



**FACUL
TAD DE
CIENCI
AS DE
LA
SALUD
“DR.
ENRIQ
UE
ORTEG
A
MOREI
RA”**

Incidencia del incremento de peso corporal en niños de 1 a 5 años con historia de bajo peso al nacer, de la consulta externa pediátrica, Hospital General Del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos.

Artículo presentado como requisito para la obtención del título:

(Médico)

Por los estudiantes:

María Gabriela García Bermúdez

Alvaro José Giler Murillo

Bajo la dirección de:

Yolanda Valdés PhD.

**Universidad Espíritu Santo
Carrera de Medicina
Samborondón - Ecuador
junio del 2023**

Incidencia del incremento de peso corporal en niños de 1 a 5 años con historia de bajo peso al nacer, de la consulta externa pediátrica, Hospital General Del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos

CM2022008

Fechas · Dates	
Recibido: 29.04.2023 Revisado: 25.05.2023 Aprobado: 12.06.2023	

Resumen

Objetivo: Identificar la relación entre el bajo peso al nacer o durante los primeros seis meses de vida *versus* incremento de peso corporal en niños de 1 a 5 años de edad, atendidos durante el 2022 por el Hospital General del Norte IESS Los Ceibos. La obtención de los datos de interés clínico, se obtuvo a partir de la revisión de las historias clínicas de una muestra de 133 niños. Se observó un ligero predominio de sexo masculino en 74 niños (55,64%). Llama la atención como aproximadamente un cuarto de los niños procedían de zonas urbanas de Guayaquil. Alrededor del 20% presentaron bajo peso durante los primeros seis meses de vida. No obstante, al comparar el incremento de peso corporal entre niños con y sin bajo peso no se encontró diferencias significativas, lo cual pudiera estar condicionado por el manejo médico y los cuidados dispensados por la familia.

Palabras clave: bajo peso neonatal, incremento de peso corporal, niños menores de 5 años

Abstract

Objective: To identify the relationship between low weight at birth or during the first six months of life versus increased body weight in children from 1 to 5 years of age treated in 2022 by the Hospital General del Norte IESS Los Ceibos. Data of clinical interest was obtained from the review of the medical records of a sample of 133 children. A slight male predominance was found in 74 children (55.64%). It is striking how approximately a quarter of the children came from urban areas of Guayaquil. About 20% appeared underweight during the first six months of life. However, when comparing the increase in body weight between children with and without low weight, no significant differences were found, which could be conditioned by medical and family care.

Keywords: low birth weight, increased body weight, children under 5 years

Introducción

En Ecuador, al igual que en otros países latinoamericanos, se evidencia una tendencia al incremento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población adulta e infanto-juvenil. Según el informe de la OMS en el 2016, 41 millones de niños menores de 5 años ya presentaban sobrepeso u obesidad (1). Resultados de la encuesta nacional de salud y nutrición ENSANUT, en el 2018 Ecuador contaba con una prevalencia de sobrepeso u obesidad tasa de 35,4% en la población infantil de 5 a 10 años, siendo la tasa de prevalencia de incremento del peso corporal, mayor en niños de zonas urbanas con un 36,9% a diferencia del 32,6% de los de zonas rurales. Estas tasas de prevalencia de incremento de peso corporal en la población infantil, indican la contribución de cifras elevadas de niños con un peso corporal por encima de los percentiles correspondientes para la edad. Llama la atención como entre el 2013 al 2018, el 8,9% de los niños nacidos vivos tenían BPN, definidos como neonatos con un peso corporal inferior a los 2500 gramos (2).

En investigaciones previas, se ha identificado la relación entre el BPN con la probabilidad de desarrollar sobrepeso u obesidad, así como enfermedades cardiometabólicas en la etapa adulto-juvenil (3)(4). El estudio de *Birthweight sobre "Type 2 Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease: Addressing the Barker Hypothesis With Mendelian Randomization"* se utiliza el BPN como "indicador de retraso del crecimiento intrauterino, lo cual relacionan con aumento de la susceptibilidad de desarrollo de enfermedad de las arterias coronarias y Diabetes mellitus tipo 2." (5)(6)(7).

