteroids and pentoxifylline.<sup>7</sup>

Two cases reported a fatal outcome. A 15-month-old girl with a facial lymphatic malformation (dose: 0.7 mg/kg) developed ARF, pneumothorax, and diffuse alveolar damage;

she died within a month, despite treatment with high-dose corticosteroids,<sup>8</sup> and a 4-year-old girl who underwent three sessions (cumulative dose: 0.75 mg/kg) on her lower limb for a venous malformation. On the fourth day after the last session, she developed ARF. She received methylprednisolone and MV. She remained on home oxygen for a year and died of pneumonia.<sup>9</sup>

Finally, a 5-year-old boy developed ARF after the second sclerotherapy session for a cervical venous malformation (dose 0.28 mg/kg per procedure). He received methylprednisolone, montelukast, and prednisone and progressed well.<sup>10</sup>

In this case report, the bleomycin dose was 0.46 mg/kg. To date, this is the lowest documented dose associated with pulmonary toxicity. Regardless of the presence or absence of a residual systemic connection through which the drug could have entered the systemic circulation, the concentration used was low and within range, suggesting an idiosyncratic reaction to the medication.

The initial clinical improvement may have been due to early corticosteroid administration. In cancer patients receiving bleomycin, high-dose systemic corticosteroids are recommended for the treatment of acute respiratory symptoms.<sup>5</sup> The indication for methylprednisolone pulses was based on the experience of previously described cases.<sup>7-10</sup> Treatment was supplemented with azithromycin due to its immunomodulatory and anti-inflammatory effects described in other chronic lung diseases.<sup>15</sup>

As a measure to prevent lung damage, it is recommended to avoid hyperoxia during sclerotherapy, discouraging the use of supplemental oxygen with  $\text{SpO}_2 \geq 94\%$  to reduce the formation of free radicals.<sup>12</sup>

The prognosis is uncertain due to the low frequency of this complication. Pulmonary fibrosis could be the outcome. Early corticosteroid therapy could improve clinical outcomes. Cancer patients with bleomycin-induced pulmonary toxicity who survive interstitial pneumonia usually recover complete pulmonary function.<sup>5</sup>

At 12 months, the patient remained clinically and functionally stable. We considered the risk of progression to pulmonary fibrosis to persist, warranting periodic monitoring. There are no standardized follow-up guidelines. It is suggested that follow-up be carried out by pulmonologists in tertiary care centers with access to respiratory function tests, including spirometry, plethysmography, carbon monoxide diffusion, 6MWT, and HRCT.

The presentation of this case aims to raise awareness about a rare but serious complication of percutaneous bleomycin treatment. We emphasize the importance of maintaining a high index of suspicion in patients with acute respiratory symptoms, even at low doses. Early administration of corticosteroids is associated with better clinical outcomes, although there are no standardized treatment regimens. ■

## REFERENCES

- Horbach SER, Rigter IM, Smitt JHS, Reekers JA, Spuls PI, van der Horst CMAM. Intralesional Bleomycin Injections for Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(1):244-56. doi: 10.1097/PRS.0000000000001924.
- Zhang W, Chen G, Ren JG, Zhao YF. Bleomycin induces endothelial mesenchymal transition through activation of mTOR pathway: a possible mechanism contributing to the sclerotherapy of venous malformations. *Br J Pharmacol.* 2013;170(6):1210-20. doi: 10.1111/bph.12355.
- Zorzi AP, Yang CL, Dell S, Nathan PC. Bleomycin-associated Lung Toxicity in Childhood Cancer Survivors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(8):e447-52. doi: 10.1097/MPH.0000000000000424.
- Azambuja E, Fleck JF, Batista RG, Menna Barreto SS. Bleomycin lung toxicity: who are the patients with increased risk? *Pulm Pharmacol Ther.* 2005;18(5):363-6. doi: 10.1016/j.pupt.2005.01.007.
- Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest.* 2001;120(2):617-24. doi: 10.1378/chest.120.2.617.
- Sainsbury DCG, Kessell G, Fall AJ, Hampton FJ, Guhan A, Muir T. Intralesional bleomycin injection treatment for vascular birthmarks: a 5-year experience at a single United Kingdom unit. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(5):2031-44. doi: 10.1097/PRS.0b013e31820e923c.
- Atwa K, Abuhasna S, Shihab Z, Hashaykeh N, Hasan R. Acute pulmonary toxicity following intralesional administration of bleomycin for a lymphovenous malformation. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(2):192-6. doi: 10.1002/ppul.21139.
- Cho AL, Kiang SC, Lodenkamp J, Tritsch WTH, Tomihama RT. Fatal Lung Toxicity After Intralesional Bleomycin Sclerotherapy of a Vascular Malformation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(4):648-51. doi: 10.1007/s00270-020-02420-w.
- Khera D, Bhatnagar A, Khera PS, Kumar P. Percutaneous Sclerotherapy of Superficial Vascular Malformation Leading to Bleomycin Induced Lung Injury and Lipoid Pneumonia. *Indian J Pediatr.* 2019;86(1):97-8. doi: 10.1007/s12098-018-2718-9.
- Méndez-Echevarría A, Fernandez-Prieto A, de la Serna O, Lopez-Gutierrez JC, Parron M, Marin-Aguilera B, et al. Acute Lung Toxicity After Intralesional Bleomycin Sclerotherapy. *Pediatrics.* 2018;141(1):e20161787. doi: 10.1542/peds.2016-1787.
- Sierre S, Teplisky D, Lipsich J. Malformaciones vasculares: actualización en diagnóstico por imágenes y tratamiento. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(2):167-76. doi: 10.5546/aap.2016.eng.167.
- Acord M, Srinivasan A. Management of Venous Malformations. *Semin Intervent Radiol.* 2021;38(2):215-25. doi: 10.1055/s-0041-1729743.
- Jules-Elysee K, White DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med.* 1990;11(1):1-20.
- Hudson MM, Bhatia S, Casillas J, Landier W, Section on hematology/oncology, children's oncology group, American society of pediatric hematology/oncology. Long-term Follow-up Care for Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Survivors. *Pediatrics.* 2021;148(3):e2021053127. doi: 10.1542/peds.2021-053127.
- Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):660-7. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60953-2.

# Encefalitis autoinmune en una lactante: un desafío diagnóstico en la primera infancia

Agustina Décimo<sup>1</sup> , Macarena Darré<sup>1</sup> , Manuel Linares<sup>1</sup> , Rodrigo Álvarez<sup>1</sup> ,  
Diego Rodríguez Schulz<sup>1</sup>

## RESUMEN

La encefalitis autoinmune (EA) es una enfermedad neurológica mediada por autoanticuerpos; la forma anti-NMDA es la más común. Su presentación clínica en niños suele ser menos evidente que en adultos, con predominio de síntomas motores y ausencia de síntomas neuropsiquiátricos. El diagnóstico temprano resulta difícil por la falta de sospecha clínica.

Presentamos el caso de una lactante de seis meses con estado convulsivo y meningoencefalitis herpética inicial, que luego presentó pérdida de hitos madurativos y movimientos involuntarios. Se confirmó el diagnóstico de encefalitis anti-NMDA mediante detección de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo. Se realizó tratamiento con glucocorticoides e inmunoglobulina intravenosa con respuesta favorable y recuperación progresiva.

Este caso subraya la importancia de considerar la EA en lactantes con pérdida de hitos madurativos y movimientos involuntarios. El diagnóstico y tratamiento tempranos son cruciales para un pronóstico favorable y prevención de secuelas.

**Palabras clave:** enfermedades autoinmunes del sistema nervioso; encefalitis antirreceptor N-metil-D-aspartato; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10769>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10769.eng>

**Cómo citar:** Décimo A, Darré M, Linares M, Álvarez R, Rodríguez Schulz D. Encefalitis autoinmune en una lactante: un desafío diagnóstico en la primera infancia. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510769.

<sup>1</sup> Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina.

**Correspondencia para Agustina Décimo:** [agustinadecimo18@gmail.com](mailto:agustinadecimo18@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

**Recibido:** 28-5-2025

**Aceptado:** 12-9-2025



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

## INTRODUCCIÓN

La encefalitis autoinmune (EA) es una causa tratable pero poco frecuente de encefalopatía en niños, caracterizada por inflamación del sistema nervioso central, de origen no infeccioso y mediada por anticuerpos contra antígenos neuronales.<sup>1,2</sup> Dentro de este grupo, la encefalitis antirreceptor N-metil-D-aspartato (anti-NMDA) representa la forma más frecuente, con una prevalencia estimada de 1 en 1,5 millones de personas; afecta principalmente a mujeres jóvenes, pero hasta el 37 % de los pacientes son niños menores de 18 años.<sup>1-3</sup> Aunque la causa de la encefalitis anti-NMDA no está completamente clara, se ha establecido una relación causal con la encefalitis por virus del herpes simple, ya que entre el 20 % y el 25 % de los pacientes posteriormente presentan un deterioro neurológico compatible con EA.<sup>4</sup>

La presentación clínica en niños es más inespecífica que en adultos, y se caracteriza por manifestaciones neuropsiquiátricas variables, convulsiones, discinesias y alteraciones del sensorio. En menores de 5 años, la enfermedad es particularmente infrecuente, lo que puede retrasar su diagnóstico debido a la ausencia de signos clásicos y la falta de sospecha inicial.<sup>5,6</sup> El tratamiento estándar incluye terapias con glucocorticoides, inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis.<sup>1,7,8</sup>

A continuación, se presenta el caso de una lactante previamente sana que desarrolló una encefalitis anti-NMDA tras una encefalitis herpética. El objetivo de este reporte es destacar la importancia del diagnóstico precoz de

encefalitis anti-NMDA en lactantes y resaltar el posible vínculo posinfeccioso con el virus del herpes simple, para iniciar un tratamiento precoz, lograr disminuir las secuelas y mejorar su pronóstico.

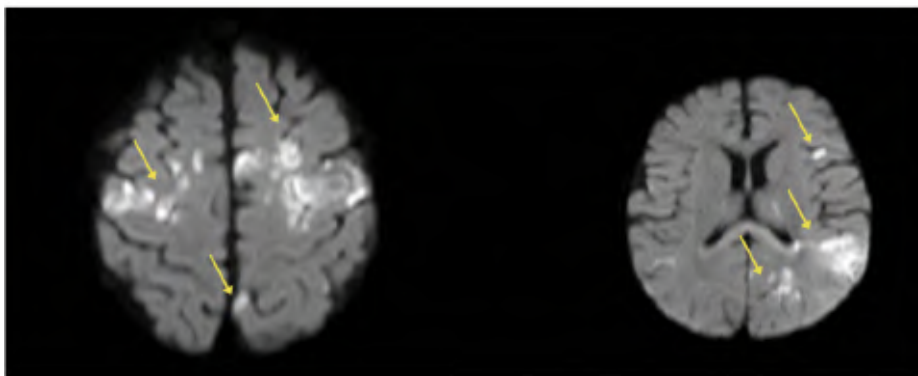
## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 6 meses de edad, previamente sana, presentó estado convulsivo que cedió tras la administración de fenitoína 20 mg/kg y lorazepam 0,1 mg/kg. El examen físico inicial mostró irritabilidad, succión débil y leve hipotonía generalizada, sin signos meníngeos ni signos de foco neurológico con pérdida de todos sus hitos madurativos. Poseía epidemiología positiva para herpes virus, con padre con lesión herpética en boca.

Se tomaron muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) con examen citoquímico normal y cultivos negativos. Se realizó resonancia magnética cerebral que reveló múltiples lesiones corticales con restricción de difusión, más extensas en el lóbulo temporal izquierdo, regiones frontales, la porción lateral opercular y múltiples focos cortico-subcorticales en el hemisferio cerebral izquierdo (*Figura 1*).

Se inició tratamiento antimicrobiano empírico con ceftriaxona 100 mg/kg/día durante tres días (suspendido tras obtener resultados negativos de cultivos microbiológicos) y aciclovir 60 mg/kg/día durante un mes. Se mantuvo tratamiento anticonvulsivante con levetiracetam 40 mg/kg/día desde el ingreso. El cuadro neurológico mejoró; persistieron dificultades leves en la succión y leve hipotonía. Se otorgó alta hospitalaria, con

**FIGURA 1. Resonancia magnética cerebral**



RMN de cerebro con contraste, DWI, corte axial. Se observan múltiples lesiones corticales con restricción de difusión, más extensas en el lóbulo temporal izquierdo, regiones frontales, y múltiples focos cortico-subcorticales en el hemisferio cerebral izquierdo.