El presente estudio, recopiló información sobre la relación entre BPN o durante los seis meses de vida con el desarrollo de obesidad en una muestra de 133 niños de 1 a 5 años de edad de la Consulta Externa del Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos (HGNGC). Los resultados de este estudio, basados en las fuentes internacionales y nacionales consultadas, se pondrán al servicio del HGNGC, de modo que sistematicen el seguimiento del aumento del peso corporal en niños menores de 5 años para evitar la obesidad infantil y las comorbilidades asociadas en el futuro.

Desarrollo del tema

La OMS define el sobrepeso y la obesidad como la acumulación excesiva de grasa en tejido adiposo, a la vez, que constituye un factor de riesgo para la salud. El incremento del peso corporal, constituye uno de los principales problemas de salud pública, Existen evidencias del efecto de la persistencia de sobrepeso sobre el desarrollo físico y social, durante las primeras etapas de la vida (9).

Entre los diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de obesidad o sobrepeso en niños, se destacan el estilo de vida, los patrones nutricionales inadecuados, la carga familiar y la epigenética. En particular, las modificaciones epigenéticas, aunque no afectan la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN), introducen cambios en la expresión, dada por la adición de grupos químicos, como metilación de bases las bases del ADN o proteínas que interactúan con este (10). Aunque las modificaciones epigenéticas no afectan la secuencia del ADN, las asociadas a obesidad como tipo de dieta, el estrés o exposición a toxinas pueden transmitirse de una generación a la siguiente (11).

La Hipótesis de Barker, reconocida como la hipótesis de orígenes fetales, propone que el entorno en el que se desarrolla un feto tiene un impacto significativo sobre los resultados de su salud en el futuro (12). Esta hipótesis sugiere que, condiciones prenatales adversas, como la mala nutrición materna o exposición a diversas toxinas, pueden conducir a las modificaciones epigenéticas que aumentan el riesgo de resistencia a la insulina (RI), Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedades cardiovasculares (12). En estudios epidemiológicos, se ha observado relaciones de asociación entre el BPN y el incremento de riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares, de DM2 y la obesidad (13). En algunas investigaciones, plantean como la producción de modificaciones epigenéticas fetales a corto plazo, en respuesta a las condiciones adversas intrauterinas, incrementa la probabilidad de supervivencia, pero, a largo plazo tienen consecuencias negativas para la salud (14) (15).

El BPN, a menudo se ha asociado con la restricción del crecimiento en el útero (RCIU) y la tendencia a experimentar un crecimiento de recuperación durante los primeros años de vida (16). Este fenómeno, conocido como *catch-up growth* o crecimiento recuperador, plantea que el cuerpo del bebé puede compensar el lento crecimiento uterino aumentando su tasa de crecimiento para llegar a alcanzar el tamaño y peso según la edad. Sin

embargo, el grado de recuperación de estos patrones de crecimiento no son iguales en todos los niños (17).

La recuperación del crecimiento no está garantizada, por lo que no todos los bebés con BPN llevan a cabo este proceso con éxito (18). Existen diversos factores que pueden influir en la recuperación del crecimiento, entre los cuales se incluye la gravedad y duración de la RCIU, la salud general del bebé y estado nutricional, así como lo planteado en la hipótesis de Barker. La conservación de este crecimiento acelerado del peso corporal a lo largo de la vida, es una de las causas del incremento de la prevalencia de sobrepeso, obesidad y sus comorbilidades cardiometabólicas en la población infanto-juvenil y adulta (19)(20).

En esta investigación, se estudió una muestra poblacional de 133 niños de 1 a 5 años de edad, dada la relativa homogeneidad en cuantos hábitos de alimentación y nivel de actividad física, factores que frecuentemente modifican los resultados en mayor de 5 años (21). Los datos fueron obtenidos en el Hospital del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos, hospital moderno que cuenta con una estadística adecuada, los servicios de las especialidades de Neonatología y Pediatría requeridos para realiza el estudio. La autorización y apoyo de los Departamentos de Estadística y Pediatría permitió acceder a las historias clínicas y al registro de datos estadísticos de la muestra población de niños de 1 a 5 años de edad con obesidad o sobrepeso, procedentes de zonas urbanas o rurales.

2 Metodología

Se realizó un estudio observacional descriptivo longitudinal retrospectivo en el Hospital General del Norte IESS Ceibo, en una muestra de 133 niños de 1 a 5 años de edad, durante el año 2022, previa solicitud de autorización para acceder a la información de las historias clínicas (HC) y los datos registrados en el departamento de estadística del HGNGC. Al no hacer uso de los datos personales individuales ni ningún tipo de intervención en los niños, no se requirió del consentimiento informado de padres o tutores de los infantes. A partir de la revisión de las historias clínicas de los niños con diagnóstico de sobrepeso u obesidad, asistidos por el hospital, se obtuvo los datos del peso al nacer o de los primeros seis meses de vida, así como los datos registrados por el monitoreo anual hasta cumplir los 5 años

de edad, también se incluyeron las características sociodemográficas maternas. El estudio incluyó todos los niños que cumplían con los criterios de inclusión: asistidos por la consulta externa pediátrica del HGNGC en el 2022, niños de 1 a 5 años de edad con historia clínica de neonatos a término, el peso al nacer o durante los primeros seis meses de vida. Se excluyeron los niños con diagnóstico confirmado de enfermedades endocrino-metabólica, dentro de los 5 primeros años de vida. Para el análisis de las variables edad, peso al nacer y características sociodemográficas, se utilizó el programa SPSS versión 25.

Resultados

En la tabla 1 se presenta la frecuencia de distribución de los 133 niños de 5 años con sobrepeso/obesidad según el sexo y la zona de residencia y el peso al nacer. En esta se muestra el predominio del sexo masculino en 74 (55,64%) casos, 92 (69,17%) procedentes de zonas urbanas de Guayaquil y 23 (17,29%) con BPN. Cerca del 20% de los pacientes presentaron bajo peso durante los primeros seis meses de vida.

Tabla 1: Características generales de los pacientes

Tabla 1: Características generales de los pacientes			
		N=133	Porcentaje
Sexo	Masculino	74	55,64%
	Femenino	59	44,36%
Zona	Urbano	92	69,17%
	Rural	41	30,83%
Bajo peso al nacer	No	110	82,71%
	Si	23	17,29%

En la tabla 2, se muestra la media y desviación estándar del peso de los niños. Se encontró que la media del peso aumenta aproximadamente 5 kg por año, con un pico máximo

a los cuatro y cinco años de 45 y 47 kg respectivamente. En esta, se muestra la tendencia a la ganancia continua de peso corporal por año, incluso en niños con bajo peso en los primeros 6 meses de vida. Adicionalmente, se muestra la relación de la presencia o ausencia del bajo peso durante los primeros seis meses de vida y el peso en cada año de vida hasta los cinco años. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los niños con y sin bajo peso al nacer, como se muestra en la gráfica 1.

Tabla 2: Relación entre bajo peso e incremento del peso corporal en los primeros 5 años de vida

Peso en Kg	Media (DE)	IC	Bajo peso		P valor
			No	Si	
			Media (DE)	Media (DE)	
Al nacer	3,49 (0.95)	1,80-7,80	-	-	-
Un año	10,46 (2.48)	4,60-18,00	10,58 (2.29)	9,84 (3.26)	0.135
Dos años	15,45 (3.34)	7,00-25,60	15,48 (3.27)	15,32 (3.71)	0.420
Tres años	19,95 (4.45)	9,30-36,00	19,72 (4.13)	21,09 (5.71)	0.287
Cuatro años	23,98 (5.39)	11,00-45,00	23,80 (5.12)	24,80 (6.62)	0.413
Cinco años	27,64 (5.91)	12,00-47,00	27,50 (5.86)	28,27 (6.27)	0.286

Se calculó la variable “Delta Peso” restando el peso a los 5 años y el peso durante los primeros seis meses. Se encontró que los pacientes mostraban un aumento medio del peso de $24,14 \pm 9,1$ kg, con un mínimo de 10,2 kg y un máximo de 42,9 kg. Aunque, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.053$) entre aumento del peso corporal durante los 5 años que fueron monitoreado los niños con y sin bajo peso durante los primeros seis meses de vida Sin embargo, se observó una moderada diferencia de casi tres

puntos en el aumento de peso entre los casos sin bajo peso y con bajo peso en los primeros seis meses de vida $23,75 \pm 5,81$ vs. $26,0 \pm 6,2$ kg. En el gráfico 1, se muestra la diferencia de peso corporal entre los pacientes con y sin bajo peso en los primeros seis meses de vida.