TABLA 1. Estudios complementarios

ESTUDIO COMPLEMENTARIOS	RESULTADOS DE LA PACIENTE *
LCR primera internación	Límpido, incoloro, sin hematíes ni leucocitos. Glucosa 67 mg/dl (60-70 % de la glucemia plasmática). Proteínas 20 mg/dl (30-100 mg/dl). Lacticodehidrogenasa 37 U/L (<70 U/L).
LCR segunda internación	Cultivo de LCR negativo. Enterovirus y herpesvirus en LCR negativo. Incoloro, límpido, hematíes 5/mm <sup>3</sup> , leucocitos 4/mm <sup>3</sup> . Glucosa 53 mg/dl. Relación glucosa LCR/suero 66 % (60-80 % valor plasmático). Proteínas 32 mg/dl (30-100 mg/dl). Ácido láctico 1,95 mmol/L. Cl 118 mEq/L. Cultivo de LCR negativo.
Bandas oligoclonales e índice de IgG	BANDAS OLIGOCLONALES (LCR): No se observan bandas oligoclonales en suero. Se observan 9 bandas oligoclonales en LCR. Sin alteración de barrera hematoencefálica y con producción intratecal de IgG. Albúmina en LCR 147 mg/L (120-320 mg/L) IgG en LCR 70,00 mg/L (<40,00 mg/L) Albúmina LCR/albúmina suero $3,2 \times 10^{-3}$ IgG LCR/IgG suero $7,6 \times 10^{-3}$ Índice de Link 2,38 (<0,70) REIBERGRAMA: PATRÓN TIPO IV. Producción intratecal de IgG marcada.
Panel de encefalitis sérico	AC ANTI NMDA IFI Cel transfectadas NEGATIVO AC ANTI CASPR2 IFI Cel transfectadas NEGATIVO AC ANTI AMPA 1/2 IFI Cel transfectadas NEGATIVO AC ANTI LGI 1 IFI Cel transfectadas NEGATIVO AC ANTI DPPX IFI Cel transfectadas NEGATIVO AC ANTI GABA r IFI NEGATIVO
Panel de encefalitis en LCR	AC ANTI NMDA IFI Cel transfectadas POSITIVO AC ANTI CASPR2 IFI Cel transfectadas NEGATIVO AC ANTI AMPA 1/2 IFI Cel transfectadas NEGATIVO AC ANTI LGI1 IFI Cel transfectadas NEGATIVO AC ANTI DPPX IFI Cel transfectadas NEGATIVO AC ANTI GABA r NEGATIVO
Anticuerpos LCR y suero	AC ANTIACUAPORINA 4 NEGATIVO, inmunofluorescencia indirecta AC ANTIACUAPORINA 4 NEGATIVO, inmunofluorescencia directa AC ANTI MOG LCR NEGATIVO, inmunofluorescencia indirecta AC ANTI MOG NEGATIVO, inmunofluorescencia indirecta
Acilcarnitinas	No se observan alteraciones significativas.
Aminoácidos cuantitativos	Se observa incremento de lisina.
Séricos	Lisina: 389,7 umol/L (48-184 umol/L)
Aminoácidos en LCR	Se observa leve incremento de glicina Glicina en LCR 13,0 umol/L (3,7 a 12,6 umol/L)
Perfil de carnitina (total y libre)	Carnitina libre 39,62 nmol/ml (30 a 60 nmol/mL) Carnitina total 70,05 nmol/ml (35 a 75 nmol/mL)
Ácidos orgánicos urinarios	No se observan alteraciones significativas.
Aminoaciduria fraccionada	No se observan alteraciones significativas.
Succinil purinas	No se observan alteraciones en la excreción de purinas y pirimidinas.
Exoma + genoma mitocondrial	Negativo
Proteinograma de alta resolución	Normal

\*Valores de referencia normales para la edad entre paréntesis.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

AC ANTI AMPA 1/2: anticuerpos contra el receptor AMPA isoformas 1/2. AC ANTI CASPR2: anticuerpos contra la proteína similar a la contactina asociada con la proteína 2. AC ANTI DPPX: anticuerpos contra la proteína similar a la dipeptidil peptidasa 6. AC ANTI GABA r: anticuerpos dirigidos contra el receptor GABA A. AC ANTI LGI: autoanticuerpos dirigidos contra la proteína LGI1. AC ANTI MOG: anticuerpos dirigidos contra la glicoproteína de oligodendrocitos de mielina. AC ANTI NMDA: anticuerpo anti-N-metil-D-aspartato.

seguimiento por Neurología Infantil.

A los veinticuatro días, la niña presentó pérdida abrupta de hitos madurativos, hipotonía a predominio axial, ausencia de sostén cefálico, falta de coordinación oro-masticatoria, irritabilidad, trastornos del sueño y movimientos involuntarios desorganizados de extremidades. Fue derivada a un centro de mayor complejidad para estudios adicionales.

Al ingreso a nuestra institución, la paciente estaba hemodinámicamente compensada con hipotonía global, movimientos involuntarios desorganizados consistentes con discinesias complejas de tipo coreoatetósico, irregulares y automatismos linguales con protrusión e incoordinación de la succión. Durante el traslado presentó un único registro febril. Se repitió punción lumbar, con examen citoquímico normal y cultivos negativos; se mantuvo el tratamiento con ceftriaxona hasta recibir resultados negativos. Se inició alimentación por vía enteral mediante sonda nasogástrica y se continuó con tratamiento anticonvulsivante.

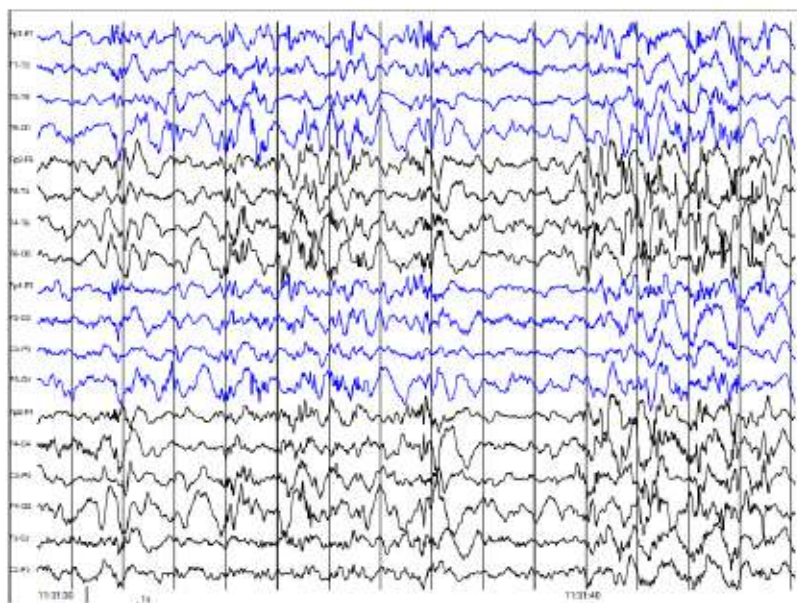
Ante la sospecha de encefalopatía de origen metabólico o autoinmune, se inició tratamiento con reducción de carga proteica en la dieta y suplementación con carnitina, biotina, tiamina y coenzima Q10. Se administraron pulsos de

corticoides con metilprednisolona (30 mg/kg/dosis durante tres días). Durante los días siguientes, se observó empeoramiento clínico, con aumento de los movimientos anormales, hipotonía acentuada y ausencia de contacto visual.

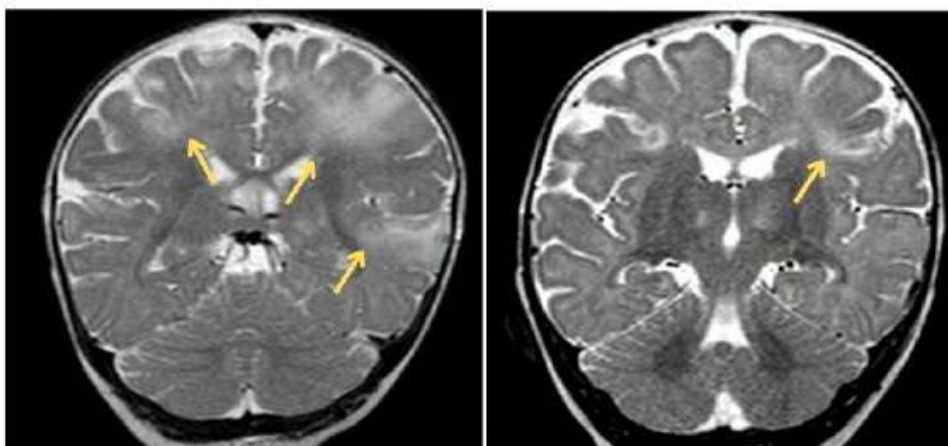
Se realizaron estudios metabólicos y neurometabólicos, incluido aminoacidograma en plasma y LCR, perfil de acilcarnitinas, vitamina B12, homocisteína y secuenciación de exoma completo, que resultaron todos normales (*Tabla 1*). Se realizó electroencefalograma que mostró ondas agudas temporooccipitales izquierdas (*Figura 2*). Se repitió RMN de cerebro que evidenció lesiones isquémicas similares a las previamente mencionadas de aspecto evolutivo, hiperintenso en T2 y FLAIR, predominantemente subcorticales izquierdos con retracción y realce giral (*Figura 3*).

A los veinte días de internación, se recibió panel de encefalitis con resultado positivo para anticuerpo anti-NMDA, confirmando el diagnóstico de encefalitis autoinmune. Se hallaron 70 mg/dl de IgG en LCR (normal <40) y albúmina en LCR de 14 mg/dl (normal). No se hallaron bandas oligoclonales en suero. Se completó tratamiento inmunomodulador con dos pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/dosis, junto con 2 g/kg de gammaglobulina intravenosa.

**FIGURA 2. Electroencefalograma**



*Electroencefalograma computarizado de sueño anormal que mostró frecuentes elementos focales de hiperexcitabilidad neuronal en región frontotemporal izquierda con difusión a la región contralateral.*

**FIGURA 3. Resonancia magnética cerebral**

*RMN de cerebro, T2, corte axial a 2 alturas, se visualizan cambios hiperintensos de señal de aspecto evolucionado predominantemente subcorticales.*

La paciente permaneció diez días con rehabilitación intensiva (kinesioterapia motora, terapia ocupacional y fonoaudiología), con mejoría progresiva, aumento del tono muscular, inicio de movimientos coordinados y voluntarios de los miembros junto con recuperación parcial del sostén cefálico, coordinación oro-masticatoria y contacto visual. Logró succión completa a los veinticinco días de la internación. Se descartó la presencia de teratoma ovárico mediante ecografía abdominal para descartar síndrome paraneoplásico.<sup>7,9</sup> Actualmente, continúa con rehabilitación ambulatoria, y persisten las ondas agudas temporooccipitales en EEG.

## DISCUSIÓN

La EA es un grupo de trastornos inflamatorios mediado por anticuerpos contra antígenos neuronales. La encefalitis anti-NMDA es la forma más frecuente, pero la frecuencia en menores de 5 años es baja. En este contexto, la presentación clínica en un lactante es particularmente desafiante, ya que los síntomas pueden ser inespecíficos. Nuestra paciente fue la de menor edad entre los casos presentados en la bibliografía.<sup>3,5</sup>

El curso de la encefalitis anti-NMDA puede estar relacionado con infecciones virales, como la encefalitis herpética, que desencadenan una respuesta autoinmune secundaria. La patogénesis de esta condición se centra en la afectación de estructuras límbicas ricas en receptores NMDA, lo que favorece el desarrollo de una respuesta inmunológica contra estos

receptores tras la infección viral.<sup>4,6,10,11</sup> En nuestro caso, la historia epidemiológica positiva y los hallazgos en las imágenes sostienen la hipótesis de la encefalitis herpética como factor desencadenante. El curso bifásico de la enfermedad, con una fase de mejoría seguida de un nuevo deterioro neurológico, es característico de la encefalitis posherpética y resalta la importancia de mantener una alta sospecha de EA en pacientes con síntomas persistentes o recurrentes tras una encefalitis viral, especialmente en pediatría.<sup>10,12</sup>

Este caso representó un desafío diagnóstico por la edad temprana de presentación y la evolución bifásica del cuadro clínico. Se destaca la importancia de considerar causas autoinmunes en lactantes con regresión del desarrollo neurológico y movimientos involuntarios.