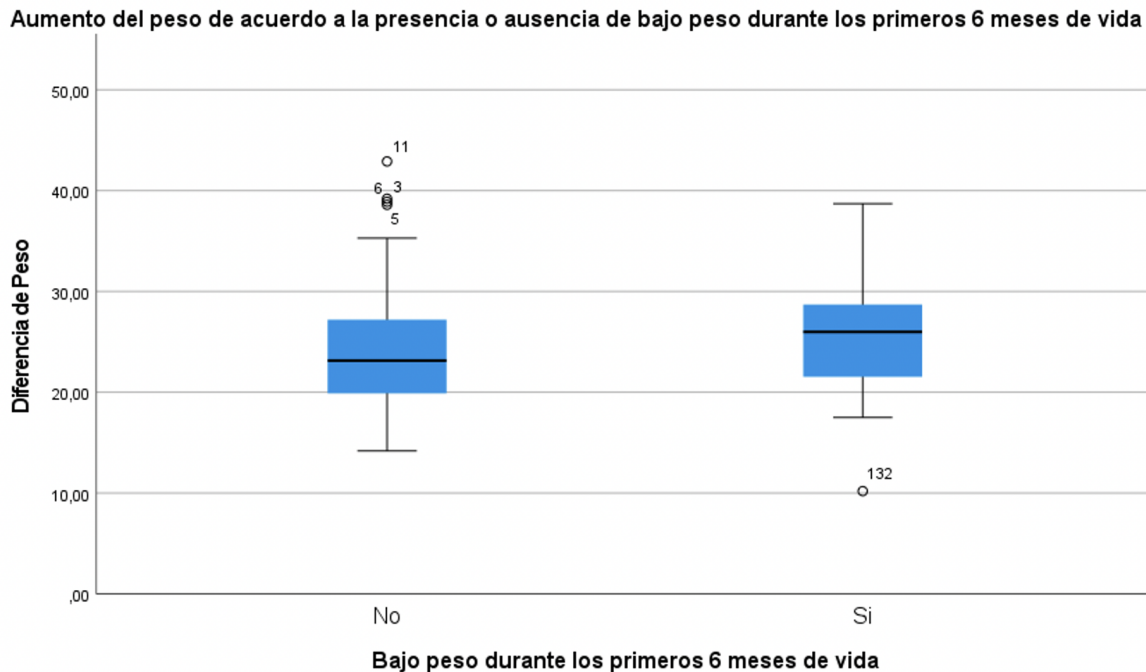


Gráfico 1: Relación entre la diferencia de pesos a los 5 años y la ausencia/presencia de bajo peso en los primeros seis meses de vida

Discusión

No se encontró relación de asociación entre el bajo peso en los primeros seis meses de vida y el aumento del peso corporal en el monitoreo anual durante los cinco primeros años de vida. Los resultados de este estudio, se contrastó con lo planteado por la literatura revisada la cual plantea que, existe relación de asociación entre el bajo peso al nacer y la probabilidad de desarrollo de enfermedades cardiometabólicas. La hipótesis de Barker, plantea como la nutrición durante la etapa embrionaria y la salud del tracto reproductivo de la madre influyen sobre el incremento de riesgo de desarrollo de enfermedades subsecuentes; mientras que, la hipótesis *DOHaD* (*developmental origins of health and disease*), propone que la desnutrición durante el crecimiento intrauterino, influye sobre la programación de manera permanente del metabolismo de los órganos, lo cual, es una condiciona de predisposición al desarrollo de enfermedades cardiometabólicas en el futuro (5)(11). No obstante, en este estudio, estas

hipótesis no se pudieron verificar debido a las limitaciones que se presentaron por el tamaño de la muestra.

En los resultados del estudio, se observó aumento progresivo del peso corporal durante los primeros 5 años de vida monitoreados, tanto en los niños con bajo peso durante los primeros seis meses de vida como los que tenían normopeso. No obstante, si estos, se comparan con los resultados de la revisión sistemática y el metaanálisis publicado en el artículo "*Health impact of catch-up growth in low-birth weight infants*", en el que se analiza el impacto de recuperación del crecimiento en niños con bajo peso al nacer, se puede afirmar que, en estudio, se observó una tendencia a la recuperación de crecimiento o *catch-up growth* (17).

A diferencia de otras investigaciones, que contaron con una muestra poblacional global conformada con pacientes con BPN, la muestra a la cual se tuvo acceso solo comprendió un 20% de niños con esta condición, lo cual limitó el alcance del mismo. Otro de las limitaciones en cuanto a tamaño y condición de la muestra de estudio, fue la pandemia SARS-COV 2 iniciada en el 2020 que, ocasionó diversas irregularidades dentro de los primeros años de vida de los niños incluidos en la población pediátrica elegida. No obstante, la evidencia sugiere que los cambios de los hábitos de alimentación, la adopción de un estilo de vida sedentario, así como los niveles de estrés vividos durante la pandemia, influyeron sobre el aumento del riesgo de sobrepeso u obesidad (21).

La infección por SARS-CoV 2, no solo afectó los hábitos y estilo de vida de los niños, sino también la cifra de casos atendidos en la consulta externa durante los meses de cuarentena y años de la pandemia, lo que afectó el número de niños que integraron la muestra de estudio. Entre otras de los factores que afectaron el tamaño de la muestra de estudio, fue la ausencia de registro del peso al nacer en las historias clínicas de niños pues la mayoría no nacieron en el HGNGC. Sin embargo, para mitigar en parte esta limitante, se incluyó el peso de los neonatos hasta los primeros 6 meses que, no se contó con un grupo control para comparar los resultados.

En cuanto a la distribución de los niños según el sexo y la zona de residencia, hubo un predominio del sexo masculino en el 55,64% de los casos. Esta proporción puede variar en diferentes poblaciones y estudios, y sería interesante compararla con los datos de otros artículos científicos.

Resulta necesario destacar que la mayor limitación del estudio fue incluir sólo casos con atenciones sistemáticas por la consulta externa del hospital durante los 5 primeros años de vida de niños con BPN. Los niños en los que se discontinuó el monitoreo del peso corporal, se excluyeron del estudio, lo cual redujo aún más el tamaño de la muestra y, por consiguiente, el análisis estadístico de los datos. Así mismo, la frecuencia de atención durante la pandemia se redujo significativamente. El 17,29% de neonatos con BPN encontrados en este estudio, es un indicador de la necesidad de ampliar el número de la muestra para estudios posteriores poder correlacionar el BPN con el riesgo de desarrollo de enfermedades crónicas cardiometabólicas, durante la etapa infanto-juvenil y adulta en Ecuador.

Conclusiones

Los resultados del estudio no muestran relación con la hipótesis de Barker ni la hipótesis *DOHaD*, pero sí con la recuperación de peso o *catch up*, así como BPN con la tendencia a la obesidad y el sobrepeso postnatal, aunque en el estudio no se encontró diferencias significativas entre los niños a término con normopeso *versus* con BPN.

En la investigación realizada hubo limitaciones que restringen el alcance del estudio que originalmente se había propuesto. No obstante, los datos recopilados son precedentes para futuras investigaciones sobre el tema ya que es necesario contrastar los resultados obtenidos en la muestra poblacional estudiada con otras de mayor tamaño en áreas urbanas de Ecuador. A su vez se recomienda la realización de estudios que midan el desarrollo de los neonatos con BPN en un mayor periodo para poder indagar sobre las consecuencias de las hipótesis de Barker y *DOHaD*.

Referencias

1. Obesidad y sobrepeso [Internet]. www.who.int. [cited 2022 Dec 13]. Available from: <https://rb.gy/hgnoc>
2. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición [Internet]. Available from: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/webinec/Estadisticas_Sociales/ENSANUT/ENSANUT_2018/Principales%20resultados%20ENSANUT_2018.pdf
3. Morton SU, Brodsky D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. C.&P. [Internet]. 2016 Sep [cited 2022 Mar 22]; 43(3):395–407. Available from: <https://rb.gy/och5v>