El diagnóstico de encefalitis anti-NMDA se confirma mediante la detección de anticuerpos IgG en LCR. Los resultados positivos en LCR fueron fundamentales para establecer el diagnóstico definitivo.<sup>1,2</sup>

El tratamiento precoz con glucocorticoides y gammaglobulina intravenosa es fundamental para mejorar el pronóstico de la enfermedad, incluso en ausencia de confirmación serológica. Este enfoque puede ser crucial para evitar el deterioro neurológico y la disfunción autonómica.<sup>1,3,6</sup> Sin embargo, en algunos casos, como el nuestro, puede ser necesario completar el tratamiento tras la confirmación diagnóstica, lo que puede prolongar la hospitalización.<sup>13</sup>

La combinación de glucocorticoides e

inmunoglobulina IV ha demostrado efectividad por sus mecanismos complementarios: los corticoides reducen la inflamación y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, mientras que la inmunoglobulina modula la respuesta inmune y neutraliza los anticuerpos circulantes.<sup>4</sup> En caso de ausencia de respuesta clínica en un plazo de 10 días, debe considerarse emplear terapias de segunda línea, como rituximab o ciclofosfamida.<sup>2,8</sup>

Aunque los datos en lactantes son escasos, se estima que entre el 20 % y el 30 % de los pacientes pediátricos presentan una recuperación completa o con secuelas mínimas. La posibilidad de recaídas hace necesario un seguimiento neurológico continuo.<sup>14,15</sup>

La encefalitis anti-NMDA debe considerarse en el diagnóstico diferencial de encefalopatías pediátricas, incluso en niños menores de 5 años. El reconocimiento temprano de esta condición, especialmente en el contexto posinfeccioso, es clave para una intervención adecuada y para mejorar el pronóstico de los pacientes. ■

## REFERENCIAS

1. Nguyen L, Wang C. Anti-NMDA Receptor Autoimmune Encephalitis: Diagnosis and Management Strategies. *Int J Gen Med.* 2023;16:7-21. doi: 10.2147/IJGM.S397429.
2. Wouters S, Van Laere K, De Winter FL. Laattijdige herkenning van anti-NMDA-receptor encefalitis: interdisciplinaire tunnelvisie? *Tijdschr Psychiatr.* 2024;66(4):221-5.
3. Chamlagain R, Shah S, Thapa S, Basnet M, Kandel B, Paudel BS, et al. Teenager with acute psychosis due to non-paraneoplastic anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis with a successful recovery: A case report. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;82:104790. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104790.
4. Dumez P, Villagrán-García M, Bani-Sadr A, Benaiteau M, Peter E, Farina A, et al. Specific clinical and radiological characteristics of anti-NMDA receptor autoimmune encephalitis following herpes encephalitis. *J Neurol.* 2024;271(10):6692-701. doi: 10.1007/s00415-024-12615-7.
5. Matsuda S, Mori T, Kasai M, Kohyama K, Nishida H, Abe S, et al. Evidence-based diagnostic prediction score for pediatric NMDA receptor encephalitis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2025;54:50-7. doi: 10.1016/j.ejpn.2024.12.004.
6. Samanta D, Lui F. Anti-NMDAR Encephalitis. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*; 2023. [Consulta: 27 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551672/>
7. Stawicka E. Anti-NMDA receptor encephalitis – the narrative review of literature with particular regard to pediatric population. *Psychiatr Pol.* 2022;56(6):1315-26. doi: 10.12740/PP/142990.
8. Patel A, Meng Y, Najjar A, Lado F, Najjar S. Autoimmune Encephalitis: A Physician's Guide to the Clinical Spectrum Diagnosis and Management. *Brain Sci.* 2022;12(9):1130. doi: 10.3390/brainsci12091130.
9. Longoni G, Yeh EA. Immune-mediated encephalidities. En: Salih MAM (edit). *Clinical Child Neurology.* Cham: Springer; 2020:629-49.
10. Goldberg EM, Titulaer M, de Blank PM, Sievert A, Ryan N. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor-mediated encephalitis in infants and toddlers: case report and review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2014;50(2):181-4. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.10.002.
11. Barbagallo M, Vitaliti G, Pavone P, Romano C, Lubrano R, Falsaperla R. Pediatric autoimmune encephalitis. *J Pediatr Neurosci.* 2017;12(2):130-4. doi: 10.4103/jpn.JPN\_185\_16.
12. Alqassmi A, Alaklabi F, Alzomor O, Salih M. The challenge of diagnosing and successfully treating anti-NMDA receptor encephalitis in a toddler. *Sudan J Paediatr.* 2021;21(2):76-81. doi: 10.24911/SJP.106-1601560207.
13. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):157-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
14. Armangué T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr.* 2013;162(4):850-6.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.10.011.
15. Wright S, Hacohen Y, Jacobson L, Agrawal S, Gupta R, Philip S, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated neurological disease: results of a UK-based surveillance study in children. *Arch Dis Child.* 2015;100(6):521-6. doi: 10.1136/archdischild-2014-306795.



# Autoimmune encephalitis in an infant: A diagnostic challenge in early childhood

Agustina Décimo<sup>1</sup> , Macarena Darré<sup>1</sup> , Manuel Linares<sup>1</sup> , Rodrigo Álvarez<sup>1</sup> ,  
Diego Rodríguez Schulz<sup>1</sup>

## ABSTRACT

Autoimmune encephalitis (AE) is a neurological disease mediated by autoantibodies, with the anti-NMDA form being the most common. Its clinical presentation in children is usually less evident than in adults, with a predominance of motor symptoms and an absence of neuropsychiatric symptoms. Early diagnosis is difficult due to a lack of clinical suspicion.

We present the case of a six-month-old infant with status epilepticus and initial herpetic meningoencephalitis, who later presented with loss of developmental milestones and involuntary movements. The detection of antibodies in cerebrospinal fluid confirmed the diagnosis of anti-NMDA encephalitis. Treatment with glucocorticoids and intravenous immunoglobulin was administered, with a favorable response and progressive recovery.

This case highlights the importance of considering AE in infants with loss of developmental milestones and involuntary movements. Early diagnosis and treatment are crucial for a favorable prognosis and prevention of sequelae.

**Keywords:** autoimmune diseases of the nervous system; anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; pediatrics.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10769>.eng

**To cite:** Décimo A, Darré M, Linares M, Álvarez R, Rodríguez Schulz D. Autoimmune encephalitis in an infant: A diagnostic challenge in early childhood. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510769.

<sup>1</sup> *Clinica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina.*

**Correspondence to** Agustina Décimo: [agustinadecimo18@gmail.com](mailto:agustinadecimo18@gmail.com)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 5-28-2025

**Accepted:** 9-12-2025



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

## INTRODUCTION

Autoimmune encephalitis (AE) is a treatable but rare cause of encephalopathy in children, characterized by inflammation of the central nervous system, of non-infectious origin and mediated by antibodies against neuronal antigens.<sup>1,2</sup> Within this group, anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDA) encephalitis is the most common form, with an estimated prevalence of 1 in 1.5 million people; it mainly affects young women, but up to 37% of patients are children under the age of 18.<sup>1-3</sup> Although the cause of anti-NMDA encephalitis is not completely clear, a causal relationship with herpes simplex virus encephalitis has been established, as 20% to 25% of patients subsequently develop neurological impairment consistent with AE.<sup>4</sup>

The clinical presentation in children is more nonspecific than in adults and is characterized by variable neuropsychiatric manifestations, seizures, dyskinesias, and sensory disturbances. In children under 5 years of age, the disease is sporadic, which can delay diagnosis due to the absence of classic signs and a lack of initial suspicion.<sup>5,6</sup> Standard treatment includes glucocorticoid therapy, intravenous immunoglobulin, and plasmapheresis.<sup>1,7,8</sup>

The following is the case of a previously healthy infant who developed anti-NMDA encephalitis following herpes encephalitis. The purpose of this report is to emphasize the importance of early diagnosis of anti-NMDA encephalitis in infants and to explore the possible post-infectious link with the herpes simplex virus, to initiate early treatment, reduce sequelae, and improve prognosis.

## CLINICAL CASE

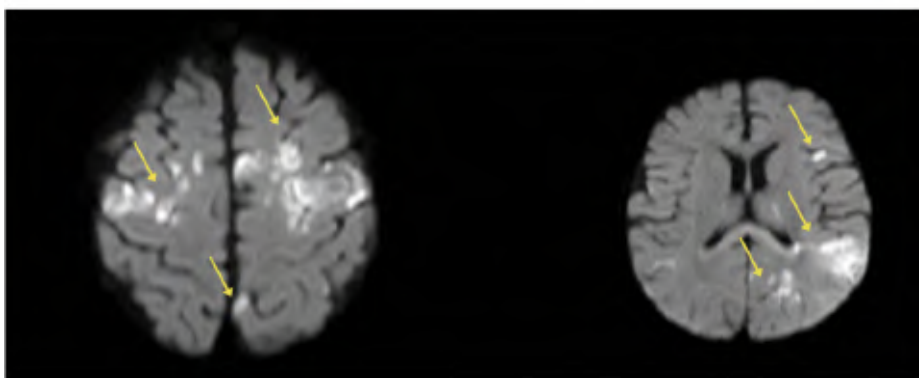
A previously healthy 6-month-old female patient presented with a seizure that subsided after administration of phenytoin 20 mg/kg and lorazepam 0.1 mg/kg. The initial physical examination showed irritability, weak sucking, and mild generalized hypotonia, with no meningeal signs or signs of neurological focus, and loss of all developmental milestones. She had positive epidemiology for the herpes virus, since her father had a herpetic lesion in his mouth.

Cerebrospinal fluid (CSF) samples were taken, with normal cytochemical values and negative cultures. A brain MRI revealed multiple cortical lesions with diffusion restriction, more extensive in the left temporal lobe, frontal regions, lateral opercular portion, and numerous cortico-subcortical foci in the left cerebral hemisphere (Figure 1).

Empirical antimicrobial treatment was started with ceftriaxone 100 mg/kg/day for three days (discontinued after negative microbiological culture results) and acyclovir 60 mg/kg/day for one month. Anticonvulsant treatment with levetiracetam 40 mg/kg/day was maintained from admission. The neurological condition improved; mild sucking difficulties and mild hypotonia persisted. The patient was discharged from the hospital with follow-up by the Pediatric Neurology Department.

Twenty-four days later, the girl presented with an abrupt loss of developmental milestones, predominantly axial hypotonia, absence of head control, lack of oral-masticatory coordination, irritability, sleep disturbances, and disorganized involuntary limb movements. She was referred to

**FIGURE 1. Brain magnetic resonance imaging**



*Contrast-enhanced brain MRI, DWI, axial slice. Multiple cortical lesions with diffusion restrictions are observed, more extensive in the left temporal lobe, frontal regions, and numerous cortico-subcortical foci in the left cerebral hemisphere.*

TABLE 1. Complementary studies

Complementary studies	Patient results *
CSF first admission	Clear, colorless, no red blood cells or white blood cells. Glucose: 67 mg/dl (60-70% of plasma glucose). Proteins: 20 mg/dl (30-100 mg/dl). Lactate dehydrogenase: 37 U/L (<70 U/L). CSF culture: negative. Enterovirus and herpesvirus in CSF: negative.
CSF second admission	Colorless, clear, red blood cells: 5/mm <sup>3</sup> , white blood cells: 4/mm <sup>3</sup> . Glucose: 53 mg/dl. Glucose ratio (CSF/serum): 66% (60-80% plasma value). Proteins : 32 mg/dl (30-100 mg/dl). Lactic acid 1.95 mmol/L. Cl: 118 mEq/L. CSF culture: negative.
Oligoclonal bands and IgG index	OLIGOCLONAL BANDS (CSF): No oligoclonal bands observed in serum. Nine oligoclonal bands observed in CSF. No alteration of the blood-brain barrier and with intrathecal IgG production. Albumin in CSF: 147 mg/L (120-320 mg/L) IgG in CSF: 70.00 mg/L (<40.00 mg/L) CSF albumin/serum albumin: $3.2 \times 10^{-3}$ CSF IgG/serum IgG $7.6 \times 10^{-3}$ Link index: 2.38 (<0.70) REIBERGRAM: TYPE IV PATTERN. Elevated intrathecal IgG production.
Serum encephalitis panel	ANTI-NMDA AC IFI Transfected cells NEGATIVE ANTI-CASPR2 IFI Transfected cells NEGATIVE ANTI-AMPA 1/2 IFI Transfected cells NEGATIVE ANTI-LGI 1 IFI Transfected cells NEGATIVE ANTI-DPPX IFI Transfected cells NEGATIVE ANTI-GABA r IFI NEGATIVE
CSF encephalitis panel	AC ANTI NMDA IFI Transfected cells POSITIVE AC ANTI CASPR2 IFI Transfected cells NEGATIVE AC ANTI AMPA 1/2 IFI Transfected cells NEGATIVE AC ANTI LGI1 IFI Transfected cells NEGATIVE AC ANTI DPPX IFI Transfected cells NEGATIVE AC ANTI GABA r NEGATIVE
CSF and serum antibodies	ANTI-ACQUAPORIN 4 AB NEGATIVE, indirect immunofluorescence ANTI-ACQUAPORIN 4 NEGATIVE, direct immunofluorescence ANTI-MOG CSF NEGATIVE, indirect immunofluorescence ANTI-MOG NEGATIVE, indirect immunofluorescence
Acylcarnitines	No significant alterations observed.
Quantitative amino acids	An increase in lysine was observed.
Serum	Lysine: 389.7 umol/L (48-184 umol/L)
Amino acids in CSF	A slight increase in glycine was observed. Glycine in CSF 13.0 umol/L (3.7 to 12.6 umol/L)
Carnitine profile (total and free)	Free carnitine 39.62 nmol/ml (30 to 60 nmol/ml) Total carnitine 70.05 nmol/ml (35 to 75 nmol/ml)
Urinary organic acids	No significant alterations observed.
Fractional aminoaciduria	No significant alterations observed.
Succinyl purines	No alterations observed in purine and pyrimidine excretion.
Exome + mitochondrial genome	Negative
High-resolution proteinogram	Normal

\*Normal reference values for age in parentheses.

CSF: cerebrospinal fluid.

ANTI-AMPA 1/2 AB: antibodies against AMPA receptor isoforms 1/2. ANTI-CASPR2 AB: antibodies against contactin-associated protein-like 2. ANTI-DPPX AB: antibodies against dipeptidyl peptidase-like protein 6. ANTI-GABA r AB: antibodies directed against the GABA A receptor. ANTI-LGI AB: autoantibodies directed against the LGI1 protein. ANTI-MOG AB: antibodies directed against the myelin oligodendrocyte glycoprotein. ANTI-NMDA AB: anti-N-methyl-D-aspartate antibody.

a more specialized center for additional studies.

Upon admission to our institution, the patient was hemodynamically stable with global hypotonia, disorganized involuntary movements consistent with irregular complex choreoathetotic dyskinesias, and lingual automatisms with protrusion and sucking incoordination. During transport, she had a single fever. Lumbar puncture was repeated, showing a normal cytochemical examination and negative cultures; treatment with ceftriaxone was continued until negative results were obtained. Enteral feeding was initiated via nasogastric tube, and anticonvulsant treatment was continued.

Given the suspicion of metabolic or autoimmune encephalopathy, treatment was initiated with a reduction in dietary protein and supplementation with carnitine, biotin, thiamine, and coenzyme Q10. Pulses of corticosteroids with methylprednisolone were administered (30 mg/kg/dose for three days). Over the following days, clinical deterioration was observed, with increased abnormal movements, marked hypotonia, and absence of eye contact.

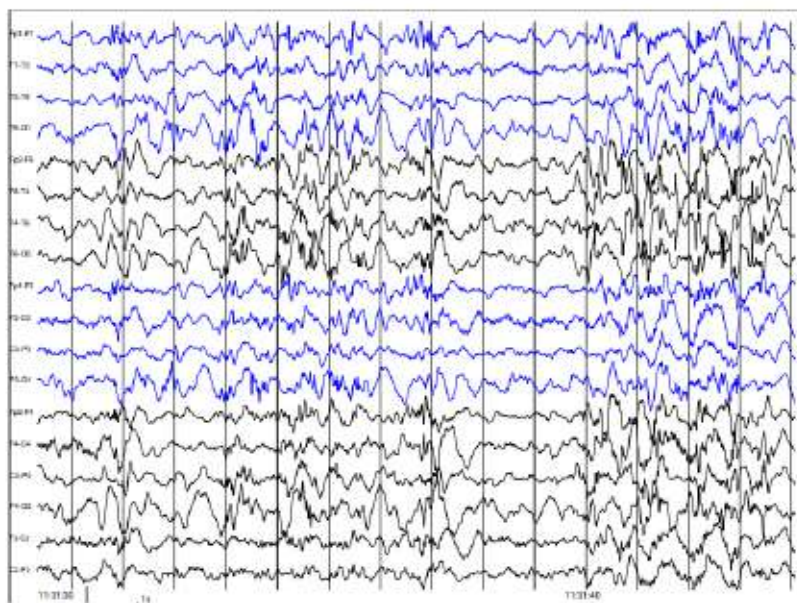
Metabolic and neurometabolic studies were performed, including plasma and CSF amino acid analysis, acylcarnitine profile, vitamin B12, homocysteine, and whole exome sequencing,

all of which were normal (*Table 1*). An electroencephalogram was performed, showing sharp left temporo-occipital waves (*Figure 2*). A repeat brain MRI revealed ischemic lesions similar to those previously mentioned, with an evolving appearance, hyperintense on T2 and FLAIR, predominantly left subcortical with retraction and gyrus enhancement (*Figure 3*).

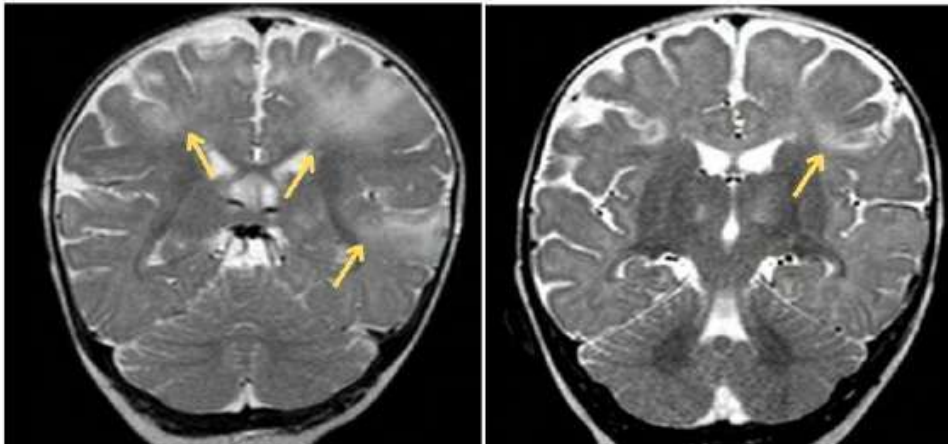
Twenty days after admission, an encephalitis panel showed a positive result for anti-NMDA antibodies, confirming the diagnosis of autoimmune encephalitis. The CSF analysis revealed IgG: 70 mg/dl (normal value: <40) and albumin: 14 mg/dl (normal). No oligoclonal bands were found in serum. Immunomodulatory treatment was completed with two pulses of methylprednisolone at 30 mg/kg/dose and intravenous gamma globulin at 2 g/kg.

The patient underwent ten days of intensive rehabilitation (physical therapy, occupational therapy, and speech therapy), showing progressive improvement, increased muscle tone, and the onset of coordinated and voluntary limb movements. There was also partial recovery of head control, oral-masticatory coordination, and eye contact. She achieved complete suction twenty-five days after admission. The presence of ovarian teratoma was ruled out by abdominal

**FIGURE 2. Electroencephalogram**



Computerized electroencephalogram of abnormal sleep showing frequent focal elements of neuronal hyperexcitability in the left frontotemporal region with diffusion to the contralateral region.

**FIGURE 3. Brain magnetic resonance imaging**

*Brain MRI, T2, axial section at two heights, showing hyperintense signal changes of a predominantly subcortical nature.*

ultrasound to exclude paraneoplastic syndrome.<sup>7,9</sup> She currently continues outpatient rehabilitation, and acute temporo-occipital waves persist on EEG.

## DISCUSSION

AE is a group of inflammatory disorders mediated by antibodies against neuronal antigens. Anti-NMDA encephalitis is the most common form, but its frequency in children under 5 years of age is low. In this context, the clinical presentation in an infant is particularly challenging, as the symptoms can be nonspecific. Our patient was the youngest among the cases presented in the literature.<sup>3,5</sup>

The course of anti-NMDA encephalitis may be related to viral infections, such as herpes encephalitis, which trigger a secondary autoimmune response. The pathogenesis of this condition focuses on the involvement of limbic structures rich in NMDA receptors, which favors the development of an immune response against these receptors following viral infection.<sup>4,6,10,11</sup> In our case, the positive epidemiological history and imaging findings support the hypothesis of herpes encephalitis as a triggering factor. The biphasic course of the disease, characterized by a phase of improvement followed by further neurological deterioration, is typical of postherpetic encephalitis. This highlights the importance of maintaining a high suspicion of AE in patients with persistent or recurrent symptoms after viral encephalitis, especially in pediatrics.<sup>10,12</sup>

This case presented a diagnostic challenge

due to the young age of presentation and the biphasic evolution of the clinical picture. It highlights the importance of considering autoimmune causes in infants with neurological developmental regression and involuntary movements.

The diagnosis of anti-NMDA encephalitis is confirmed by detecting IgG antibodies in CSF. Positive CSF results were essential for establishing the definitive diagnosis.<sup>1,2</sup>

Early treatment with glucocorticoids and intravenous gamma globulin is essential to improve the prognosis of the disease, even in the absence of serological confirmation. This approach may be crucial to prevent neurological deterioration and autonomic dysfunction.<sup>1,3,6</sup> However, in some cases, such as ours, it may be necessary to complete treatment after diagnostic confirmation, which may prolong hospitalization.<sup>13</sup>

The combination of glucocorticoids and IV immunoglobulin has proven effective due to their complementary mechanisms: corticosteroids reduce inflammation and blood-brain barrier permeability, while immunoglobulin modulates the immune response and neutralizes circulating antibodies.<sup>4</sup> In the absence of a clinical response within 10 days, second-line therapies such as rituximab or cyclophosphamide should be considered.<sup>2,8</sup> Although data in infants are scarce, it is estimated that 20%-30% of pediatric patients make a full recovery or have minimal sequelae. The possibility of relapse makes an ongoing neurological follow-up mandatory.<sup>14,15</sup>

Anti-NMDA encephalitis should be considered

in the differential diagnosis of pediatric encephalopathies, even in children under 5 years of age. Early recognition of this condition, especially in the post-infectious context, is key to appropriate intervention and improving patient prognosis. ■

## REFERENCES

1. Nguyen L, Wang C. Anti-NMDA Receptor Autoimmune Encephalitis: Diagnosis and Management Strategies. *Int J Gen Med*. 2023;16:7-21. doi: 10.2147/IJGM.S397429.
2. Wouters S, Van Laere K, De Winter FL. Laattijdige herkenning van anti-NMDA-receptor encefalitis: interdisciplinaire tunnelvisie? *Tijdschr Psychiatr*. 2024;66(4):221-5.
3. Chamlagain R, Shah S, Thapa S, Basnet M, Kandel B, Paudel BS, et al. Teenager with acute psychosis due to non-paraneoplastic anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis with a successful recovery: A case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;82:104790. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104790.
4. Dumez P, Villagrán-García M, Bani-Sadr A, Benaiteau M, Peter E, Farina A, et al. Specific clinical and radiological characteristics of anti-NMDA receptor autoimmune encephalitis following herpes encephalitis. *J Neurol*. 2024;271(10):6692-701. doi: 10.1007/s00415-024-12615-7.
5. Matsuda S, Mori T, Kasai M, Kohyama K, Nishida H, Abe S, et al. Evidence-based diagnostic prediction score for pediatric NMDA receptor encephalitis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2025;54:50-7. doi: 10.1016/j.ejpn.2024.12.004.
6. Samanta D, Lui F. Anti-NMDAR Encephalitis. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [Accessed on: February 27, 2025]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551672/>
7. Stawicka E. Anti-NMDA receptor encephalitis – the narrative review of literature with particular regard to pediatric population. *Psychiatr Pol*. 2022;56(6):1315-26. doi: 10.12740/PP/142990.
8. Patel A, Meng Y, Najjar A, Lado F, Najjar S. Autoimmune Encephalitis: A Physician's Guide to the Clinical Spectrum Diagnosis and Management. *Brain Sci*. 2022;12(9):1130. doi: 10.3390/brainsci12091130.
9. Longoni G, Yeh EA. Immune-mediated encephalidities. En: Salih MAM (edit). *Clinical Child Neurology*. Cham: Springer; 2020:629-49.
10. Goldberg EM, Titulaer M, de Blank PM, Sievert A, Ryan N. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor-mediated encephalitis in infants and toddlers: case report and review of the literature. *Pediatr Neurol*. 2014;50(2):181-4. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.10.002.
11. Barbagallo M, Vitaliti G, Pavone P, Romano C, Lubrano R, Falsaperla R. Pediatric autoimmune encephalitis. *J Pediatr Neurosci*. 2017;12(2):130-4. doi: 10.4103/jpn.JPN\_185\_16.
12. Alqassmi A, Alaklabi F, Alzomor O, Salih M. The challenge of diagnosing and successfully treating anti-NMDA receptor encephalitis in a toddler. *Sudan J Paediatr*. 2021;21(2):76-81. doi: 10.24911/SJP.106-1601560207.
13. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
14. Armangué T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*. 2013;162(4):850-6.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.10.011.
15. Wright S, Hacoheh Y, Jacobson L, Agrawal S, Gupta R, Philip S, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated neurological disease: results of a UK-based surveillance study in children. *Arch Dis Child*. 2015;100(6):521-6. doi: 10.1136/archdischild-2014-306795.

# El frenillo lingual corto en pediatría: cuándo intervenir y cómo elegir la técnica quirúrgica

Julián A. Simkin<sup>1</sup> , María del P. Mighera<sup>1</sup>, Paz F. Borrmann<sup>2</sup>, María V. Demarchi<sup>1</sup>

## RESUMEN

La alteración del frenillo lingual es una condición congénita caracterizada por una inserción anómala que limita la movilidad de la lengua. Su prevalencia en pediatría oscila entre el 1,7 % y el 10 %, según los criterios diagnósticos aplicados. Aunque puede cursar de manera asintomática, en numerosos casos ocasiona repercusiones funcionales significativas desde el período neonatal hasta la infancia avanzada. El objetivo de este artículo es describir las manifestaciones clínicas según la edad, las principales indicaciones quirúrgicas, los momentos óptimos de intervención y las técnicas quirúrgicas actualmente disponibles.