4. Solano S, Lacruz T, Blanco M, Moreno T, Leal B, Graell M, Sepúlveda AR. Factores perinatales y su influencia en la obesidad infantil: estudio de casos y controles. *An Sist Sanit Navar* 2016; 39: 347-355.
5. Fall CHD, Kumaran K. Metabolic programming in early life in humans. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2019 Feb 25;374(1770):20180123.DOI: [10.1098/rstb.2018.0123](https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0123)
6. Luo Z.C, Fraser W.D, Julien P, Deal C.L, Audibert F, Smith G.N, et al. Tracing the origins of “fetal origins” of adult diseases: Programming by oxidative stress?. *M.H* [Internet]. 2006 Jan [cited 2021 Dec 13]; 66(1):38–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.08.020>
7. Zanetti D, Tikkanen E, Gustafsson S, Priest JR, Burgess S, Ingelsson E. Birthweight, Type 2 Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018 Jun;11(6). DOI: [10.1161/CIRCGEN.117.002054](https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.117.002054)
8. Martín-Calvo N, Goni L, Tur JA, Martínez JA. Low birth weight and small for gestational age are associated with complications of childhood and adolescence obesity: Systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2021 Nov 16; DOI:[10.1111/obr.13380](https://doi.org/10.1111/obr.13380)
9. Thomas-Eapen N. Childhood Obesity. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2021 Sep;48(3):505–15.<https://doi.org/10.1016/j.pop.2021.04.002>
10. González-Becerra K, Ramos-Lopez O, Barrón-Cabrera E, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martínez-López E, et al. Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: a systematic review. *Lipids in Health and Disease* [Internet]. 2019 Oct 15 [cited 2023 Feb 1];18(1). Available from: doi: [10.1186/s12944-019-1120-6](https://doi.org/10.1186/s12944-019-1120-6)
11. Ryznar RJ, Phibbs L, Van Winkle LJ. Epigenetic Modifications at the Center of the Barker Hypothesis and Their Transgenerational Implications. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2021 Dec 2 [cited 2023 Feb 8];18(23):12728. Available from: doi: [10.3390/ijerph182312728](https://doi.org/10.3390/ijerph182312728)
11. Calkins K, Devaskar SU. Fetal Origins of Adult Disease. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* [Internet]. 2011 Jul [cited 2023 Apr 1];41(6):158–76. Available from: doi: [10.1016/j.cppeds.2011.01.001](https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2011.01.001)
13. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin* [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2023 Apr 9];60(1):5–20. Available from: doi: [10.1093/bmb/60.1.5](https://doi.org/10.1093/bmb/60.1.5)

14. Gantenbein KV, Kanaka-Gantenbein C. Highlighting the trajectory from intrauterine growth restriction to future obesity. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2022 Nov 11 [cited 2023 Feb 8];13. Available from: DOI: [10.3389/fendo.2022.1041718](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1041718)
15. Kimm SYS. Fetal origins of adult disease: the Barker hypothesis revisited 2004. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* [Internet]. 2004 Aug [cited 2023 Jan 30];11(4):192–6. Available from: doi: [10.1016/j.cpped.2011.01.001](https://doi.org/10.1016/j.cpped.2011.01.001)
16. Nutrición Hospitalaria - Arán Ediciones, S.L. [Internet]. *Nutricionhospitalaria.org*. 2017 [cited 2023 Jan 30]. Available from: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.1572>
17. Martin A, Connelly A, Bland RM, Reilly JJ. Health impact of catch-up growth in low-birth weight infants: systematic review, evidence appraisal, and meta-analysis. *Maternal & Child Nutrition* [Internet]. 2016 Mar 22 [cited 2023 Feb 20];13(1). Available from: <https://doi.org/10.1111/mcn.12297>
18. Durá-Travé T, San Martín-García I, Gallinas-Victoriano F, Chueca Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Crecimiento recuperador y factores asociados en niños de muy bajo peso al nacer. *Anales de Pediatría* [Internet]. 2020 Nov [cited 2023 Feb 9];93(5):282–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.06.017>
19. Nakayama K, Ichikawa G, Naganuma J, Koyama S, Arisaka O, Sairenchi T, et al. Adiposity rebound in very-low-birth-weight infants. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2021 Nov 30 [cited 2023 Feb 9];35(1):105–8. Available from: DOI: [10.1515/jpem-2021-0333](https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0333)
20. Singhal A. Long-Term Adverse Effects of Early Growth Acceleration or Catch-Up Growth. *Annals of Nutrition and Metabolism* [Internet]. 2017 [cited 2023 Feb 9];70(3):236–40. Available from: DOI: [10.1159/000464302](https://doi.org/10.1159/000464302)
21. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en estudiantes adolescentes ecuatorianos del área urbana [Internet]. *Alanrevista.org*. 2020 [cited 2023 Feb 1]. Available from: <https://rb.gy/9xdoq>
22. Jenssen BP, Kelly MK, Powell M, Bouchelle Z, Mayne SL, Fiks AG. COVID-19 and Changes in Child Obesity. *Pediatrics* [Internet]. 2021 May 1;147(5). Available from: DOI: [10.1542/peds.2021-050123](https://doi.org/10.1542/peds.2021-050123)