**Palabras clave:** frenillo lingual; anquiloglosia; lactancia materna; trastorno específico del lenguaje; frenoplastia.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10835>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10835.eng>

**Cómo citar:** Simkin JA, Mighera MP, Borrmann PF, Demarchi MV. El frenillo lingual corto en pediatría: cuándo intervenir y cómo elegir la técnica quirúrgica. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510835.

<sup>1</sup> Otorrinolaringología; <sup>2</sup> Fonoaudiología; Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Julián A. Simkin:** [julian.simkin@hospitalitaliano.org.ar](mailto:julian.simkin@hospitalitaliano.org.ar)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

**Recibido:** 26-7-2025

**Aceptado:** 1-10-2025



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

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se ha incrementado el reconocimiento del frenillo lingual corto (*Figura 1*) como causa de alteraciones en funciones vitales, tales como la alimentación, el habla, la respiración y el desarrollo orofacial.<sup>1,2</sup> Para su evaluación, se dispone de múltiples herramientas, que abarcan desde escalas anatómicas (Coryllos, Kotlow)—que clasifican el frenillo lingual corto según la inserción anatómica de anterior a posterior o según la longitud de la movilidad libre de la lengua, de normal a anquiloglosia completa— hasta criterios funcionales (Hazelbaker), así como protocolos mixtos, como el de Marchesan (*Figura 2*).<sup>3-5</sup>

La detección precoz por parte del pediatra resulta esencial para identificar los casos clínicamente relevantes y derivarlos al equipo interdisciplinario integrado por otorrinolaringólogos pediátricos y fonoaudiólogos especializados en motricidad orofacial.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS SEGÚN LA EDAD

En neonatos y lactantes, la restricción del frenillo lingual puede dificultar la lactancia materna efectiva. Se asocia a succión

ineficaz, fatiga precoz, escasa ganancia ponderal y dolor en el pezón materno.<sup>1,6</sup> La presencia de sialorrea persistente sin causa neurológica también constituye un signo de alerta. Asimismo, pueden observarse patrones compensatorios deglutorios que tienden a perpetuarse más allá del primer año de vida.<sup>7</sup> En preescolares y escolares, las manifestaciones incluyen alteraciones articulatorias de fonemas (/l/, /r/, /t/, /d/, /n/), dificultades en la ejecución de movimientos linguales complejos (protrusión, elevación, lateralización) y alteración de la postura lingual en reposo.<sup>8</sup> La restricción funcional crónica puede condicionar el desarrollo craneofacial, favoreciendo maloclusiones como mordida abierta anterior o mordida cruzada posterior,<sup>9,10</sup> y se ha planteado incluso su asociación con formas leves de apnea obstructiva del sueño.<sup>11</sup>

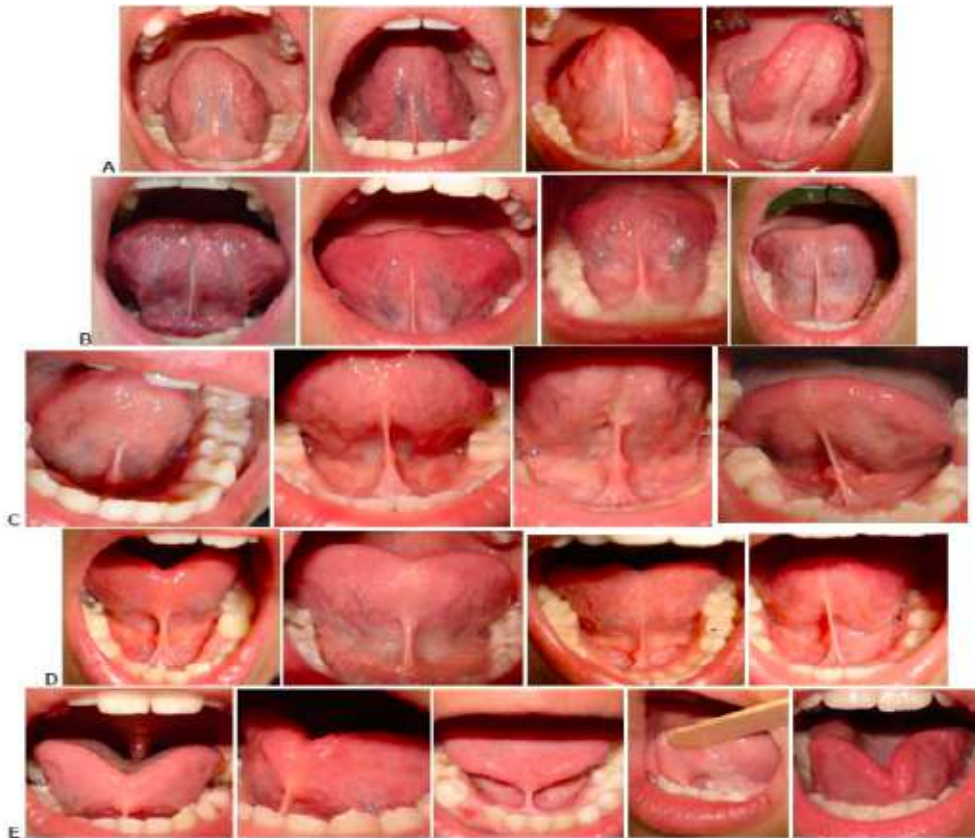
## INDICACIONES QUIRÚRGICAS

La frenotomía consiste en realizar un corte simple con material frío (tijera o bisturí) en el frenillo lingual; mientras que la frenoplastia es un procedimiento quirúrgico en el cual se realizan uno o varios cortes en el frenillo lingual y, luego, se realiza una reconstrucción con suturas sin tensión.

FIGURA 1. Frenillo lingual corto



FIGURA 2. Protocolo I. Marchesan



**Ejemplos de diferentes tipos de frenillo**

Tipo	Descripción
A - Normal	Fijación en medio de la cara interior de la lengua y, en el piso de la boca, generalmente el frenillo es visible a partir de las carúnculas sublinguales.
B - Anteriorizado	Cuando, en la cara inferior de la lengua, la fijación se encuentre por encima de la mitad.
C - Corto	La fijación en el medio de la cara inferior de la lengua es como la del frenillo normal, sin embargo, es de menor tamaño. Generalmente, la fijación en el piso de la boca es visible a partir de la cresta alveolar y casi siempre están visibles las tres puntas de la fijación del frenillo en esta cresta.
D - Corto y anteriorizado	Presenta una combinación de las características del frenillo corto y del anteriorizado.
E - Anquiloglosia	Lengua totalmente fijada al piso de la boca.

Están indicadas cuando la anquiloglosia compromete funciones esenciales. En lactantes, la dificultad en la alimentación constituye la principal indicación, en particular, cuando no se resuelve con medidas de apoyo a la lactancia.<sup>1,12</sup> Estudios recientes advierten acerca del sobrediagnóstico de esta patología, lo que refuerza la necesidad de un enfoque multidisciplinario por profesionales entrenados para su correcta detección.<sup>13</sup>

En niños mayores, las indicaciones incluyen persistencia de trastornos articulatorios refractarios a la terapia fonoaudiológica,

sialorrea crónica y deglución disfuncional.<sup>8</sup> Otras indicaciones comprenden alteraciones del desarrollo orofacial y la presencia de apnea obstructiva del sueño asociada a restricción lingual.<sup>11,14</sup>

**TIEMPOS QUIRÚRGICOS**

El momento de la intervención debe individualizarse según la repercusión clínica. En lactantes con dificultades de alimentación, se recomienda la intervención precoz, preferentemente antes del primer mes de vida, lo que optimiza la eficacia de la lactancia y reduce

FIGURA 3. Frenuloplastia



el abandono temprano.<sup>6,15</sup> En estos casos, la frenotomía puede realizarse en forma ambulatoria, con anestesia tópica y mínima instrumentación. En niños mayores, la indicación suele estar vinculada a trastornos del habla o del desarrollo orofacial, por lo que resulta fundamental la evaluación fonoaudiológica previa y una planificación quirúrgica adecuada. Estos procedimientos suelen requerir anestesia general y técnicas reconstructivas más complejas.<sup>16</sup>

### TÉCNICAS QUIRÚRGICAS DISPONIBLES

La elección de la técnica depende de la edad y del tipo de restricción. En lactantes, en quienes el frenillo suele ser velamentoso, traslúcido y avascular, la frenotomía simple constituye el procedimiento de elección por su rapidez, seguridad y posibilidad de realización en consultorio.<sup>1</sup> En niños mayores con frenillo grueso o fibroso, la frenoplastia (*Figura 3*) (en Z, diamante, entre otras variantes) ofrece mejores resultados funcionales y estéticos.<sup>5,16</sup> Esta técnica debe realizarse en quirófano con anestesia general y el electrobisturí es el instrumento indicado. Debe tenerse precaución en utilizar una FiO<sub>2</sub> del 21 % para prevenir posibles complicaciones.

En la actualidad se emplean también tecnologías asistidas, como el láser de CO<sub>2</sub> o el láser de diodo, que facilitan un menor sangrado y mejor visualización quirúrgica.<sup>17,18</sup> Sin embargo, su utilización implica mayores costos, requiere formación específica del equipo tratante y no está comprobado que tenga mejores resultados funcionales.<sup>19</sup>

Una de las principales complicaciones de la cirugía es la retracción de la herida postoperatoria. Para evitarla, es fundamental una buena disección hasta el plano muscular y una

buena rehabilitación por parte del fonoaudiólogo.<sup>20</sup>

### ROL DEL FONOAUDIÓLOGO

La intervención fonoaudiológica en el frenillo lingual corto comienza con una evaluación adaptada a la edad: en lactantes menores de seis meses, se prioriza la evaluación de succión, deglución y respiración; mientras que en niños mayores de cuatro años se aplica el protocolo de Marchesan (*Figura 2*), que incluye análisis anatómico y funcional con mediciones objetivas y evaluación del impacto en el habla. El uso de protocolos estandarizados permite objetivar hallazgos y fundamentar mejor las decisiones terapéuticas o quirúrgicas.

El tratamiento depende de los resultados de la evaluación: los frenillos cortos con menos del 50 % de movilidad suelen requerir cirugía seguida de rehabilitación fonoaudiológica para optimizar funciones orofaciales y prevenir cicatrices restrictivas, mientras que, en casos con buena movilidad, la terapia miofuncional puede ser suficiente. El abordaje debe ser personalizado según edad, contexto y desempeño muscular, con seguimiento continuo que asegure resultados estables y mejore la calidad de vida del paciente.

### CONCLUSIÓN

El frenillo lingual corto puede generar repercusiones funcionales relevantes en la alimentación, el habla y el desarrollo orofacial. La detección temprana por parte del pediatra permite implementar un abordaje integral y oportuno. La indicación quirúrgica debe basarse en criterios funcionales y en la evaluación de un equipo multidisciplinario. El conocimiento de las técnicas disponibles facilita una adecuada derivación y optimiza el tratamiento. ■

## REFERENCIAS

- Francis DO, Krishnaswami S, McPheeters M. Treatment of ankyloglossia and breastfeeding outcomes: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;135(6):e1458-66. doi: 10.1542/peds.2015-0658.
- O'Shea JE, Foster JP, O'Donnell CP, Breathnach D, Jacobs SE, Todd DA, et al. Frenotomy for tongue-tie in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(3):CD011065. doi: 10.1002/14651858.CD011065.pub2.
- Coryllos E, Genna CW, Salloum AC. Congenital tongue-tie and its impact on breastfeeding. *American Academy of Pediatrics*; 2004.
- Hazelbaker AK. The assessment tool for lingual frenulum function (ATLFF). Columbus, OH; 1998. [Consulta: 12 de octubre de 2025]. Disponible en: [https://media.starship.org.nz/hazelbaker-assessment-tool-for-lingual-frenulum-function-\(hatlff\)/hazelbaker.pdf](https://media.starship.org.nz/hazelbaker-assessment-tool-for-lingual-frenulum-function-(hatlff)/hazelbaker.pdf)
- Marchesan IQ. Lingual frenulum: quantitative evaluation proposal. *Int J Orofacial Myology*. 2005;31:39-48.
- Walsh J, Links A, Boss E, Tunkel D. Ankyloglossia and lingual frenotomy: national trends in inpatient diagnosis and management in the United States, 1997-2012. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156(4):735-740. doi: 10.1177/0194599817690135.
- Ricke LA, Baker NJ, Madlon-Kay DJ, DeFor TA. Newborn tongue-tie: prevalence and effect on breast-feeding. *J Am Board Fam Pract*. 2005;18(1):1-7. doi: 10.3122/jabfm.18.1.1.
- Baxter R, Merkel-Walsh R, Baxter BS, Lashley A, Rendell NR. Functional Improvements of Speech, Feeding, and Sleep After Lingual Frenectomy Tongue-Tie Release: A Prospective Cohort Study. *Clin Pediatr (Phila)*. 2020;59(9-10):885-92. doi: 10.1177/0009922820928055.
- Klockars T, Pitkäranta A. Pediatric tongue-tie division: indications, techniques and patient satisfaction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(10):1399-401. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.07.004.
- Villa MP, Evangelisti M, Barreto M, Cecili M, Kaditis A. Short lingual frenulum as a risk factor for sleep-disordered breathing in school-age children. *Sleep Med*. 2020;66:119-22. doi:10.1016/j.sleep.2019.09.019.
- Zaghi S, Valcu-Pinkerton S, Jabara M, Norouz-Knutsen L, Govardhan C, Moeller J, et al. Lingual frenuloplasty with myofunctional therapy: exploring safety and efficacy in 348 cases. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2019;4(5):489-96. doi: 10.1002/liv.2.297.
- Martinelli RLC, Marchesan IQ, Berretin-Felix G. Lingual frenulum protocol with scores for infants. *Int J Orofacial Myology*. 2012;38:104-12.
- Tomas J. AAP: When breastfeeding problems arise in infant with tongue-tie, don't jump to surgery. *AAP News*. 2024 July 29.
- Guilleminault C, Huseni S, Lo L. A frequent phenotype for paediatric sleep apnoea: short lingual frenulum. *ERJ Open Res*. 2016 Jul 29;2(3):00043-2016. doi: 10.1183/23120541.00043-2016.
- Power RF, Murphy JF. Tongue-tie and frenotomy in infants with breastfeeding difficulties: achieving a balance. *Arch Dis Child*. 2015;100(5):489-94. doi: 10.1136/archdischild-2014-306211.
- Sethi N, Smith D, Korteque S, Ward VM, Clarke S. Benefits of frenulotomy in infants with ankyloglossia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(5):762-5. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.02.005.
- Ghaehri BA, Cole M, Fausel SC, Chuop M, Mace JC. Breastfeeding improvement following tongue-tie and lip-tie release: a prospective cohort study. *Laryngoscope*. 2017;127(5):1217-23. doi: 10.1002/lary.26306.
- Marchesan IQ. Lingual frenulum: classification and speech interference. *Int J Orofacial Myology*. 2004;30:31-8.
- Messner AH, Walsh J, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Ishman SL, Baldassari C, et al. Clinical consensus statement: ankyloglossia in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;162(5):597-611. doi: 10.1177/0194599820915457.
- Cuestas G, Demarchi V, Martínez Corvalán MP, Razetti J, Boccio C. Tratamiento quirúrgico del frenillo lingual corto en niños. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(6):567-70. doi: 10.5546/aap.2014.567

# Short lingual frenulum in pediatrics: When to act and how to select the appropriate surgical technique

Julián A. Simkin<sup>1</sup> , María del P. Mighera<sup>1</sup>, Paz F. Borrmann<sup>2</sup>, María V. Demarchi<sup>1</sup>

## ABSTRACT

Tongue-tie is a congenital condition characterized by an abnormal insertion that limits tongue mobility. Its prevalence in pediatrics ranges from 1.7% to 10%, depending on the diagnostic criteria applied. Although it can be asymptomatic, in many cases it causes significant functional repercussions from the neonatal period to late childhood.

This article aims to describe the clinical manifestations by age, the primary surgical indications, the optimal timing for intervention, and the currently available surgical techniques.

**Keywords:** lingual frenulum; ankyloglossia; breastfeeding; specific language impairment; frenoplasty.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10835.eng>

**To cite:** Simkin JA, Mighera MP, Borrmann PF, Demarchi MV. Short lingual frenulum in pediatrics: When to act and how to select the appropriate surgical technique. *Arch Argent Pediatr.* 2026;124(2):e202510835.

<sup>1</sup> Otolaryngology; <sup>2</sup> Speech Therapy; Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

**Correspondence to** Julián A. Simkin: [julian.simkin@hospitalitaliano.org.ar](mailto:julian.simkin@hospitalitaliano.org.ar)

**Funding:** None.

**Conflict of interest:** None.

**Received:** 7-26-2025

**Accepted:** 10-1-2025



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

## INTRODUCTION

In recent years, there has been increased recognition of the short lingual frenulum (*Figure 1*) as a cause of alterations in vital functions such as feeding, speech, breathing, and orofacial development.<sup>1,2</sup> Multiple tools are available for its evaluation, ranging from anatomical scales (Coryllos, Kotlow) —which classify short lingual frenulum according to anatomical insertion from anterior to posterior or according to the length of free tongue mobility, from normal to complete ankyloglossia— to functional criteria (Hazelbaker), as well as mixed protocols, such as Marchesan (*Figure 2*).<sup>3-5</sup>

Early detection by the pediatrician is essential to identify clinically relevant cases and refer them to the interdisciplinary team composed of pediatric otolaryngologists and speech therapists specializing in orofacial motor skills.

## CLINICAL MANIFESTATIONS ACCORDING TO AGE

In newborns and infants, tongue-tie can make effective breastfeeding difficult. It is associated with ineffective sucking, early fatigue, poor weight gain, and pain in the mother's nipple.<sup>1,6</sup>

The presence of persistent drooling without

a neurological cause is also a warning sign. Compensatory swallowing patterns may also be observed, which tend to persist beyond the first year of life.<sup>7</sup> In preschoolers and schoolchildren, manifestations include articulation disorders of phonemes (/l/, /r/, /t/, /d/, /n/), difficulties in performing complex tongue movements (protrusion, elevation, lateralization), and altered tongue posture at rest.<sup>8</sup> Chronic functional restriction can condition craniofacial development, favoring malocclusions such as anterior open bite or posterior crossbite,<sup>9,10</sup> and its association with mild forms of obstructive sleep apnea has even been suggested.<sup>11</sup>

## SURGICAL INDICATIONS

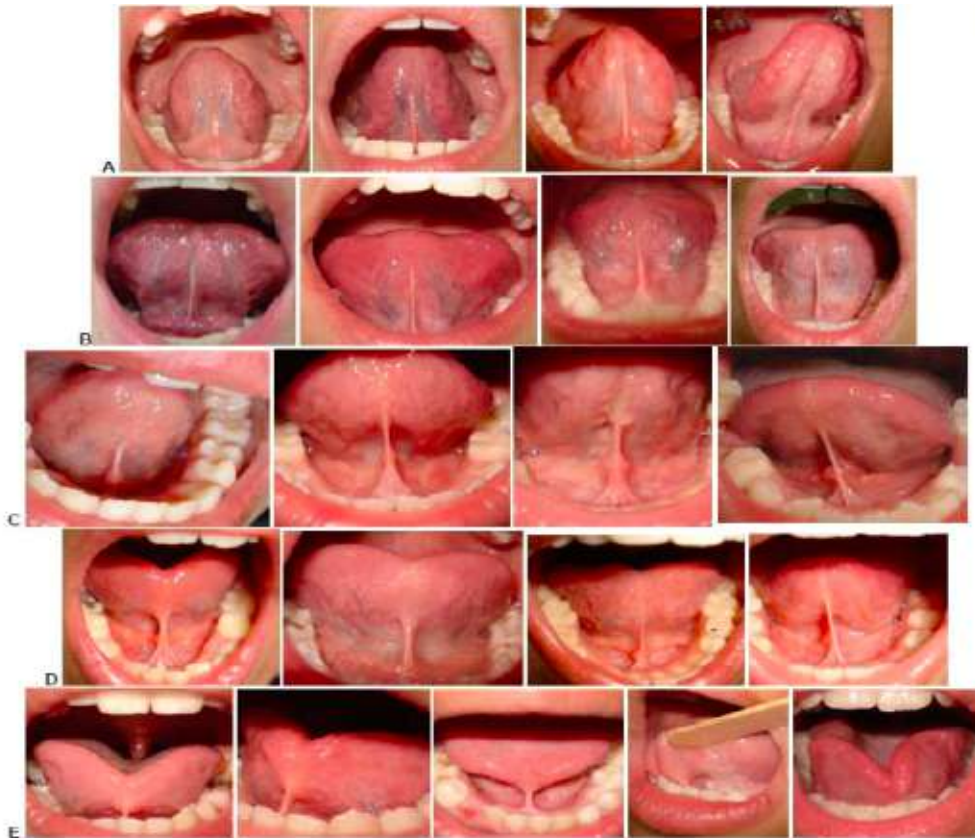
Frenotomy consists of making a simple cut with a cold instrument (scissors or scalpel) in the lingual frenulum. At the same time, frenoplasty is a surgical procedure in which one or more cuts are made in the lingual frenulum, followed by reconstruction with tension-free sutures.

Surgery is indicated when ankyloglossia compromises essential functions. In infants, difficulty feeding is the main indication, particularly when it cannot be resolved with breastfeeding support measures.<sup>1,12</sup> Recent studies warn about

FIGURE 1. Short lingual frenulum



FIGURE 2. Protocol I. Marchesan



**Examples of different types of frenula**

Type	Description
A - Normal	Attached in the middle of the inner surface of the tongue and, on the floor of the mouth, the frenulum is usually visible from the sublingual caruncles.
B - Anterior	When, on the underside of the tongue, the attachment is above the middle.
C -Short	The attachment in the middle of the underside of the tongue is like that of a normal frenulum, but smaller. Generally, the attachment to the floor of the mouth is visible from the alveolar ridge, and the three points of the frenulum attachment are almost always visible on this ridge.
D - Short and anterior	This presents a combination of short and anterior frenulum characteristics.
E - Ankyloglossia	The tongue is completely attached to the floor of the mouth.

Fuente: [https://cefac.br/themes/2016/protocolos/protocolo\\_7\\_14.pdf](https://cefac.br/themes/2016/protocolos/protocolo_7_14.pdf)

the overdiagnosis of this condition, reinforcing the need for a multidisciplinary approach by professionals trained in its correct detection.<sup>13</sup>

In older children, indications include persistent articulation disorders refractory to speech therapy, chronic sialorrhea, and dysfunctional swallowing.<sup>8</sup> Other indications include orofacial developmental disorders and the presence of obstructive sleep apnea associated with tongue restriction.<sup>11,14</sup>

**SURGICAL TIMING**

The timing of the intervention should be individualized based on its clinical impact. In

infants with feeding difficulties, early intervention is recommended, preferably before the first month of life, to optimize breastfeeding efficiency and reduce early weaning.<sup>6,15</sup> In these cases, frenotomy can be performed on an outpatient basis, with topical anesthesia and minimal instrumentation. In older children, the indication is usually linked to speech or orofacial development disorders, so prior speech-language evaluation and adequate surgical planning are essential. These procedures typically require general anesthesia and more complex reconstructive techniques.<sup>16</sup>

**FIGURE 3. Frenuloplasty**

### AVAILABLE SURGICAL TECHNIQUES

The choice of technique depends on the age and type of restriction. In infants, whose frenulum is usually velamentous, translucent, and avascular, simple frenotomy is the procedure of choice because it is quick, safe, and can be performed in the doctor's office.<sup>1</sup> In older children with thick or fibrous frenula, frenuloplasty (*Figure 3*) (Z-shaped, diamond-shaped, among other variants) offers better functional and aesthetic results.<sup>5,16</sup> This technique should be performed in the operating room under general anesthesia, and an electrosurgical knife is the instrument of choice. FiO<sub>2</sub> of 21% should be used with caution to avoid potential complications.

Currently, assisted technologies such as CO<sub>2</sub> lasers or diode lasers are also used, which facilitate less bleeding and better surgical visualization.<sup>17,18</sup> However, their use involves higher costs, requires specialized training for the treating team, and has not been shown to yield better functional outcomes.<sup>19</sup>

One of the main complications of surgery is postoperative wound retraction. To avoid this, it is essential to perform a good dissection down to the muscle plane and to ensure good rehabilitation by the speech therapist.<sup>20</sup>

### ROLE OF THE SPEECH-LANGUAGE PATHOLOGIST

Speech therapy intervention for short lingual frenulum begins with an age-appropriate assessment: in infants under six months of age, priority is given to assessing sucking, swallowing, and breathing; while in children over four years of age, the Marchesan protocol (*Figure 2*) is applied, which includes anatomical and functional analysis with objective measurements and assessment of the impact on speech. The use of standardized

protocols allows for objective findings and better-informed therapeutic or surgical decisions.

Treatment depends on the results of the evaluation: short frenula with less than 50% mobility usually require surgery followed by speech therapy to optimize orofacial functions and prevent restrictive scarring, while in cases with good mobility, myofunctional therapy may be sufficient. The approach should be tailored to age, context, and muscle performance, with continuous monitoring to ensure stable results and improve the patient's quality of life.

### CONCLUSION

A short lingual frenulum can have significant functional repercussions on feeding, speech, and orofacial development. Early detection by the pediatrician enables a comprehensive, timely approach. The indication for surgery should be based on functional criteria and the multidisciplinary team's evaluation. Knowledge of the available techniques facilitates appropriate referral and optimizes treatment. ■

### REFERENCES

- Francis DO, Krishnaswami S, McPheeters M. Treatment of ankyloglossia and breastfeeding outcomes: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;135(6):e1458-66. doi: 10.1542/peds.2015-0658.
- O'Shea JE, Foster JP, O'Donnell CP, Breathnach D, Jacobs SE, Todd DA, et al. Frenotomy for tongue-tie in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(3):CD011065. doi: 10.1002/14651858.CD011065.pub2.
- Coryllos E, Genna CW, Salloum AC. Congenital tongue-tie and its impact on breastfeeding. *American Academy of Pediatrics*; 2004.
- Hazelbaker AK. The assessment tool for lingual frenulum function (ATLFF). Columbus, OH; 1998. [Accessed on: October 12, 2025]. Available from: [https://media.starship.org.nz/hazelbaker-assessment-tool-for-lingual-frenulum-function-\(atlff\)/hazelbaker.pdf](https://media.starship.org.nz/hazelbaker-assessment-tool-for-lingual-frenulum-function-(atlff)/hazelbaker.pdf)
- Marchesan IQ. Lingual frenulum: quantitative evaluation proposal. *Int J Orofacial Myology*. 2005;31:39-48.

6. Walsh J, Links A, Boss E, Tunkel D. Ankyloglossia and lingual frenotomy: national trends in inpatient diagnosis and management in the United States, 1997–2012. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;156(4):735-740. doi: 10.1177/0194599817690135.
7. Ricke LA, Baker NJ, Madlon-Kay DJ, DeFor TA. Newborn tongue-tie: prevalence and effect on breast-feeding. *J Am Board Fam Pract.* 2005;18(1):1-7. doi: 10.3122/jabfm.18.1.1.
8. Baxter R, Merkel-Walsh R, Baxter BS, Lashley A, Rendell NR. Functional Improvements of Speech, Feeding, and Sleep After Lingual Frenectomy Tongue-Tie Release: A Prospective Cohort Study. *Clin Pediatr (Phila).* 2020;59(9-10):885-92. doi: 10.1177/0009922820928055.
9. Klockars T, Pitkäranta A. Pediatric tongue-tie division: indications, techniques and patient satisfaction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(10):1399-401. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.07.004.
10. Villa MP, Evangelisti M, Barreto M, Cecili M, Kaditis A. Short lingual frenulum as a risk factor for sleep-disordered breathing in school-age children. *Sleep Med.* 2020;66:119-22. doi:10.1016/j.sleep.2019.09.019.
11. Zaghi S, Valcu-Pinkerton S, Jabara M, Norouz-Knutsen L, Govardhan C, Moeller J, et al. Lingual frenuloplasty with myofunctional therapy: exploring safety and efficacy in 348 cases. *Laryngoscope Invest Otolaryngol.* 2019;4(5):489-96. doi: 10.1002/lio2.297.
12. Martinelli RLC, Marchesan IQ, Berretin-Felix G. Lingual frenulum protocol with scores for infants. *Int J Orofacial Myology.* 2012;38:104-12.
13. Tomas J. AAP: When breastfeeding problems arise in infant with tongue-tie, don't jump to surgery. *AAP News.* 2024 July 29.
14. Guilleminault C, Huseni S, Lo L. A frequent phenotype for paediatric sleep apnoea: short lingual frenulum. *ERJ Open Res.* 2016 Jul 29;2(3):00043-2016. doi: 10.1183/23120541.00043-2016.
15. Power RF, Murphy JF. Tongue-tie and frenotomy in infants with breastfeeding difficulties: achieving a balance. *Arch Dis Child.* 2015;100(5):489-94. doi: 10.1136/archdischild-2014-306211.
16. Sethi N, Smith D, Kortequee S, Ward VM, Clarke S. Benefits of frenulotomy in infants with ankyloglossia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(5):762-5. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.02.005.
17. Ghaheri BA, Cole M, Fausel SC, Chuop M, Mace JC. Breastfeeding improvement following tongue-tie and lip-tie release: a prospective cohort study. *Laryngoscope.* 2017;127(5):1217-23. doi: 10.1002/lary.26306.
18. Marchesan IQ. Lingual frenulum: classification and speech interference. *Int J Orofacial Myology.* 2004;30:31-8.
19. Messner AH, Walsh J, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Ishman SL, Baldassari C, et al. Clinical consensus statement: ankyloglossia in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;162(5):597-611. doi: 10.1177/0194599820915457.
20. Cuestas G, Demarchi V, Martínez Corvalán MP, Razetti J, Boccio C. Tratamiento quirúrgico del frenillo lingual corto en niños. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(6):567-70. doi: 10.5546/aap.2014.567

## Intervención posible en niños pequeños que hacen colecho en Argentina

Estimado Editor:

El objetivo de esta comunicación es presentar el concepto “una cama infantil dentro de una cama de adulto” para la discusión de los pediatras en Argentina y explicar la mejor evidencia científica sobre las intervenciones que conforman el programa de sueño seguro en niños que hacen colecho en Nueva Zelanda y en el estado de Queensland, Australia.<sup>1-3</sup>

Las tasas de mortalidad postperinatal (lactantes de 1 a 52 semanas) se han reducido en Nueva Zelanda desde que se introdujeron “las camas en la cama”, especialmente en el caso de los lactantes indígenas, que eran los principales usuarios y tenían más probabilidades de estar expuestos tanto al tabaquismo materno durante el embarazo como a los riesgos de compartir la cama.<sup>1</sup> Un impacto similar se ha encontrado en comunidades de Queensland, Australia.<sup>2</sup> Debido a su éxito inicial (2011-2017), ahora se ha incorporado como una política financiada por la salud pública en Nueva Zelanda, y se han comprometido fondos con planes en curso en Queensland, Australia, para una intervención en todo el estado.

Los grupos con mayor riesgo de muerte súbita e inesperada del lactante (MSIL), suelen ser etiquetados como “de difícil acceso” o “desatendidos”. Entre ellos se incluyen los maoríes, las familias desfavorecidas, las mujeres que fumaron durante el embarazo y quienes comparten la cama con sus niños. Estos grupos no reciben la información o no la reciben de una forma que les permita comprender y adoptar prácticas seguras, o bien la rechazan por diversas razones y se aferran a sus comportamientos actuales, lo que pone en riesgo a sus niños.

Si bien compartir la cama sigue siendo común para este grupo de niños, las tasas de mortalidad

han disminuido un 29 %. Una cuna o moisés tradicional no siempre es adecuado ni está disponible. La cuna infantil es un dispositivo pequeño que ofrece una opción segura y práctica para cuando los lactantes de alto riesgo duermen en camas de adultos, en sofás o cuando están fuera de casa y se necesitan camas improvisadas.

Un elemento físico –“una cuna dentro de la cama”- puede facilitar prácticas seguras en los entornos reales donde viven las familias. Lo importante es el concepto y la evidencia científica que lo sustenta: brindar a los bebés su propio espacio seguro, cerca de sus madres.

Las palabras, la educación y los mensajes sobre sueño seguro son esenciales, pero a veces no bastan en entornos de alto riesgo.

Damián L. Taire 

Instituto Patagónico de Ciencias Sociales y Humanas “Dra. María Florencia del Castillo Bernal” (IPCSH), Centro Nacional Patagónico, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Puerto Madryn, Argentina.  
Correspondencia para Damián L. Taire:  
dtaire@cenpat-conicet.gov.ar

## REFERENCIAS

1. Mitchell EA, Cowan S, Tipene-Leach D. The recent fall in postperinatal mortality in New Zealand and the Safe Sleep programme. *Acta Paediatr.* 2016;105(11):1312-20. doi: 10.1111/apa.13494.
2. McEniery JA, Young J, Cruice DC, Archer J, Thompson JMD. Measuring the effectiveness of the Pēpi-Pod Program in reducing infant mortality in Queensland. Published by the State of Queensland (Queensland Health), May 2022. [Consulta: 13 de noviembre de 2025]. Disponible en: [https://www.childrens.health.qld.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0017/176120/d8ea8e6a94ab355470c435a2363fbc6cfc129023.pdf](https://www.childrens.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0017/176120/d8ea8e6a94ab355470c435a2363fbc6cfc129023.pdf)
3. Mitchell EA, Cowan S, Wilson J, Thompson J. Who Is Supplied with In-Bed Sleepers (Pēpi-Pod and Wahakura) for Reducing SUDI in New Zealand? *J Paediatr Child Health.* 2025;61(9):1444-51. doi: 10.1111/jpc.70136.



## Corrección a: Linares M, Lambertucci M, Castellani M. Trastorno del desarrollo neurológico con deterioro variable de la motricidad y del habla (NEDMIAL): primer caso reportado en Argentina

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510669

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10669>

En el artículo publicado originalmente se identificaron errores en la descripción de la variante genética y en la lista de autores.

En el **Resumen**, la frase:

Tras tres años de seguimiento multidisciplinario, y luego de descartar causas frecuentes de hipotonía infantil, se confirmó una mutación de *novo* en *DHX30* y se estableció el diagnóstico de NEDMIAL.

Debe decir:

Tras tres años de seguimiento multidisciplinario, y luego de descartar causas frecuentes de hipotonía infantil, se confirmó una variante patogénica en el gen *DHX30* (c.2344C>T) y se estableció el diagnóstico de NEDMIAL.

En la **Descripción del caso**, la frase:

En julio de 2024, en colaboración con el Laboratorio de Genética de la Universidad Nacional de Córdoba, se confirmó el diagnóstico de trastorno del desarrollo neurológico con deterioro variable de la motricidad y del habla, asociado a una mutación de *novo* en el gen *DHX30* (OMIM: 617804).

Debe decir:

La secuenciación del exoma confirmó el diagnóstico de un trastorno del neurodesarrollo autosómico dominante con deterioro variable de las funciones motoras y del habla, asociado con una variante patogénica heterocigota (c.2344C>T; p.Arg782Trp) en el gen *DHX30* (OMIM: 616423)".

Además, cuatro autores fueron omitidos inadvertidamente en la publicación original.

En la lista de autores se mencionan:

Manuel Linares<sup>1</sup>, Micaela Lambertucci<sup>2</sup>, Mateo Castellani<sup>3</sup>

Debe decir:

Manuel Linares<sup>1</sup>, Micaela Lambertucci<sup>2</sup>, Sofia Savy<sup>3,4</sup>, Laura Laróvere<sup>2</sup>, Guillermo Guelbert<sup>2</sup>, Juan P. Nicola<sup>4</sup>, Mateo Castellani<sup>3</sup>.

La citación del artículo ha sido actualizada para reflejar estas correcciones.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-11009>

**Cómo citar:** Linares M, Lambertucci M, Savy S, Laróvere L, Guelbert G, Nicola J, et al. Corrección a: Trastorno del desarrollo neurológico con deterioro variable de la motricidad y del habla (NEDMIAL): primer caso reportado en Argentina. Arch Argent Pediatr. 2026;124(2):e202511009.



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.



## Correction to: Linares M, Lambertucci M, Castellani M. Neurodevelopmental disorder with variable motor and language impairment (NEDMIAL): First case reported in Argentina

Arch Argent Pediatr. 2025;123(6):e202510669

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10669.eng>

In the originally published article, errors were identified in the description of the genetic variant and in the author list.

In the **Abstract**, the sentence:

After three years of multidisciplinary follow-up and after ruling out common causes of infantile hypotonia, a de novo mutation in *DHX30* was confirmed, and the diagnosis of NEDMIAL was established.

It should say:

After three years of multidisciplinary follow-up and after ruling out common causes of infantile hypotonia, a pathogenic variant in the *DHX30* gene (c.2344C>T) was confirmed, and the diagnosis of NEDMIAL was established.

In the **Case description**, the sentence:

In July 2024, in collaboration with the Genetics Laboratory at the Universidad Nacional de Córdoba, a diagnosis of neurodevelopmental disorder with variable motor and speech impairment was confirmed, associated with a de novo mutation in the *DHX30* gene (OMIM: 617804).

It should say:

Exome sequencing confirmed the diagnosis of an autosomal dominant neurodevelopmental disorder with variable impairment of motor and speech functions, associated with a pathogenic heterozygous variant (c.2344C>T; p.Arg782Trp) in the *DHX30* gene (OMIM 616423).

Additionally, four authors were inadvertently omitted from the original publication.

The author list: Manuel Linares<sup>1</sup>, Micaela Lambertucci<sup>2</sup>, Mateo Castellani<sup>3</sup>

It should say:

Manuel Linares<sup>1</sup>, Micaela Lambertucci<sup>2</sup>, Sofia Savy<sup>3,4</sup>, Laura Laróvere<sup>2</sup>, Guillermo Guelbert<sup>2</sup>, Juan P. Nicola<sup>4</sup>, Mateo Castellani<sup>3</sup>.

The article citation has been updated to reflect these corrections.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-11009.eng>

**To cite:** Linares M, Lambertucci M, Savy S, Laróvere L, Guelbert G, Nicola J, et al. Correction to: Neurodevelopmental disorder with variable motor and language impairment (NEDMIAL): First case reported in Argentina. Arch Argent Pediatr. 2026;124(2):e202511009.



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.

## Actualidad

### LA MICRORREACCION DOSIMETRICA DE PAGNIEZ

POR EL

Dr. JOSE ALBERTO TORRES

*La microrreacción dosimétrica de Pagniez* para el diagnóstico de la sífilis, se debe considerar actualmente incorporada en las prácticas corrientes del laboratorio, por su especificidad y sensibilidad, como así también por su carácter de prueba cuantitativa, que permite indicar la evolución humoral del enfermo con una técnica de rápida y fácil ejecución.

Debemos primeramente interpretar lo que significa el término *Reagina*.

Fué propuesto por Citron para designar a las substancias específicamente activas o substancias reaccionantes de los sueros sífilíticos. Con el tiempo se fueron usando para designar a las substancias elaboradas por el organismo específicamente activas contra cada antígeno, en una palabra: los *anticuerpos*.

Se parte siempre de un antígeno específico conocido, por eso que el suero que tenga la cantidad mínima para excitar el antígeno empleado, tendrá una unidad *Reagina* contra ese antígeno.

"*La unidad reagina*" representará la cantidad mínima de elemento activo de la sangre o del líquido céfalorraquídeo capaz de sensibilizar positivamente a la reacción empleada. En las sangres francamente positivas el "número" correspondiente al grado de dilución necesaria para conseguir la negativización representará el contenido en "unidades reaginas" de la muestra examinada. Es interesante destacar que así como la positividad mínima será la de sangres con una unidad reagina, es común encontrar positivities en 32, 64 y 128 unidades, habiéndose encontrado en oportunidades sangres con 1.024 unidades reaginas, vale decir, con sangres que aún diluidas 1.024 veces mantienen su positividad.

Debemos ante todo hacer hincapié en el *fenómeno de zona*, tan importante en las reacciones de floculación. Así como la reacción de Wassermann tiene su menor sensibilidad y pueden presentar poder anti-complementario; las reacciones de floculación pueden presentar fenómenos zonales que les hacen perder exactitud.

*Fenómenos de zona*: Se llama así a los resultados "*falsos positivos débiles*", "*falsos dudosos*" y hasta "*falsos negativos*" obtenidos al examinar sangre o líquido céfalorraquídeo sífilíticos intensamente positivos; hechos estos que constituyen, el mayor riesgo de las reacciones de floculación.

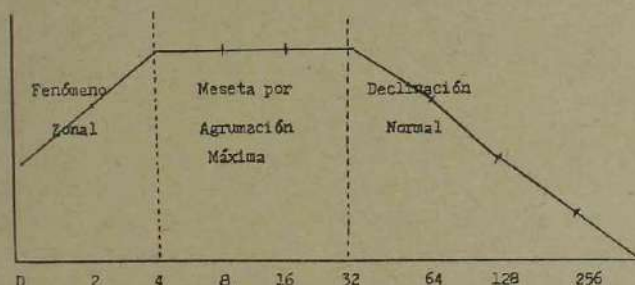
Estas circunstancias nos ponen de manifiesto el cuidado que hay

## TORRES.—MICRORREACCION DOSIMET. DE PAGNIEZ 151

que tener en la clasificación de dadores de sangre y en los exámenes prenupciales frente a los posibles portadores de sífilis ignoradas.

Normalmente los líquidos céfalorraquídeos y los sueros sífilíticos al flocular las emulsiones antigénicas, denuncian una positividad (formación de grumos), la cual irá en forma descendente, hasta hacerse negativo (dispersión total del antígeno), por la dilución en forma progresiva de dichos sueros en solución salina. Según Pagniez en su gráfico de coordenadas y abscisas ha querido representar "Que el número correspondiente a la dilución realizada para conseguir la negativización será siempre el mismo, para cada sangre, líquido céfalorraquídeo que se controle con una misma reacción y representará el contenido de "unidades reagentas" de dicha sangre o líquido céfalorraquídeo.

En las reacciones de floculación, los sueros hiperpositivos pueden revelar resultados débiles y hasta negativos al examen directo. Al ser diluidos progresivamente en solución salina, irán denunciando en forma paradójica una creciente positividad (representada por grumos de mayor tamaño), hasta llegar a un máximo (formando una meseta), para luego declinar como normalmente hasta la negativización.

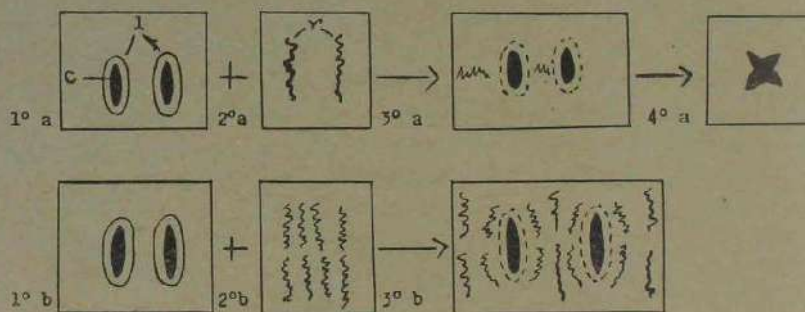


Esto explica algunos de los resultados en las serologías expresadas en "cruces" y que en oportunidades vemos aumentar en lugar de disminuir durante el tratamiento y esa falsa interpretación del laboratorio dificultará la apreciación clínica del curso de la enfermedad.

Los sueros positivos fuertes (16 a 64 unidades reagentas) suelen presentar curvas, en las que se observa una meseta inicial (correspondiente al máximo de agrumación objetiva) más o menos alargada. Es fácil comprender que el examen sin diluciones realizado en estos enfermos durante su tratamiento, al seguir el curso de la curva, se mantendrá señalando *máximo de agrumación*; provocando en consecuencia una falsa interpretación de serología irreductible. Pagniez explica los fenómenos de zona representando a las partículas antigénicas de las emulsiones empleadas en las reacciones de floculación por unidades de colesterol (*hidrofóbico*) cubiertas por un lipóide (*hidrofílico*) que las mantendrá en suspensión, al conferirles su propiedad de superficie. Veremos

que dichas unidades de superficie al ser expuestas a las reagentas presentes en mayor o menor cantidad en los sueros positivos sufrirán un ataque de su cubierta lipoidal, que adquirirá una mayor o menor hidrofobia y que se concretará a su vez en la mayor o menor agrupación de la emulsión antigénica.

En los sueros hiperpositivos podemos suponer que su gran cantidad de *reagentas* (relacionadas éstas con las globulinas y por lo tanto hidrofílicas) como cercando totalmente a cada unidad colesterol-lipoidal y formando una segunda envoltura, que por sus caracteres de superficie mantendrá el estado de dispersión simulando una reacción negativa.



Al diluir convenientemente estos sueros hiperpositivos habremos disminuído su contenido en *reagentas*, permitiendo por lo tanto ubicarlos en la zona correcta de floculación. *Estos errores de las reacciones de floculación ocurren por la insistencia en casi todas las técnicas, de persistir en el empleo de cantidades fijas del suero cuestionado.*

Precisamente y por oposición la disciplina que se siente en la micro-reacción, *Pagniez ordena emplear en el examen de rutina, suero directo y diluído al 1/5*, con lo cual se consigue no solamente evitar los "fenómenos zonales", sino que alcanzar una real apreciación cuantitativa de la positividad.

Debemos tener en cuenta que no existe ninguna relación entre el tamaño de los grumos en las reacciones de floculación y el grado de positividad de los sueros, como para que permita aceptarse una escala objetiva para clasificar las intensidades.

En lo que se refiere a la parte dosimétrica es de capital interés, en el control del curso de los tratamientos sífilíticos, como así también para tener la respuesta correcta del paciente frente a los agentes terapéuticos.

La técnica permite en la práctica hacer una determinación micro-dosimétrica con un mínimo de exigencias en material y tiempo. Por lo que hemos dicho anteriormente al referirnos a los fenómenos zonales se debe aconsejar haber abandonado de la difundida justipreciación de la positividad mediante "cruces", porque ella es convencional y no representa

otra cosa que la apreciación personal y objetiva del técnico que las realiza; y valga también lo dicho para insistir nuevamente como única estimación de la positividad de los sueros, sangres o líquidos céfalorraquídeos, su título o número de unidades reaginas.

Por otra parte, la dosimetría de las reaginas permite poner a un mismo nivel el criterio de varios técnicos al informar las positivities mínimas fuera del escollo del factor personal.

Clinicamente es una reacción de especificidad comparable a las del tipo Wassermann o Kahn standard; es tan sensible y hasta a veces más que la Kahn presuntiva, esta cualidad la convierte en una determinación de laboratorio finamente dotada, capaz de aportar datos fehacientes precozmente.

Acusa resultados positivos antes y se negativiza mucho después que la Kahn standard, ocurriendo lo mismo con la reacción de Wassermann.

Es muy precoz y se citan casos que tienen dos unidades de reaginas en el sexto día de la existencia del chancro.

Las reacciones dosimétricas permiten seguir más claramente la evolución del estado humoral de un mismo enfermo. Esto se infiere, como en todas las serorreacciones cuantitativas, de la apreciación numérica tal como la utilizada en la reacción de Pagniez. Su gama de expresión varía entre una dos y su progresión geométrica en unidades reaginas.

Numerosas técnicas serológicas cuantitativas ya sea de floculación o de desviación del complemento fueron propuestas.

La técnica de Pagniez que presentamos permite realizar determinaciones microdosimétricas con un mínimo de exigencia en material y en tiempo.

Las características técnicas en esta reacción la podemos concretar en tres fases:

1º Emplear una misma emulsión antigénica de alta estabilidad (hasta 20 días), tanto para determinaciones en líquidos céfalorraquídeos, en gota de suero sanguíneo o en gota de sangre seca.

- a) Economía de material y tiempo.
- b) Microtomas de especial interés en Pediatría.

2º Examen de rutina empleando sistemáticamente la muestra en examen directo y su dilución 1/5, con lo que se logra:

- a) Certificar los resultados negativos.
- b) Eliminar los fenómenos prezonales.
- c) Alcanzar una real apreciación semicuantitativa de la positividad.

3º Determinación dosimétrica complementaria en los sueros en todo grado de positividad y que permitirá:

- a) La correcta valoración de los resultados positivos.

- b) La correcta observación del tratamiento y de la terapéutica.
- c) La equiparación de las lecturas con diversas técnicas.

Las cualidades de esta reacción fueron estudiadas comparativa y estadísticamente, frente a técnicas de Wassermann, Kahn standard, Kahn presuntiva, Kline, etc., por diversos autores tales como Ferloni y Raimondo, Silveti Bonatti y Socci, Ferloni Gazzano, Facondini, Pelfis y Zamborlini, etc., habiendo merecido conclusiones favorables por su sensibilidad y especificidad, como así también por su sencillez que la hace adoptable a los pequeños laboratorios.

#### RESUMEN

Se insiste en la necesidad del empleo de reacciones cuantitativas, para la mayor interpretación de las curvas serológicas de los enfermos luéticos, para la mejor apreciación de las evoluciones favorables o no, mostrando la velocidad con que se efectúan los cambios humorales. Permite valorar el efecto de cada medicamento en cada enfermo, ilustrándonos en el pronóstico.

Se destacan las características en la microrreacción dosimétrica Pagniez de especial interés en Pediatría, por su realización en pequeñas cantidades de sangre, sus condiciones de especificidad y su fácil ejecución.

#### BIBLIOGRAFIA

- Pagniez, V. F. M.*—Microrreacción dosimétrica para el diagnóstico de la sífilis con antígeno base de Boudet-Reulens. "Rev. As. Bioq. Arg.", 1479; t. XIV, n° 53.
- Ferloni, V. J. y Raimondo, A.*—Valor de la microrreacción dosimétrica de Pagniez en el diagnóstico, control y pronóstico en la sífilis. Trab. aprobado en el IV Cong. Nacional de Med., La Plata, 1947.
- Silveti, L.; Bonatti, A. y Socci, A.*—Nuestra experiencia sobre la reacción Pagniez. Seg. Form. Dermat. de Tucumán, oct. 1949.
- Ferloni, V. J. y Gazzano, P.*—Técnica de la microrreacción dosimétrica de Pagniez y su aporte en el diagnóstico de la sífilis, de la secuela serológica y de la falsa sífilis biológica. "Rev. Sanid. Militar", 1950; t. XLIX, 121.
- Facondini, J. C.*—Reacción serológica de Pagniez. Valor comparativo con otras serorreacciones. "Rev. Sanid. Aeronáutica", 1950; vol. I, n° 4, 193.
- Delfis, M. A. y Zamborlini, P.*—Diagnóstico serológico precoz de la sífilis primaria. Segunda sesión científ. As. Biop. Arg., octubre de 1950.

**Sociedad Argentina  
de Pediatría**



Por una niñez y  
adolescencia sanas,  
en un mundo mejor